



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

DISPOSICIÓN N° 5601

BUENOS AIRES, 04 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021467-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA 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 N° 9.763/64, N° 1.890/92, N° 150/92 (t.o. Decreto N°177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. Decreto N° 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° 5601

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.

S) 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.

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



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

DISPOSICIÓN N° 5601

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 DOSA 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 LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5,
ARTICULO 2º - Autorízanse 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.

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.



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

DISPOSICIÓN N° **5601**

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.

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 PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021467-12-0

DISPOSICIÓN N°: **5601**

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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5601**

Nombre comercial: BOSENTAN DOSA

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ELABORACION Y FRACCIONAMIENTO: DONATO, ZURLO & CÍA S.R.L., sito en VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: LABORATORIO DOSA S.A., sito en GIRARDOT 1369, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN 62.5 DOSA.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: BOSENTAN ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES DE CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA (IDIOPATICA Y FAMILIAR). HIPERTENSION



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

5601

ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CORTOCIRCUITOS SISTEMICO-PULMONARES CONGENITOS Y FISILOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN SE HAN OBSERVADO MEJORIAS EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR CLASE FUNCIONAL II DE LA OSM. BOSENTAN TAMBIEN ESTA INDICADO PARA LA REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 2 mg, OPADRY YS-1-7003 4.9 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 5 mg, AMARILLO DE QUINOLINA 0.1 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 4 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE



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

5601

USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN 125 DOSA.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: BOSENTAN ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES DE CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA (IDIOPATICA Y FAMILIAR). HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CORTOCIRCUITOS SISTEMICO-PULMONARES CONGENITOS Y FISILOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN SE HAN OBSERVADO MEJORIAS EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR CLASE FUNCIONAL II DE LA OSM. BOSENTAN TAMBIEN ESTA INDICADO PARA LA REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:



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

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

Excipientes: POVIDONA 4 mg, OPADRY YS-1-7003 4.9 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2 mg, CROSCAMELOSA SODICA 8 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 10 0.1 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°

5601

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

5.601

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

560



Proyecto de Prospecto
Bosentan 62.5 DOSA
Bosentan (Como monohidrato) 62,5mg
Bosentan 125 DOSA
Bosentan (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada comprimido recubierto de Bosentan 62.5 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscaramelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscaramelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

INDICACIONES

Bosentan Dosa esta indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS.

Se ha demostrado eficacia en:

- Hipertensión Arterial Pulmonar primaria (idiopática y familiar)

Laboratorio BOSSA S.A.

[Firma]
Elicia Terzo
Directora Técnica

- 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 clase funcional II de la OMS. Bosentan DOSA también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Grupo fármaco terapéutico: otros agentes para la hipertensión, código ATC: C02KX01

MECANISMO DE ACCIÓN:

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

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

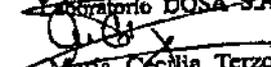
Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET_A y ET_B, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET_A (K_i = 4,1–43 nano molar) que por los receptores ET_B (K_i = 38–730 nano molar). Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no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

EFICACIA

MODELOS ANIMALES

En modelos animales de hipertensión pulmonar, la administración oral crónica de bosentan prolongó la supervivencia, redujo la resistencia vascular pulmonar e invirtió la hipertrofia vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. En los modelos animales de fibrosis pulmonar, bosentan redujo el depósito de colágeno en los pulmones.

EFICACIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

~~Laboratorio DOSA S.A.~~

 Maria Cecilia Terzo
 Farmacéutica - R.N. 13.153
 Dirección Técnico

Se han realizado dos estudios multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352 EBREATHE-1) 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). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de bosentan dos veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas en estos ensayos fueron de 125 mg dos veces al día en AC-052-351 y 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en AC-052-352. Bosentan fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el paciente, y que incluía 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 estudios, 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. 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, 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 cardiaco 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 estudio AC-052-352, 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


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Dirección Técnica



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 (AC-052-364; EARLY), 185 pacientes con HAP de clase funcional II de la OMS (con estado basal de una distancia de marcha de 6 minutos 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 no habían recibido anteriormente tratamiento para la HAP ($n=156$) o habían recibido una dosis estable de sildenafil ($n=29$). Las variables coprimarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en las resistencias vascular pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida de 6 minutos al 6º mes versus placebo. La siguiente tabla refleja el protocolo de análisis pre-especificado.

	RVP (din.sec/cm ⁵)		Distancia TM6M (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=88)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL): media (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio respecto media o (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efecto del tratamiento	-22.60%		19	
CL 95%	-34, -10		-4, 42	
Valor de p	< 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 grupo de tratamiento durante el periodo del estudio a doble ciego de 6 meses, no pudiéndose por lo tanto llegar a ninguna conclusión sobre la supervivencia. En un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AC-052-405 BREATHE-5), 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. 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%;

[Handwritten signature]
 María Cecilia Tarzo
 Farmacología - FAL - 12153
 Dirección: Tucumán

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 intracardiaco 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. En la fase de extensión abierta (AC-052-409) del estudio BREATHE-5, 26 pacientes continuaron recibiendo bosentan durante un período de tratamiento adicional de 24 semanas (media 24.4 ± 2.0 semanas) con un efecto globalmente mantenido.

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, (AC-052-362 [BREATHE-4]), 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. 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 (AC-052-351 y AC-052-352) y/o sus dos extensiones, sin tratamiento control, en fase abierta. La duración media de la exposición a bosentan fue de 1,9 ± 0,7 años (min: 0,1 años; máx.: 3,3 años) y la media de seguimiento fue de 2,0 ± 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 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 ha sido evaluado en un ensayo abierto, no-controlado, en 19 pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (AC-052-356 BREATHE-3, 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. 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

Laboratorio DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Farmacóloga - P.N. 13153
Dirección Técnica



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 periodo 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/m², el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y el descenso medio en la RVP de 389 dinas-seg-cm⁻⁵. 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

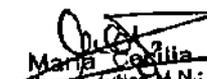
La combinación de bosentan y epoprostenol ha sido investigada en dos ensayos: el AC-052-355 (BREATHE-2) y el AC-052-356 (BREATHE-3). El estudio AC-052-355 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó bosentan con placebo en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento con epoprostenol. El estudio AC-052-356, 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 (estudio AC-052-401 [RAPIDS-1]) y 190 (estudio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pacientes adultos con esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año). En el estudio AC-052-331, 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 estudio AC-052-401, y de 24 semanas en el estudio AC-052-331.

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 periodo 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-ciego en el ensayo AC-052-401, los pacientes desarrollaron una media de 1,4 nuevas úlceras digitales en el grupo de bosentan vs 2,7 nuevas

Laboratorio DUSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Úlceras digitales en el grupo placebo ($p = 0,0042$). Durante las 24 semanas de tratamiento doble-ciego en el estudio AC-052-331, 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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- tiempo-dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta 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 aclaramiento 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 únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de los enzimas hepáticos involucrados 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 los 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

Laboratorio DASA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Directora Técnica

5601



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

P-glicoproteína. 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 el 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 ha sido estudiada en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal (ver secciones 5.1, AC-052-356 BREATHE-3). La exposición a bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inducidas 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 (AC-052-365 FUTURE 1), 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 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 BREATHE-3 y FUTURE 1, 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.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Tenzo
Farmacóloga N.º 13.153
Directora Técnica

Página 8 de 55

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 alto, 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.

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.

POSOLOGÍA Y FORMA 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.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

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

En pacientes adultos, el tratamiento con bosentan 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.

En pacientes pediátricos a partir de los 2 años, 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 por encima de los 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día. 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 efectos adversos en niños si se aumenta la dosis. 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.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacóloga M.N.: 13.153
Directora Técnica

Solo hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos por debajo de 10 años. 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 durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con bosentan después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con bosentan (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser re-evaluado. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de bosentan 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 dependiente de la dosis.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La experiencia en relación con la interrupción brusca de bosentan es limitada. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo esta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con bosentan, 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. El tratamiento con bosentan 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. Los comprimidos deben tomarse por vía oral a la mañana y a la noche con o sin alimento. La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses.

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan. No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para bosentan en niños con esta enfermedad.

POBLACIONES ESPECIALES

PAUTA DE DOSIFICACIÓN EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Laboratorio DOSA S.A.



Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Director Técnico



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A) (ver sección 5.2). Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

PAUTA DE DOSIFICACIÓN EN INSUFICIENCIA RENAL

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

PAUTA DE DOSIFICACIÓN EN ANCIANOS

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Bosentan Dosa
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C (ver Insuficiencia hepática))
- 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 Bosentan Dosa con ciclosporina A
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver Advertencias/Forma de empleo/Interacciones/Embarazo/Lactancia)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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. 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 Efectos Indeseables) aunque también podrían presentarse más tarde. 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


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



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.

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	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
$> 3 \text{ y } \leq 5 \times \text{LSN}$	Confirmar mediante otra prueba hepática. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar bosentan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de bosentan. Seguir controlando 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 más abajo.
$> 5 \text{ y } \leq 8 \times \text{LSN}$	Confirmar mediante una prueba hepática. Si se confirma, 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, valorar la re-introducción del tratamiento con bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
$> 8 \times \text{LSN}$	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción 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 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. Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones de la sección posología y administración.

Maria Cecilia Terzo
 Farmacóloga M.N.: 13.153
 Directora Técnica



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. ULN = Upper Limit of Normal (Límite superior de la normalidad)

CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA

El tratamiento con bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con bosentan no fueron progresivos, y se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses y, trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico. En el periodo post comercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos

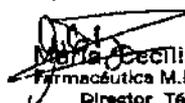
MUJERES EN EDAD FÉRTIL

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. Antes de iniciar el tratamiento con bosentan en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas e 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.

ENFERMEDAD PULMONAR VENO-OCCLUSIVA

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


María Cecilia Torzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Durante el período post-comercialización 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 veno-oclusiva 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 (estudio AC-052-301/302 /ENABLE 1 & 2/), se trató a 1.611 pacientes con insuficiencia cardiaca 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 ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, 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. 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. 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.

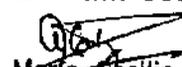
No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos cuando se utiliza bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales.

Debido a la potencial aparición de interacciones relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450 (ver sección 4.5), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

USO CONCOMITANTE CON OTROS MEDICAMENTOS

Glibenclamida: bosentan no debe administrarse de manera concomitante con glibenclamida debido a que existe un mayor riesgo de aumento de las

Laboratorio DUSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

aminotransferasas hepática. Debe utilizarse un tratamiento antidiabético alternativo en pacientes en los que esté indicado un tratamiento antidiabético.

Fluconazol: no se recomienda el empleo concomitante de bosentan con fluconazol. Aunque no se ha estudiado, esta combinación puede producir una importante elevación de las concentraciones de bosentan en plasma.

Rifampicina: no se recomienda la administración concomitante de bosentan con rifampicina. Deberá evitarse la administración concomitante de bosentan con inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

ESTUDIOS ESPECÍFICOS DE INTERACCIÓN HAN DEMOSTRADO LO SIGUIENTE:

Ciclosporina A: la administración concomitante de bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. De hecho, 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 mono terapia. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentan en mono terapia. 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.

Laboratorio DOSA S.A.


Maribel Cecilia Terzo
Farmacéutica N.º: 13.153
Directora Técnica



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.

Glibenclámda: la administración simultánea de 125 mg de bosentan dos veces al día durante 5 días, 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 la bomba exportadora 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.

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 mono terapia, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros.

Warfarina: la administración simultánea de bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con 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 valores del INR, especialmente durante la introducción de bosentan y el periodo de incremento de dosis.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

Simvastatina: la administración simultánea de 125 mg de bosentan, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y de su metabolito activo, el β -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Ketoconazol: la administración simultánea durante 6 días de 62,5 mg de bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de bosentan. No es necesario ajustar la dosis de bosentan.

Aunque no se ha demostrado mediante estudios in vivo, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o rifonavir). 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.

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. No se dispone de datos acerca de otros inductores del CYP3A4 como, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una reducción de la exposición sistémica a bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

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

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

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


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

AGENTES ANTIRRETROVIRALES

Lopinavir + ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir): La administración simultánea de bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir + ritonavir 400+ 100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar a concentraciones mínimas iniciales de bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se deba a la inhibición, producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteína en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción de la aclaración de bosentan. Deberá valorarse 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 de lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por bosentan por lo que no puede excluirse una disminución adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda una valoración adecuada del tratamiento del VIH. Es de esperar un efecto similar sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

OTROS AGENTES ANTIRETROVIRALES:

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.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

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

MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Antes de iniciar el tratamiento con bosentan en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que


 Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Directora Técnica



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 debe amamantar durante el tratamiento con Bosentan Dosa

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. bosentan puede causar mareos, los cuales pueden afectar la capacidad para conducir vehículos o manejar de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

En 8 estudios controlados con placebo, 6 de los cuales fueron realizados en indicaciones no relacionadas con hipertensión arterial pulmonar, un total de 677 pacientes recibieron tratamientos con bosentan a una dosis que osciló entre los 100 mg y los 200 mg y 288 pacientes fueron tratados con placebos. La duración del tratamiento osciló entre 2 semanas y 6 meses. Las reacciones adversas aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes en los que se administró bosentan (más del 3% de los pacientes tratados con bosentan con una diferencia de $\geq 2\%$) que en los que recibieron placebo fueron cefalea (15,8% vs 12,8%), rubor facial (6,6% vs 1,7%), trastornos de la función hepática (5,9% vs 2,1%, edema de extremidades inferiores (4,7% vs 1,4%) y anemia (3,4% vs 1,0%) y todas ellas fueron dependientes.

Las reacciones adversas / efectos no deseados se clasificaron según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/100.000$). Las categorías de frecuencia no hacen referencia a otros factores, incluyendo la duración variable del estudio de condiciones pre-existentes, y las características basales del paciente. Dentro de las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del intervalo de frecuencia.

ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBOS EN HAP PRIMARIA (IDIOPÁTICA/FAMILIAR) Y HAP ASOCIADA CON ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

La tabla a continuación ilustra las reacciones adversas del fármaco, definidas como reacciones adversas reportadas en $\geq 3\%$ de los pacientes y más frecuentemente con bosentan (125 y 250 mg 2 veces al día) en tres ensayos controlados con placebo (bosentan n=258, placebo n=172) en HAP


 María Cecilia Terzo
 Farmacología M.N. 12.153
 Director Técnico

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones tracto respiratorio	Frecuente	Infección del superior, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio sinusitis
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema nervioso Frecuente (1), Sincope	Muy frecuente	Cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubor
Trastornos Hepatobiliares	Muy frecuente	Prueba anormal de la función hepática
Trastornos músculos esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy frecuente	Edema (2), retención de líquido.
	Frecuente	Dolor de pecho

- 1 Se reportó cefalea en 15,1% de los pacientes con bosentan y 14,5% de los pacientes con placebo.
- 2 Se reportó edema o retención de líquido en 11,6% de los pacientes con bosentan y 9,9% de los pacientes con placebo.

Las discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos, durante el estudio clínico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, a dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, tuvieron lugar con la misma frecuencia (5,8%) en pacientes tratados con bosentan y placebo.

Estudio controlado con placebo en HAP asociado con cardiopatía congénita (BREATHE-5)

El perfil de seguridad de bosentan en esta población fue similar al observado en los estudios fundamentales en pacientes con HAP. Los eventos adversos que tuvieron lugar en una mayor proporción en pacientes tratados con 62,5 mg de bosentan dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día (n=37) que en aquellos tratados con placebo (n=17) incluyen edema periférico (18,9% vs 5,9%), cefalea (13,5% vs 11,8%), palpitaciones (10,8% vs 0%), mareos (8,1% vs 5,9%) y dolor de pecho (8,1% vs 0%). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos, dos (5,4%) en el grupo bosentan y dos (11,8%) en el grupo con placebo

Estudio no controlado en pacientes con HAP asociado a infección por VIH (BREATHE-4)

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica N.º: 13.153
Directora Técnica

El perfil de seguridad en esta población (n=16) cuando fueron tratados con 62.5 mg de bosentan dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día fue similar al observado en estudios fundamentales en pacientes con HAP. Los eventos adversos más frecuentes fueron: edema periférico (31%), cefalea (19%), función hepática anormal (13%), calambres musculares (13%), retención de líquidos (13%). Se observaron anomalías hematológicas (anemia y disminución de recuento de neutrófilos) en algunos pacientes.

Ensayos no controlados en pacientes pediátricos (BREATHE-3:FUTURE 1)

El perfil de seguridad en esta población (BREATHE-3: n=19 2mg/kg de bosentan dos veces al día, duración del tratamiento de 12 semanas, FUTURE 1 n=36, 2 mg/kg de bosentan dos veces al día durante 4 semanas seguido de 4 mg/kg dos veces al día, duración de tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en ensayos fundamentales en pacientes adultos con HAO. En BREATHE-3 los eventos adversos más frecuentes fueron rubor (21%), cefalea y función hepática anormal (cada uno 16%). En FUTURE 1, los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones (33%) y dolor abdominal (19%). No se presentaron casos de elevaciones de las enzimas hepáticas en el estudio FUTURE 1.

Estudios controlados con placebo en úlceras digitales

La tabla a continuación ilustra las reacciones adversas definidas como eventos adversos reportados en $\geq 3\%$ de los pacientes y más frecuentemente con bosentan (125 mg dos veces al día) en los dos estudios fundamentales controlados con placebo en úlceras digitales (bosentan n=175, placebo n=133)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Úlceras cutáneas infectada, infección del tracto urinario
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, disminución de la hemoglobina
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubor
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Enfermedad por reflujo Gastroesofágico, diarrea, dolor abdominal, constipación.
Trastornos Hepatobiliares	Muy frecuente	Prueba anormal de la función hepática
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Eritema
Trastornos musculares esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Dolor en las extremidades, dolor de espalda

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy frecuente	Edema, retención de líquido.
--	---------------	------------------------------

Anomalías en funciones hepáticas

El tratamiento con bosentan se ha asociado con una elevación de dosis dependiente de las aminotransferasas. Estas anomalías del análisis hepático fueron observadas generalmente en el curso de las 26 primeras semanas de tratamiento, y normalmente su evolución fue lenta y fueron en su mayoría asintomáticas. En todos los casos los niveles regresaron a los valores previos al tratamiento, sin secuelas, entre pocos días y 9 semanas, bien de manera espontánea o tras reducir las dosis o interrumpir el tratamiento. En el período post-Comercialización se han reportado casos raros de cirrosis hepática. No se ha establecido de manera clara el mecanismo de este evento 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.

En los 8 estudios controlados con placebo, 6 de los cuales se realizaron en indicaciones distintas a la hipertensión arterial pulmonar, se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas en más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentan comparado con el 1,8% de los pacientes tratados con placebo. En 2 de los 658 (0,3%) pacientes tratados con bosentan se observaron elevaciones de bilirrubina $>3 \times \text{LSN}$ asociadas con elevación de las aminotransferasas $>3 \times \text{LSN}$. Nueve de los 74 pacientes tratados con bosentan que mostraban elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ($>3 \times \text{LSN}$), también mostraban síntomas tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre. En estudios en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ($>3 \times \text{LSN}$) fue del 12,8% en los tratados con bosentan (n=257) del 12,3% en los tratados con 125 mg dos veces al día y 14,3% en pacientes tratados con 250 mg dos veces al día.

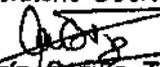
En los dos estudios en pacientes con úlceras digitales, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ($>3 \times \text{LSN}$) fue del 11,30% en pacientes tratados con bosentan (n=168) comparado con 0,8% de los pacientes tratados con placebo (n=129). Se observaron elevaciones a $>8 \times \text{LSN}$ en 2,4% de los pacientes tratados con Bosentan con úlceras digitales.

HEMOGLOBINA

La disminución media en la concentración de hemoglobina desde el período basal hasta la finalización del estudio en pacientes tratados con bosentan fue de 0,9 g/dl, siendo de 0,1 g/dl en los tratados con placebo.

En ocho estudios controlados con placebo se observó un descenso clínicamente relevante en la hemoglobina (descenso $>15\%$ con respecto a los valores basales y

Laboratorio DOSA S.A.


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



los valores resultantes $<11\text{g/dl}$) en el 5,6% de los pacientes tratados con Bosentan, comparado con el 2,6% en los pacientes tratados con placebo. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con dosis de 125 y 250 mg dos veces al día se observaron descensos clínicamente relevantes de la hemoglobina en el 3,0% y 1,3% de los pacientes tratados con bosentan y placebo, respectivamente. En los dos ensayos en pacientes con úlceras digitales, se observó una disminución de los niveles de hemoglobina clínicamente significativas (disminución desde el valor basal que produjo valores de hemoglobina $<10\text{g/dl}$) en 4,2% de los pacientes tratados con bosentan ($n=167$) comparado con el 3,1% en los pacientes tratados con placebo ($n=129$). Durante el período de post comercialización, se han reportado casos de anemia que requirieron transfusión de glóbulos rojos.

EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

La mayoría de los eventos adversos durante el período post comercialización fueron similares a los reportados durante los estudios clínicos.

Las reacciones adversas son clasificadas acorde con la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/100.000$)

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas

Poco frecuente: vómito, dolor abdominal, diarrea

Trastornos Hepatobiliares:

Poco frecuente: elevaciones de las aminotransferasas asociadas con hepatitis y/o ictericia

Rara: cirrosis hepática, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad incluyendo dermatitis, prurito y erupciones cutáneas.

Trastornos en el sistema inmune

Raro: anafilaxis y/o agioedema

Trastorno de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: anemia o disminución de la hemoglobina a veces requiere transfusión de glóbulos rojos

Poco frecuente: trombocitopenia

Durante el período de post-comercialización se reportaron casos raros de cirrosis hepática de etiología desconocida después de un tratamiento prolongado con bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y tratamiento con productos medicinales. También se han reportado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa mensual para el monitoreo de la función hepática durante el tratamiento con bosentan.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Buenos Aires, Argentina



Sobredosis

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.

La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período post-comercialización 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.**

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

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

DATOS PRE-CLÍNICOS 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 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. 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

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.P. 13.153
Director Técnico



adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

PRESENTACIONES

Bosentan 62.5 Dosa. Envases conteniendo 10, 14, 30, 56, 60 y 112 comprimidos recubiertos. Envase hospitalarios con 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Bosentan 125 Dosa. Envases conteniendo 10, 14, 30, 56, 60 y 112 comprimidos recubiertos. Envase hospitalarios con 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

- No conservar a temperatura superior a 30°C
- No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
- Mantener fuera del alcance de los niños

PRESCRIPCIÓN/DISPENSACIÓN

Medicamento sometido a prescripción hospitalaria. Solo pueden prescribir el medicamento los especialistas y/o los servicios especializados en neumología, cardiología o medicina interna. El medicamento necesita una vigilancia especial durante el tratamiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Certificado N° En trámite.

Elaborado en:

Virgilio 844 (C1427BQP) Ciudad de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 – (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica N.º: 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscarmelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

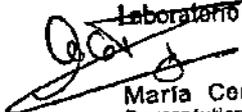
Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

~~Laboratorio DOSA S.A.~~

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

560.1



Lote:

Vencimiento:

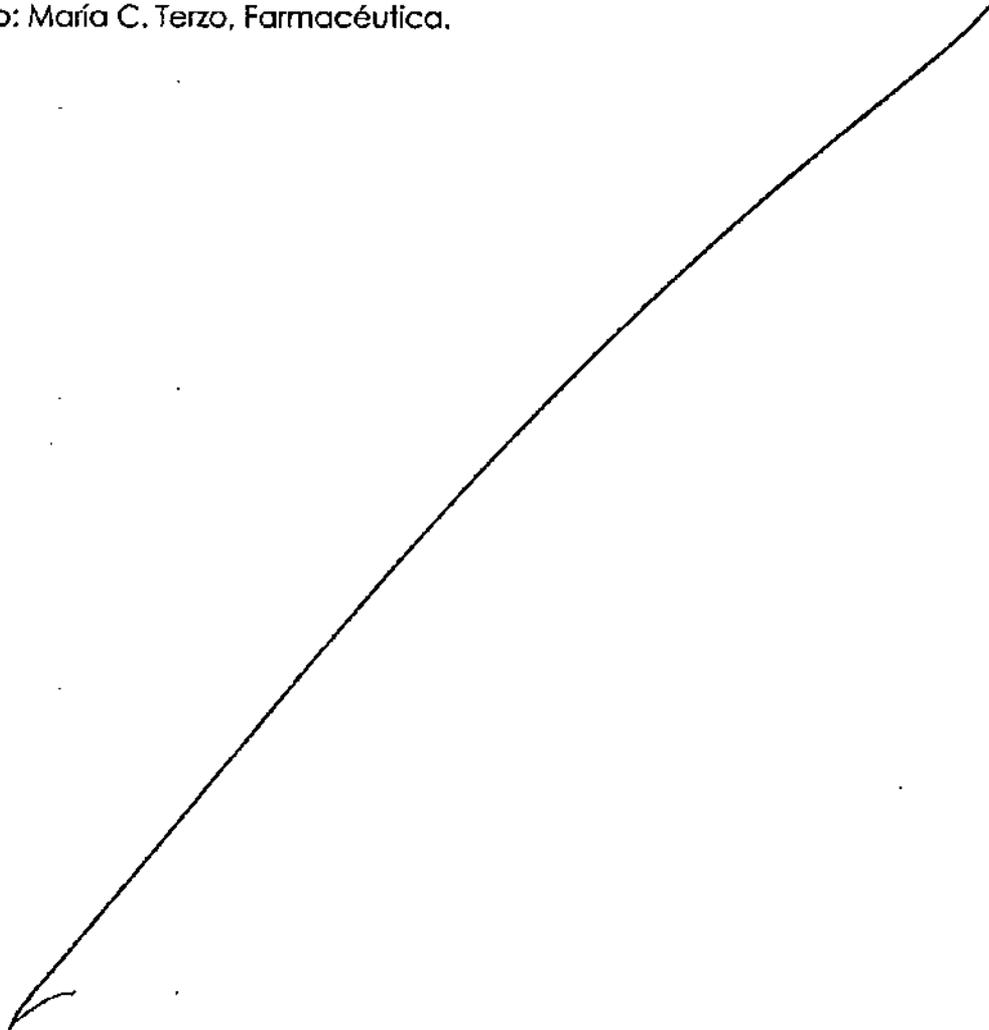
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscaramelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 14 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Certificado N° En trámite


María Cecilia Tarzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Diplomada en Técnica

560



Lote:

Vencimiento:

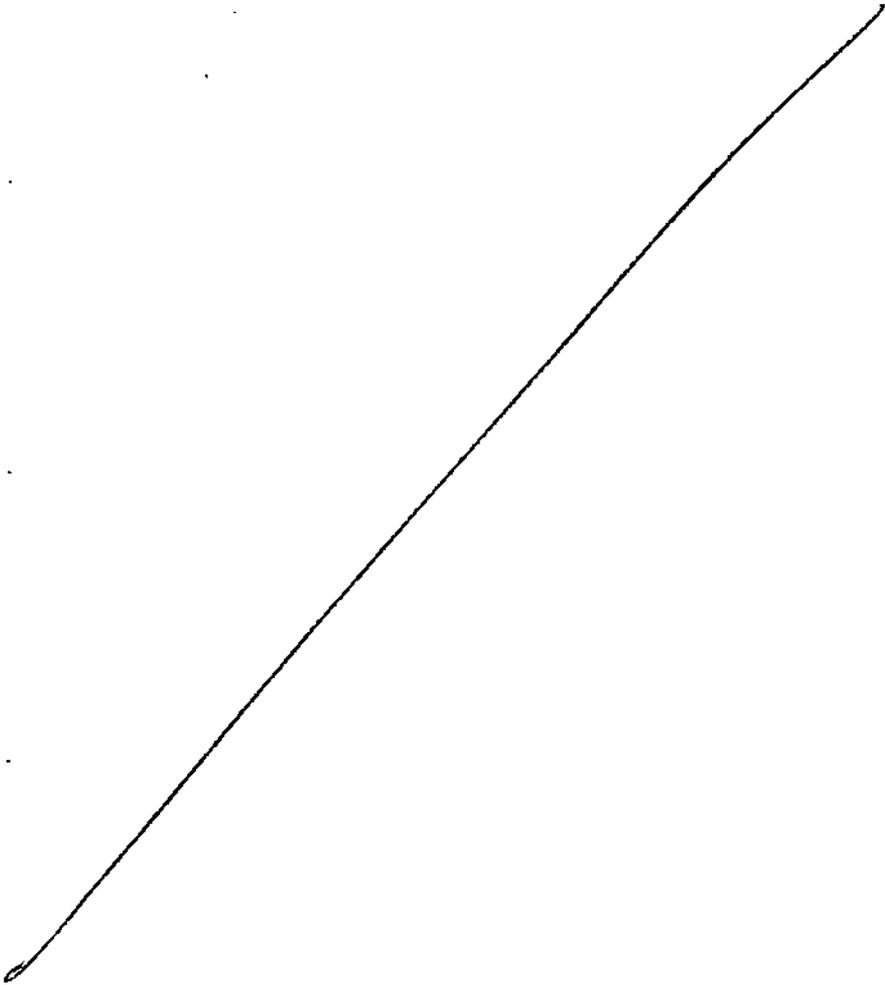
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscarmelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

5601



Lote:

Vencimiento:

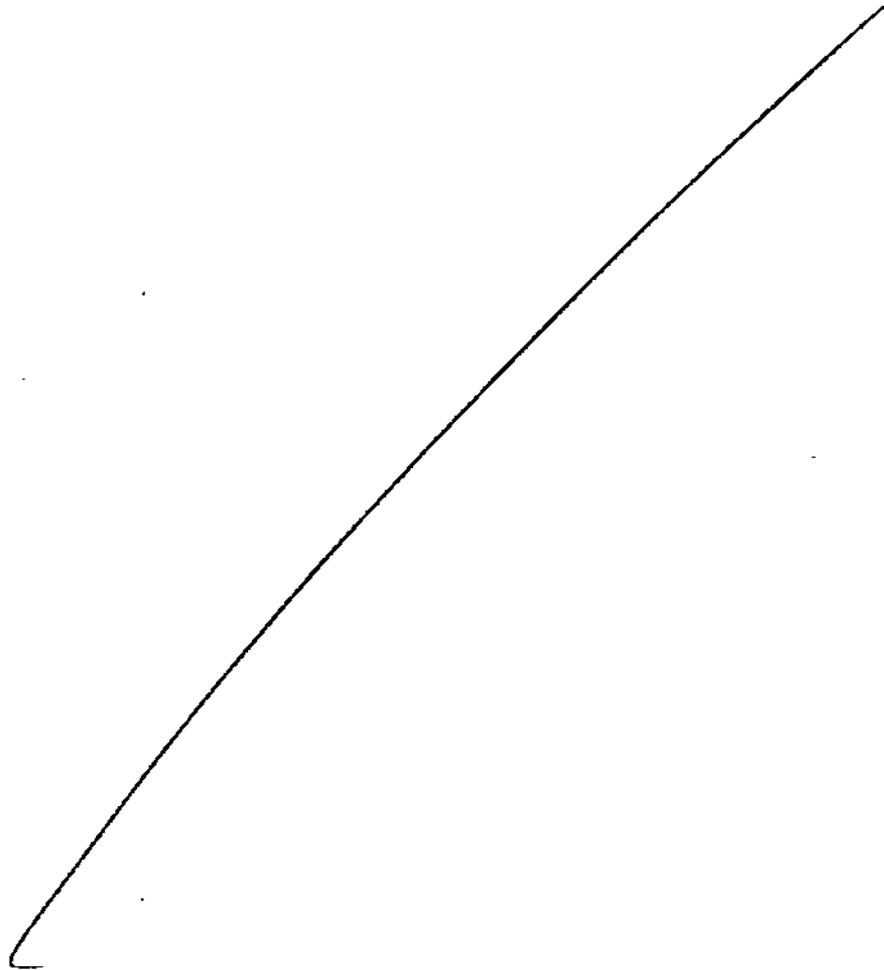
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

560



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscaramelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 56 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Certificado N° En trámite


María Cecilia Terzo
Farmacéutica, N.: 13.153
Ejecutor Técnico

560 1



Lote:

Vencimiento:

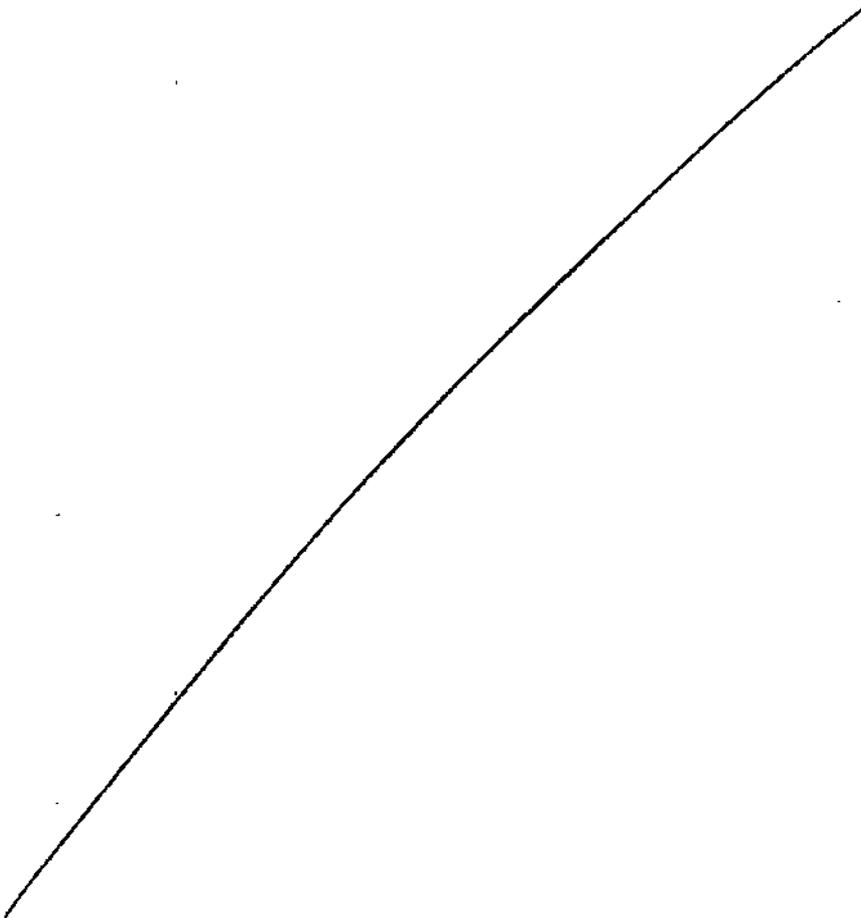
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Torzo
Farmacéutica N.º 13.153
Director Técnico

560.1



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscaramelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

560



Lote:

Vencimiento:

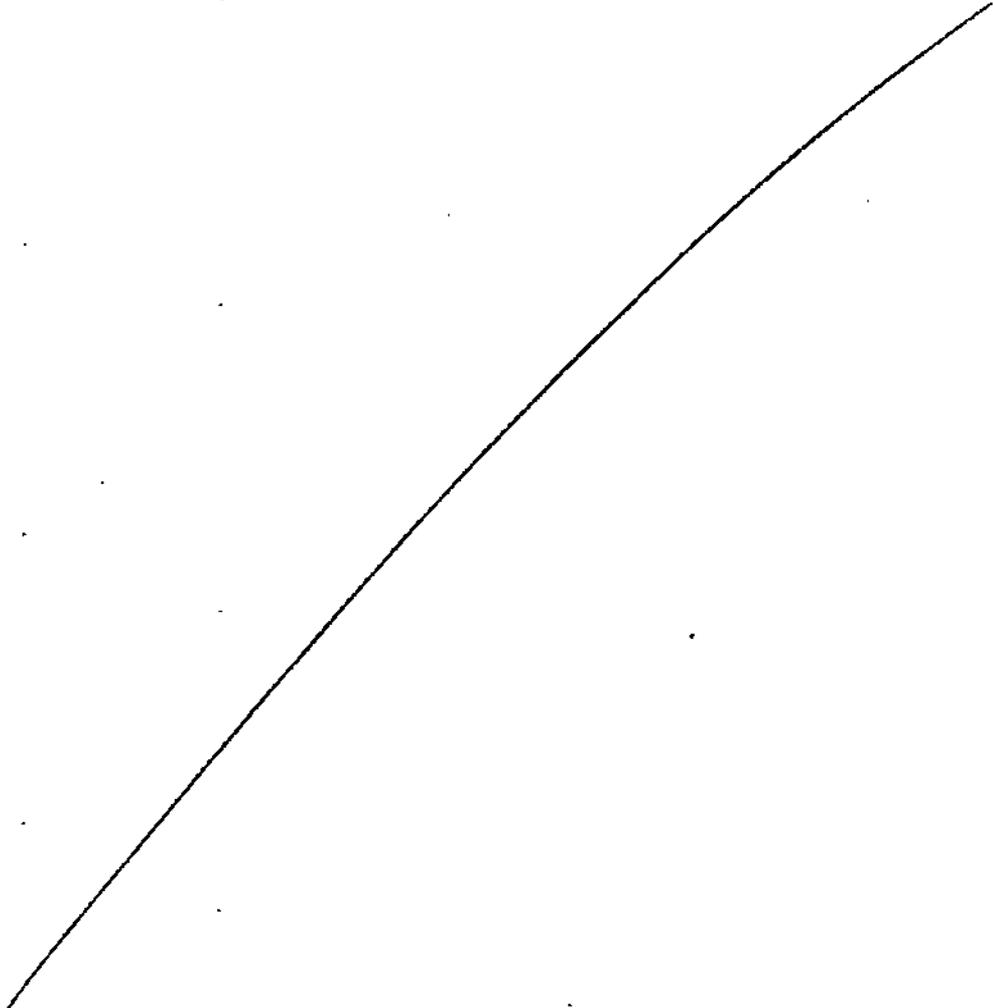
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Envase de uso hospitalario

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscaramelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio DOSA S.A.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


María Cecilia Terzo
Especialista en Farmacia M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

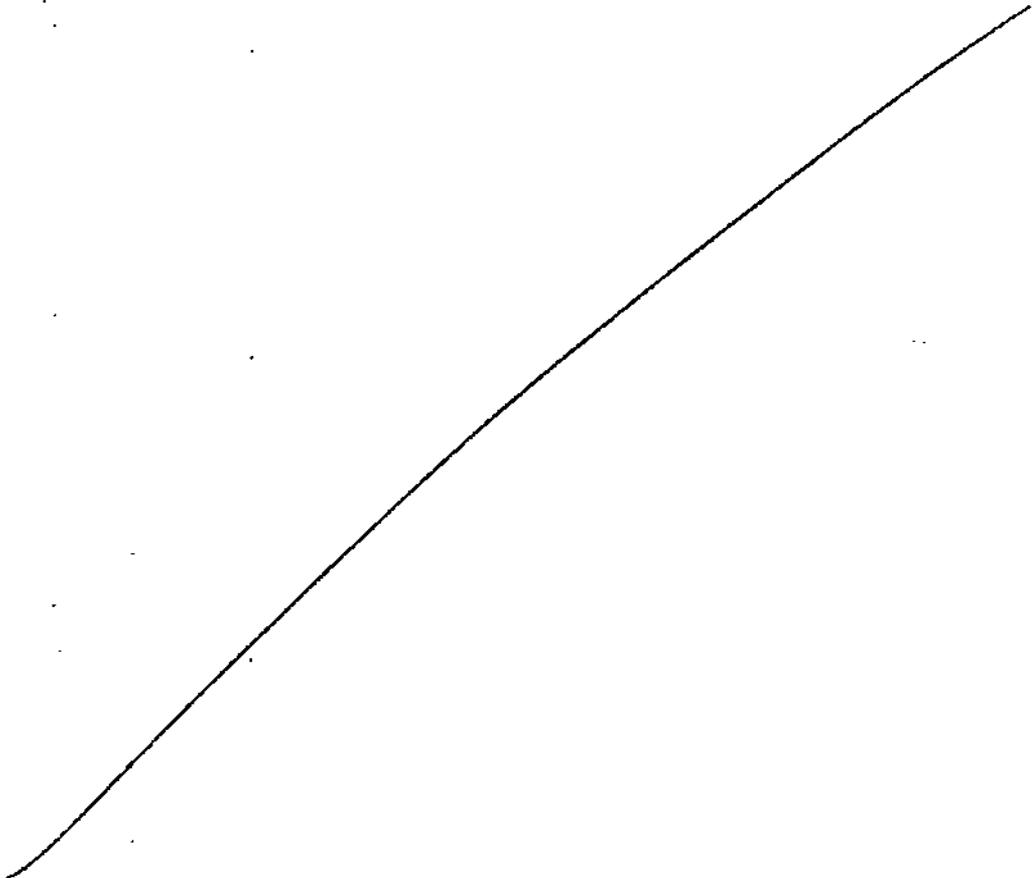
Lugar de elaboración:

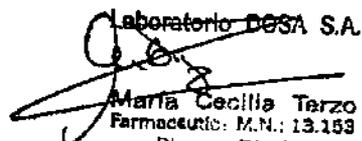
Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica: M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg
Comprimidos Recubiertos

Envase de uso hospitalario

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de BOSENTAN 62.5 DOSA contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	62,5mg
Almidón de maíz pregelatinizado	5,0mg
Povidona	2,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	0,50mg
Croscaramelosa Sódica	4,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00mg
Opadry YS-1-7003	4,90mg
Amarillo de Quinolona	0,10mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 1000 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Cecilia Terzo
Farmacéutica B.N. 13.153
Directora Técnica

5601



Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

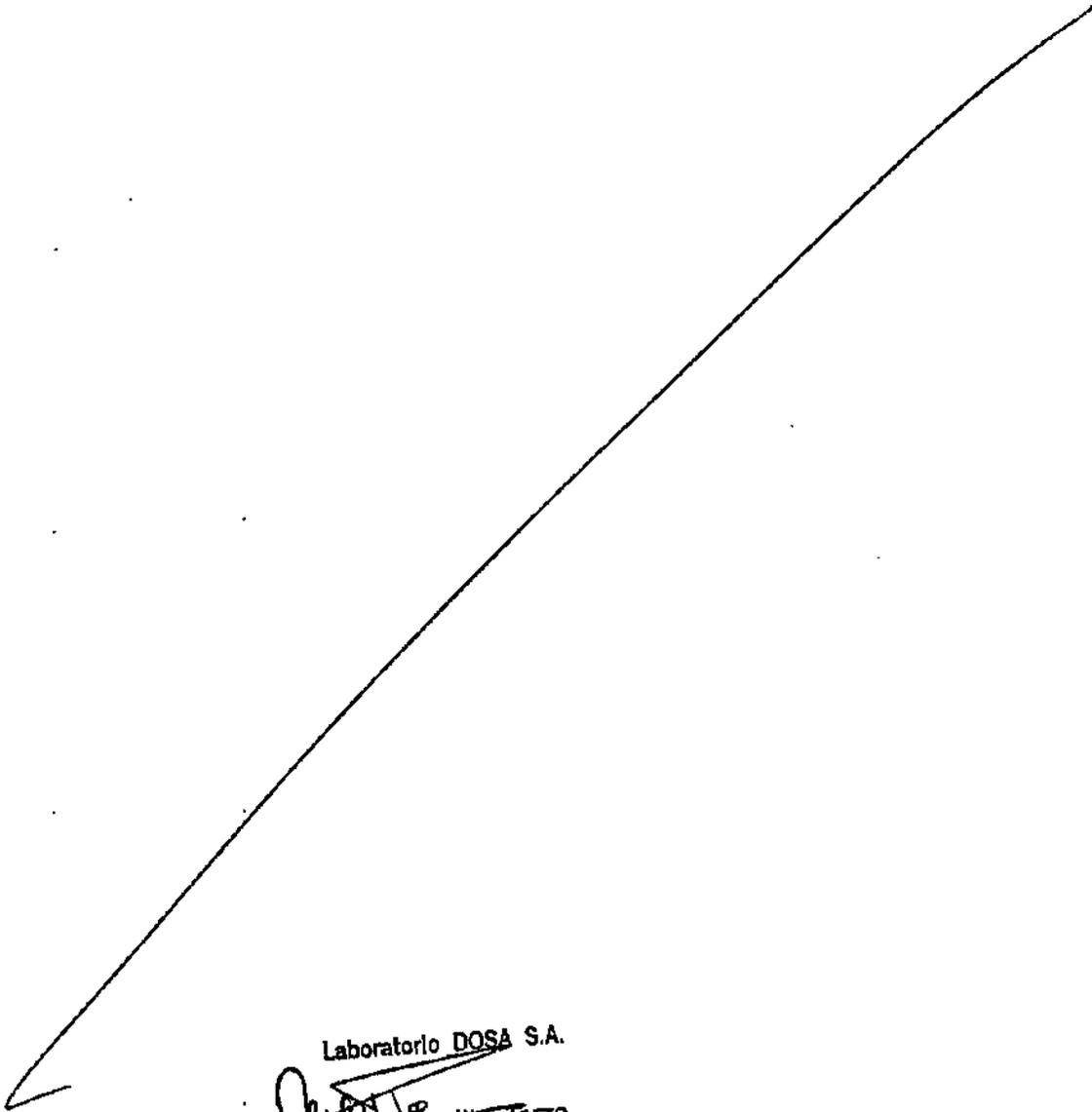
Lugar de elaboración:

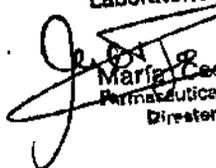
Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscaramelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscarmelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 14 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.158
Directora Técnica

5601



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

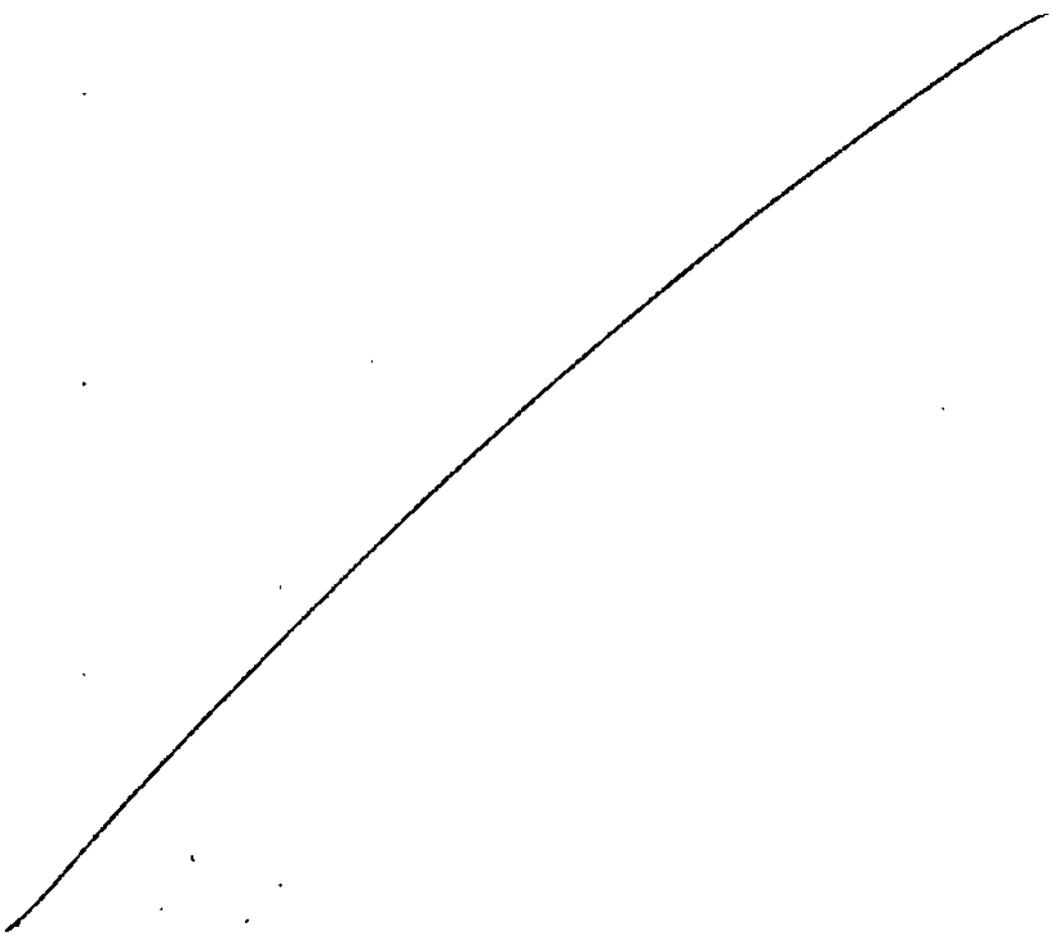
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

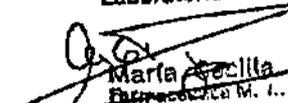
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M. I. 13.153
Director Técnico

560 1



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscaramelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opady YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

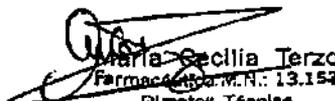
Presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

5601



Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

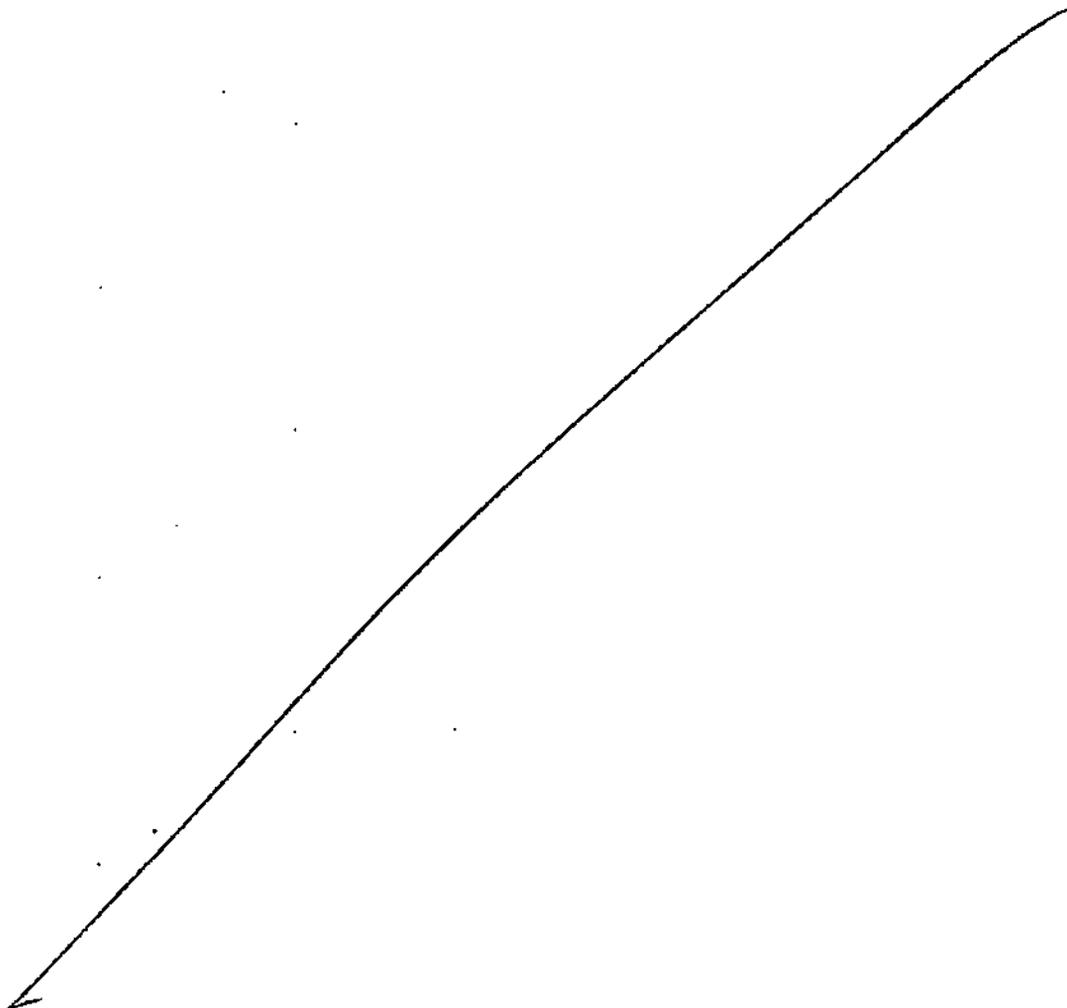
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica N° 13.153
Director Técnico

PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscarmelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

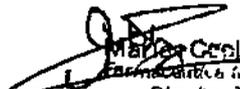
Caja conteniendo 56 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica S.A. 13.153
Directora Técnica

5601



Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

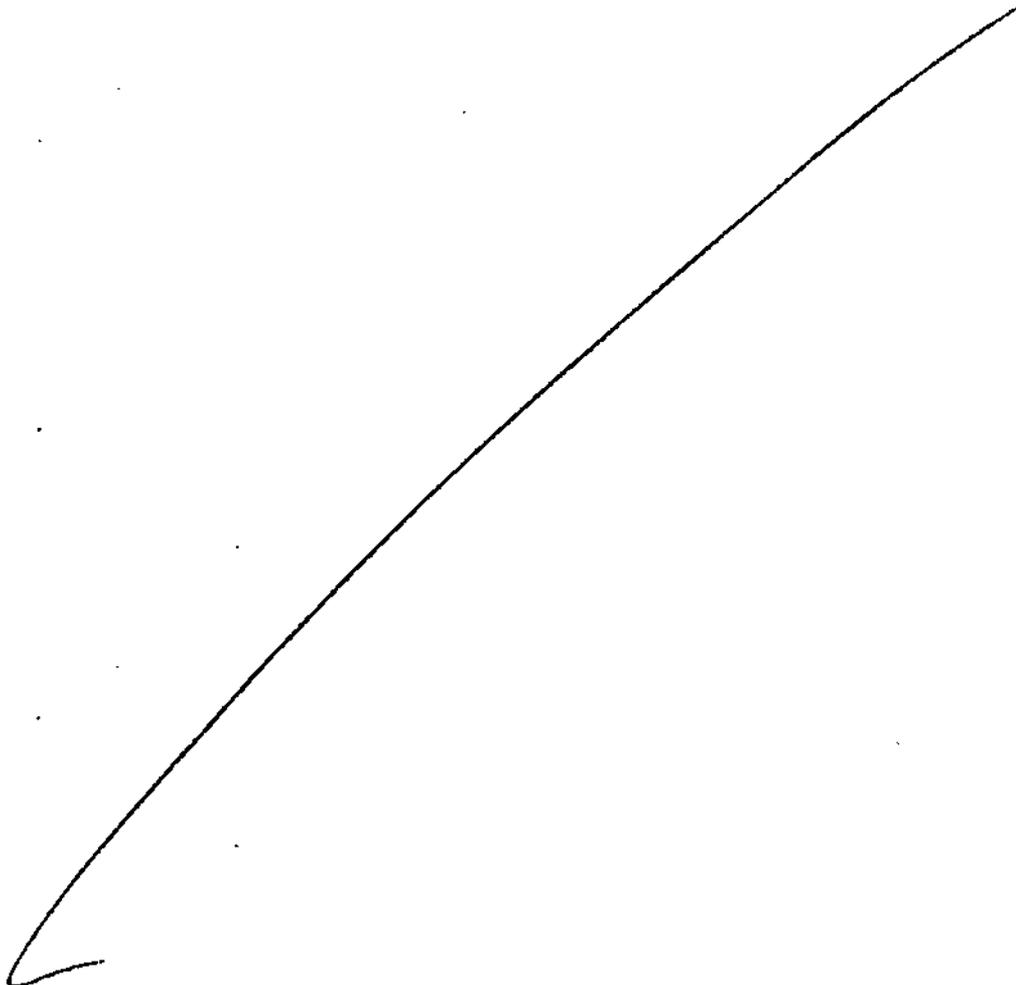
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

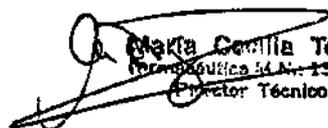
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica N° 15.7153
Director Técnico



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscaramelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

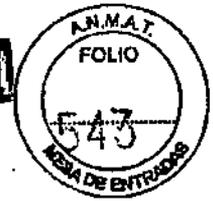
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Laboratorio DOSA S.A.


Cecilia Terzo
Farmacéutica M. N.º 13.153
Directora Técnica

5601



Lote:

Vencimiento:

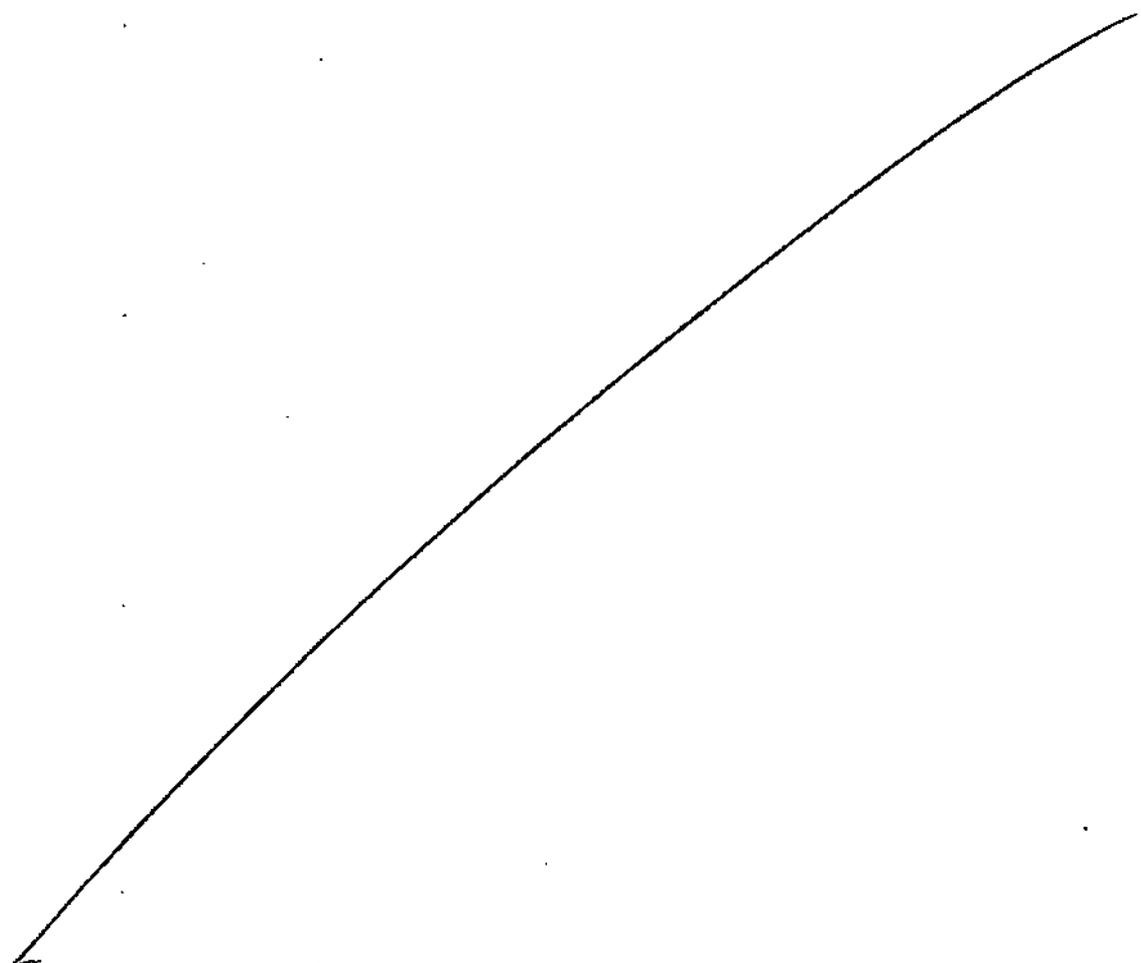
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Director Técnico



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscaramelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

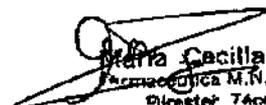
Presentación:

Caja conteniendo 112 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.154
Directora Técnica

5601



Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
 BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
 Comprimidos Recubiertos
 Envase de Uso Hospitalario

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscarmelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

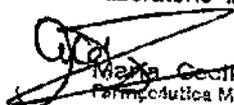
Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M. R.153
 Director, Tecnología

5601



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

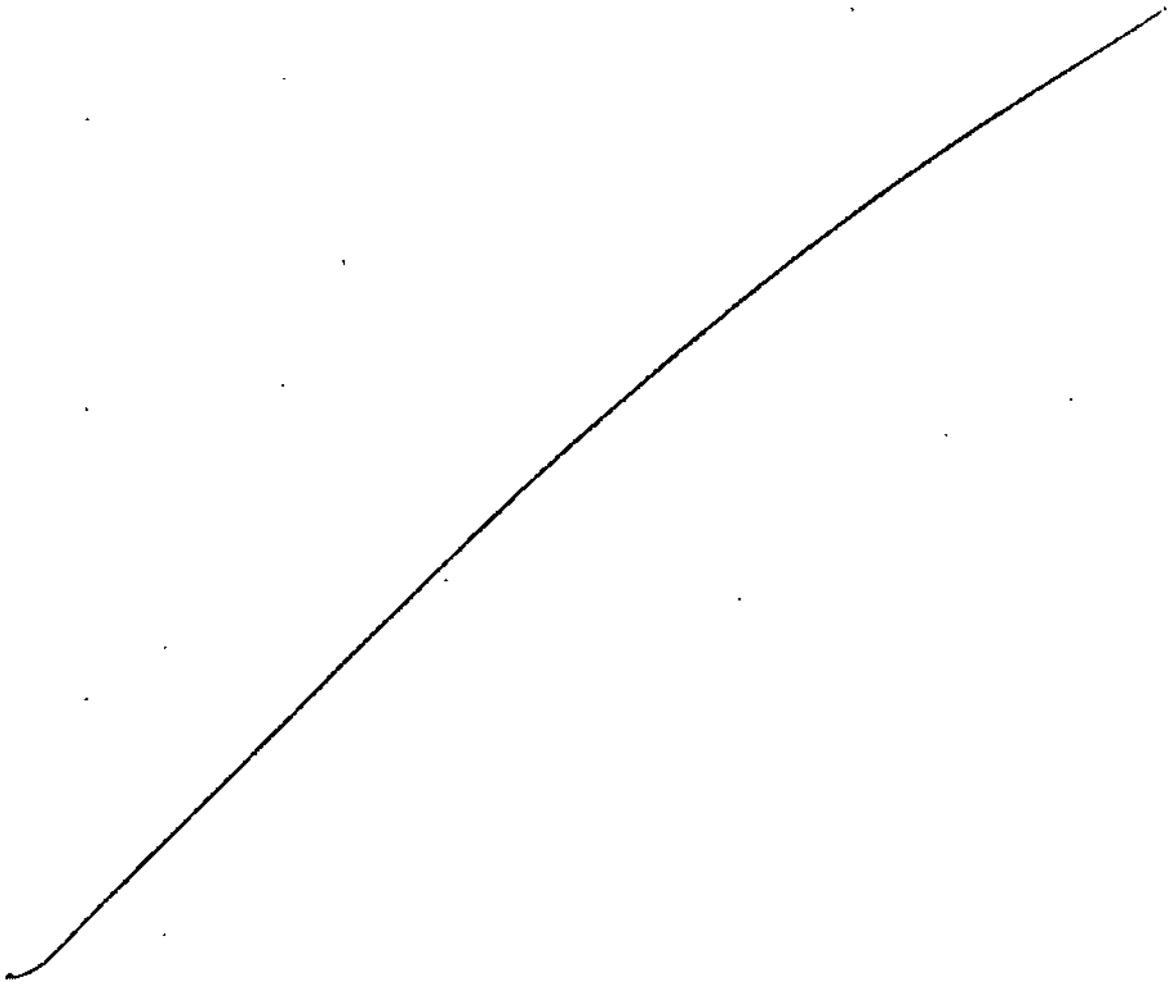
Lugar de elaboración:

Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

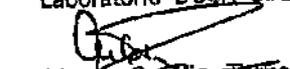
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

5601



PROYECTO DE ROTULO

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg
Comprimidos Recubiertos
Envase de Uso Hospitalario

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Bosentan 125 Dosa contiene:

BOSENTAN (Como monohidrato)	125,0mg
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	10,0mg
Povidona	4,00mg
Anhidrido Silícico coloidal	1,00mg
Croscaramelosa Sódica	8,00mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00mg
Opadry YS-1-7003	9,80mg
Óxido de Hierro amarillo N°10	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Presentación:

Caja conteniendo 1000 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


María Coletta
Farm. S. S. S. S.
Directora Técnica

560 1



Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

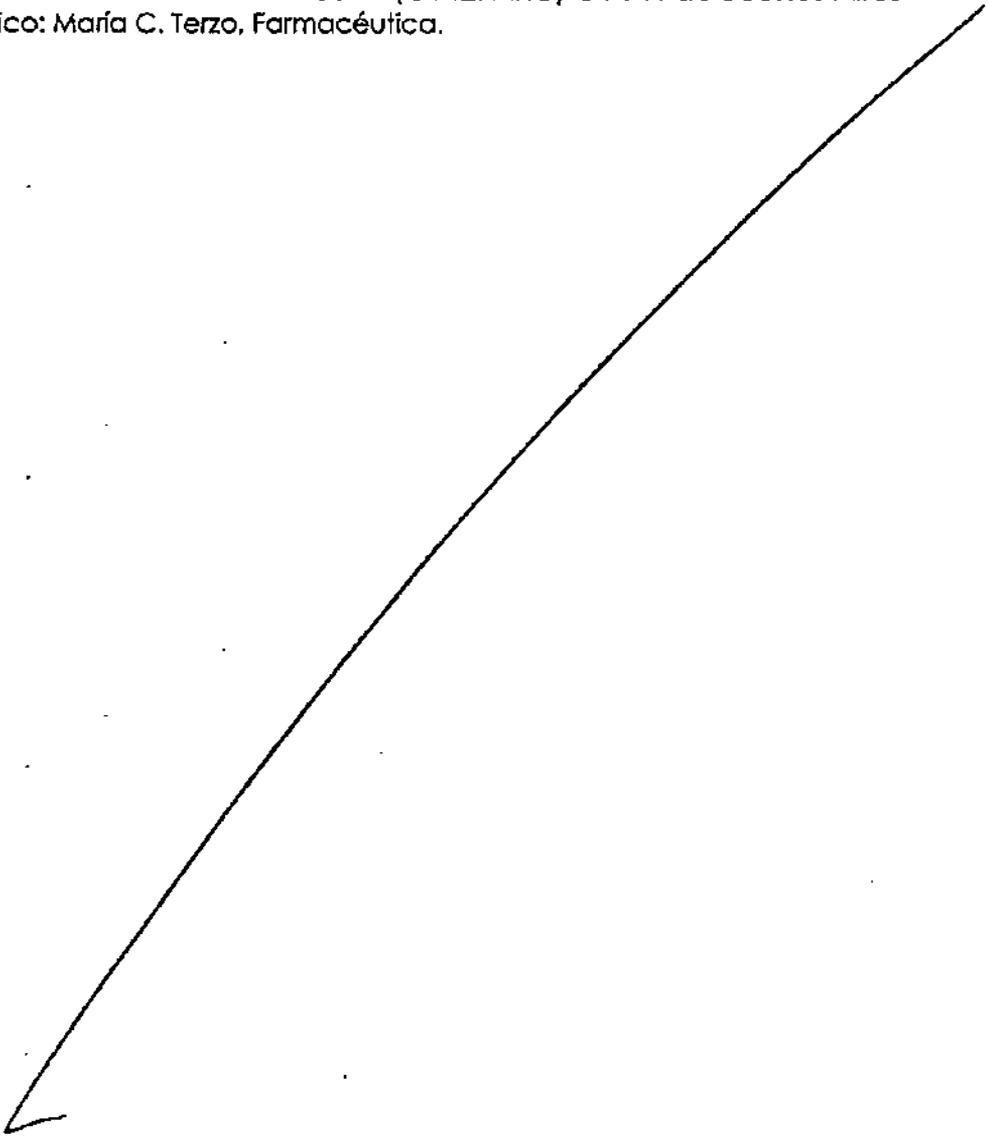
Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionada en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

7



Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BOSENTAN 62.5 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 62,5mg

BOSENTAN 125 DOSA
BOSENTAN (Como monohidrato) 125mg

Comprimidos Recubiertos

Lea este folleto cuidadosamente antes de empezar a tomar el medicamento porque tiene información importante para usted.

- No tire este folleto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, por favor consulte a su médico o al farmacéutico.
- Este medicamento fue recetado solamente para usted. No se lo dé a ninguna otra persona pues podría hacerle daño; ni siquiera si esa persona tiene los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si tiene alguno de los efectos secundarios, hable con su doctor o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no está listado en este folleto.

¿Qué hay en este folleto?

1. Qué es BOSENTAN DOSA y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de tomar BOSENTAN DOSA
3. Cómo tomar BOSENTAN DOSA
4. Efectos secundarios posibles
5. Cómo conservar BOSENTAN DOSA
6. Contenido del estuche y otra información

1. ¿Qué es BOSENTAN DOSA y para qué se usa?

BOSENTAN DOSA, comprimidos recubiertos, es un medicamento que tiene bosentán; pertenece a la clase de medicamentos llamados antagonistas de los receptores de la endotelina.

BOSENTAN DOSA se usa para el tratamiento de

- La **hipertensión pulmonar arterial (HPA)**: la PAH es presión sanguínea elevada en los vasos (arterias pulmonares) que llevan sangre desde el corazón a los pulmones. BOSENTAN DOSA ensancha las arterias pulmonares y hace que el corazón bombee sangre a través de las

Laboratorio DOSA S.A.


 María Cecilia Tarzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



arterias con más facilidad. Esto disminuye la presión sanguínea y alivia los síntomas.

- Las **úlceras digitales** (úlceras en los dedos) en personas con una condición llamada esclerodermia. BOSENTAN DOSA reduce la cantidad de apariciones de nuevas úlceras digitales.

2. ¿Qué necesita saber antes de tomar BOSENTAN DOSA?

No tome BOSENTAN DOSA si:

- Es **alérgico al Bosentán** o a alguno de los demás componentes del medicamento (Ver punto 6).
- **Tiene problemas hepáticos** (pregúntele a su médico)
- **Está embarazada, o podría quedar embarazada**, porque no está usando ningún método anticonceptivo confiable. Por favor, lea la información en "Anticonceptivos" y en "BOSENTAN DOSA y otros medicamentos".
- **Está tomando ciclosporina A** (un medicamento usado después de un trasplante o para tratar la soriasis)

Si alguna de estos es su caso, dígaselo a su médico.

Tenga especial cuidado con BOSENTAN DOSA.

Análisis que le hará su médico antes del tratamiento:

- Un análisis de sangre para controlar la función hepática
- Un análisis de sangre para ver si tiene anemia (hemoglobina baja)
- Una prueba de embarazo para ver su potencial para quedar embarazada

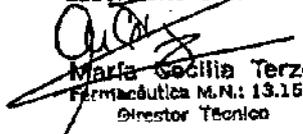
Se observó que algunos pacientes que tomaban BOSENTAN DOSA tenían función hepática anormal y anemia (hemoglobina baja).

Análisis que le hará su médico durante el tratamiento:

Durante el tratamiento con BOSENTAN DOSA, su médico le hará algunos análisis sanguíneos rutinarios para controlar algunos cambios en la función hepática y del nivel de hemoglobina.

Para todos estos análisis, por favor vea también la Tarjeta Recordatorio del Paciente (incluida en el estuche de BOSENTAN DOSA comprimidos). Es importante que usted se haga estos análisis de sangre durante todo el tiempo que esté tomando BOSENTAN DOSA. Le sugerimos que anote la fecha de su análisis más reciente y también de los próximos análisis

Laboratorio DOSA S.A.


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



(pregúntele la fecha su médico) en la tarjeta recordatorio del paciente como una ayuda para recordar la fecha del siguiente análisis.

Análisis de sangre para la función hepática

Se deberán realizar todos los meses durante la duración del tratamiento con BOSENTAN DOSA. Dos semanas después de un aumento de dosis se deberá realizar un análisis adicional.

BOSENTAN DOSA puede afectar su hígado. Los signos de que su hígado puede no estar funcionando adecuadamente incluyen:

- Náuseas (o deseo de vomitar)
- Vómitos
- Fiebre (temperatura elevada)
- Dolor de estómago (abdomen)
- Ictericia (piel o blanco del ojo amarillentos)
- Orina oscura
- Picazón
- Letargo o fatiga (cansancio o agotamiento inusual)
- Síntomas similares a la gripe (dolor de articulaciones y músculos con fiebre)

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

Análisis de sangre para anemia

Se deben hacer cada todos los meses durante los primeros 4 meses de tratamiento; luego, cada 3 meses debido a que los pacientes que toman BOSENTAN DOSA pueden desarrollar anemia.

Si los resultados no son normales, su doctor puede decidir reducir la dosis o detener el tratamiento con BOSENTAN DOSA y realizar más análisis para investigar la causa.

Mujeres en edad de procrear

NO debe tomar BOSENTAN DOSA si está embarazada o planea quedar embarazada.

Pruebas de embarazo

BOSENTAN DOSA puede dañar al bebé antes del nacimiento ya sea previo al inicio o durante el tratamiento. Toda paciente en edad fértil debe

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



pedirle a su médico que le haga una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar BOSENTAN DOSA y regularmente mientras esté tomando BOSENTAN DOSA.

Anticonceptivos

Ante la posibilidad de quedar embarazada, use un método de control (anticonceptivo) confiable mientras esté tomando BOSENTAN DOSA. Su médico o su ginecólogo le aconsejarán sobre algún método confiable mientras esté tomando BOSENTAN DOSA. Debido a que BOSENTAN DOSA puede afectar a efectividad de los anticonceptivos hormonales (por ejemplo, orales, inyectables, implantes o parches dérmicos), este método solo no es confiable. Por lo tanto, si usa anticonceptivos hormonales, debe usar también un método de barrera (por ejemplo, preservativo femenino, diafragma, esponja anticonceptiva, o su pareja debe usar preservativo). En el estuche de BOSENTAN DOSA comprimidos, encontrará una Tarjeta Recordatorio del Paciente. Debe completar la tarjeta y llevársela a su médico en la próxima consulta para que su médico y su ginecólogo puedan evaluar si necesita algún método anticonceptivo adicional o alternativo confiable. Se recomiendan pruebas mensuales de embarazo mientras esté tomando BOSENTAN DOSA o en edad fértil.

Si queda embarazada mientras está tomando BOSENTAN DOSA, o planea quedar embarazada en un futuro cercano, dígaselo inmediatamente a su médico.

Lactancia

Infórmele inmediatamente a su médico si está amamantando. Se aconseja dejar de amamantar si se prescribe BOSENTAN DOSA porque no se sabe si el medicamento pasa a la leche materna.

Otros medicamentos y BOSENTAN DOSA

Infórmele a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso medicamentos de venta libre. Es especialmente importante que le diga a su médico si está tomando:

- Anticonceptivos hormonales (debido a que no son efectivos como único método de control de la natalidad cuando se toma BOSENTAN DOSA). En el estuche de BOSENTAN DOSA comprimidos, encontrará una tarjeta recordatorio del paciente que debe leer cuidadosamente. Su médico y/o farmacéutico determinarán qué método anticonceptivo es el adecuado para usted.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



- Glibenclamida (para la diabetes) (debido a que esta combinación puede aumentar el riesgo de efectos secundarios).
- Ciclosporina A (un medicamento usado después de los trasplantes y para el tratamiento de la psoriasis, ver la sección "No tome BOSENTAN DOSA"), o algún otro medicamento usado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados (porque estos medicamentos pueden incrementar las concentraciones de BOSENTAN DOSA en su sangre).
- Fluconazol (para tratar infecciones fúngicas) (porque estos medicamentos pueden incrementar las concentraciones de BOSENTAN DOSA en su sangre).
- Rifampicina (para tratar la tuberculosis) (porque este medicamento puede reducir la eficacia de BOSENTAN DOSA).
- Medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH.

BOSENTAN DOSA con alimentos y bebidas

BOSENTAN DOSA puede tomarse con o sin alimentos.

Manejar y operar maquinarias

Si se siente mareado mientras esté tomando BOSENTAN DOSA, no maneje ni opere ninguna herramienta o maquinaria.

3. ¿Cómo tomar BOSENTAN DOSA?

Siempre tome este medicamento exactamente como le indicó su médico. Si no está seguro, verifique con su médico o farmacéutico. Si tiene la impresión de que el efecto de BOSENTAN DOSA es muy fuerte o muy débil, consulte a su médico para ver si necesita cambiar la dosis.

Dosis recomendada

Adultos

El tratamiento en adultos generalmente comienza con 62,5 mg dos veces al día (mañana y tarde) durante las primeras 4 semanas; a partir de entonces su doctor le pedirá que tome un comprimido de 125 mg dos veces al día, dependiendo de cómo reacciona usted a BOSENTAN DOSA.

Niños y pacientes con peso corporal bajo

Para niños y pacientes con peso corporal bajo, el tratamiento con BOSENTAN DOSA generalmente comienza con 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día (mañana y tarde). Su doctor le especificará la dosis.

Como tomar BOSENTAN DOSA

Laboratorio DOSA S.A.
[Firma]
María Cecilia Tarzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



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

Si toma más BOSENTAN DOSA de lo debido

Si toma más comprimidos de los que le indicaron tomar, contacte inmediatamente a su médico.

Si se olvida de tomar BOSENTAN DOSA

Si se olvida de tomar BOSENTAN DOSA, tome una dosis apenas se acuerde, luego continúe tomando los comprimidos a las horas usuales. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar BOSENTAN DOSA

Interrumpir repentinamente el tratamiento con BOSENTAN DOSA puede causar que sus síntomas empeoren. No interrumpa el tratamiento con BOSENTAN DOSA a menos que su médico se lo indique. Su médico puede pedirle que reduzca la dosis durante unos días antes de interrumpirlo completamente.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Efectos secundarios posibles

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, a pesar de que no todos los pacientes los experimentan.

Cuando se administró BOSENTAN DOSA en los estudios clínicos, ocurrieron los efectos secundarios siguientes:

Efectos secundarios muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 cada 10 personas:

- Dolor de cabeza
- Análisis de la función hepática anormal
- Edema (hinchazón de piernas y tobillos y otros signos de retención de líquidos)

Efectos secundarios frecuentes:

Pueden afectar a no más de 1 cada 10 personas:

- Anemia (baja cantidad de glóbulos rojos) o disminución de hemoglobina
- Aspecto ruborizada

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



- Reacciones de hipersensibilidad (incluyen inflamación de la piel, picazón y sarpullido)
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo ácido)
- Diarrea
- Enrojecimiento de la piel

Los siguientes efectos secundarios ocurrieron durante el uso de BOSENTAN DOSA comercializado:

Frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 cada 10 personas:**

- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (ritmo cardíaco acelerado o irregular)
- Presión sanguínea baja

No frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 cada 100 personas:**

- Trombocitopenia (cantidad baja de plaquetas)
- Neutropenia/leucopenia (cantidad baja de glóbulos blancos)
- Pruebas de la función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) y/o ictericia (piel o blanco de ojos amarillentos)

Raros:

Pueden afectar a **no más de 1 cada 1000 personas:**

- Anafilaxia (reacción alérgica general), angioedema (hinchazón, más frecuentemente alrededor de ojos, labios, lengua y garganta).
- Cirrosis (fibrosis) hepática, falla hepática (anormalidades serias de la función hepática)

Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles):

- Anemia (baja cantidad de glóbulos rojos) o disminución de hemoglobina que requiere transfusiones de sangre.

Si alguno de estos efectos secundarios se convierte en serio, o si usted advierte que algún efecto secundario no listado en este folleto o algún signo de reacción alérgica (por ejemplo, hinchazón de la cara o lengua, sarpullido, picazón) mientras está tomando BOSENTAN DOSA, o si alguno de los efectos mencionados anteriormente lo preocupa, consulte con su médico o farmacéutico.

5. Cómo almacenar BOSENTAN DOSA

Conserve este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Caella Terzo
 Farmacéutica M.N. 13.153
 Director Técnico

560 1



No use este medicamento después de la fecha de vencimiento especificada en el estuche y en cada blíster.

No lo almacene a una temperatura superior a 30 °C.

6. Contenido del estuche y otra información

Qué tiene BOSENTAN DOSA

- **BOSENTAN 62.5 DOSA comprimidos recubiertos:** el principio activo es bosentán como monohidrato. Cada comprimido tiene 62,5 mg de bosentán (como monohidrato).
Los demás ingredientes del núcleo son Almidón de maíz pregelatinizado; Povidona; Anhidrido Silícico coloidal ;
Croscaramelosa Sódica; Celulosa Microcristalina; Estearil Fumarato de Sodio; Amarillo de Quinolona; Opadry YS-1-7003.
- **BOSENTAN 125 DOSA comprimidos recubiertos:** el principio activo es bosentán como monohidrato. Cada comprimido tiene 125 mg de bosentán (como monohidrato).
Los demás ingredientes del núcleo son Almidón de maíz pregelatinizado; Povidona; Anhidrido Silícico coloidal ;
Croscaramelosa Sódica; Celulosa Microcristalina; Estearil Fumarato de Sodio; Opadry YS-1-7003; Óxido de Hierro amarillo Nº10

Contenido del estuche

Bosentan 62.5 Dosa. Envases conteniendo 10, 14, 30, 56, 60 y 112 comprimidos recubiertos. Envase hospitalarios con 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Bosentan 125 Dosa. Envases conteniendo 10, 14, 30, 56, 60 y 112 comprimidos recubiertos. Envase hospitalarios con 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

No se comercializan todas las presentaciones.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Certificado N° En trámite.

Laboratorio DOSA S.A.

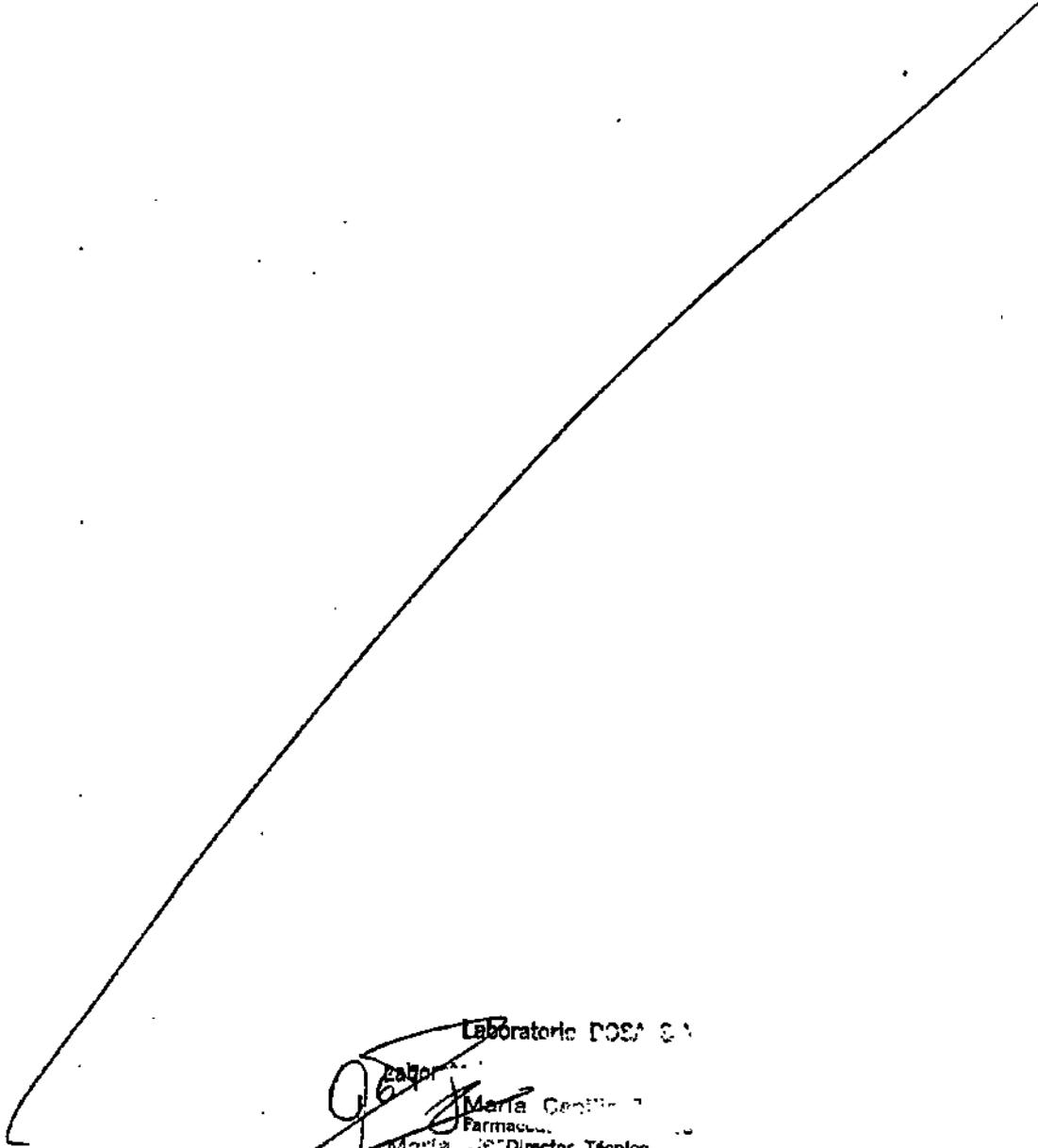

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

5601



Elaborado en:
Virgilio 844 (C1427BQP) Ciudad de Buenos Aires

Fractionado en:
Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 - (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



Laboratorio DOSA S.A.
Elaborado en:
Virgilio 844 (C1427BQP) Ciudad de Buenos Aires
Fractionado en:
Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 - (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021467-12-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5601**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. por LABORATORIO DOSA 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 DOSA

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN

Industria: ARGENTINA.

S. Lugar/es de elaboración: ELABORACION Y FRACCIONAMIENTO: DONATO, ZURLO & CÍA S.R.L., sito en VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: LABORATORIO DOSA S.A., sito en GIRARDOT 1369, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN 62.5 DOSA.



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

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: BOSENTAN ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES DE CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA (IDIOPATICA Y FAMILIAR). HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CORTOCIRCUITOS SISTEMICO-PULMONARES CONGENITOS Y FISILOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN SE HAN OBSERVADO MEJORIAS EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR CLASE FUNCIONAL II DE LA OSM. BOSENTAN TAMBIEN ESTA INDICADO PARA LA REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 2 mg, OPADRY YS-1-7003 4.9 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 5 mg, AMARILLO DE QUINOLINA 0.1 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 4 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL



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

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN 125 DOSA.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: BOSENTAN ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES DE CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA (IDIOPATICA Y FAMILIAR). HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CORTOCIRCUITOS SISTEMICO-PULMONARES CONGENITOS Y FISILOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN SE HAN OBSERVADO MEJORIAS EN



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

PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR CLASE FUNCIONAL II DE LA OSM. BOSENTAN TAMBIEN ESTA INDICADO PARA LA REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 4 mg, OPADRY YS-1-7003 4.9 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2 mg, CROSCAMELOSA SODICA 8 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 10 0.1 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 30, 56, 60, 112, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **57251**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **04 SEP 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5601**

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