



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6617-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 15 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-0001-000012-14-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000012-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ENDOTAN y nombre/s genérico/s BOSENTAN MONOHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION15.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION16.PDF - 07/03/2019 08:41:39 .

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

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

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000012-14-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.15 09:59:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30718117584
Date: 2019.08.15 09:59:19 -03'00'

Información para el paciente

ENDOTAN 62,5 -125
BOSENTAN 62,5 mg – 125 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

CONSULTE A SU MEDICO

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ENDOTAN 62,5 contiene:

Bosentan (como monohidrato): 62,5 mg

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Almidón Pregelatinizado, Povidona K30, Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa Microcristalina PH200, Estearil Fumarato de Sodio, Behenato de Glicerilo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3000, Óxido de hierro amarillo

Cada comprimido recubierto de ENDOTAN 125 contiene:

Bosentan (como monohidrato): 125 mg

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Almidón Pregelatinizado, Povidona K30, Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa Microcristalina PH200, Estearil Fumarato de Sodio, Behenato de Glicerilo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3000, Óxido de hierro amarillo, Oxido de hierro rojo.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Qué es ENDOTAN y para qué se utiliza?

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

ENDOTAN se usa para tratar:

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP):** La HAP es una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones dando lugar a un aumento de la presión arterial de los vasos sanguíneos (arterias pulmonares) que llevan sangre del corazón a los pulmones. Esta presión disminuye la cantidad de oxígeno que puede llegar a la sangre en los pulmones, haciendo que la actividad física sea más difícil. ENDOTAN ensancha las arterias pulmonares, haciendo fácil el bombeo de la sangre por el corazón a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas.

ENDOTAN se utiliza para el tratamiento de pacientes con HAP en clase III para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio (la habilidad para realizar una actividad física). La “clase” refleja la gravedad

de la enfermedad: ‘clase III’ implica una limitación marcada de la actividad física. Se han observado algunas mejoras en pacientes con HAP clase II. La ‘clase II’ implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que ENDOTAN está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria),
 - causada por escleroderma (también llamada esclerosis sistémica, enfermedad en la que hay un crecimiento anormal del tejido conectivo que forma el soporte de la piel y otros órganos),
 - causada por defectos congénitos del corazón (de nacimiento) con cortocircuitos (comunicaciones anormales) que causan un flujo anormal de sangre entre el corazón y los pulmones.
- **Úlceras digitales** (úlceras en los dedos de las manos y de los pies) en pacientes adultos que padecen una enfermedad llamada esclerodermia. ENDOTAN reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ENDOTAN?

No tome ENDOTAN:

- si es alérgico al ENDOTAN o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si tiene problemas de hígado (pregunte a su médico)
- si está embarazada, o podría estarlo por no estar utilizando métodos anticonceptivos fiables. Por favor lea la información del apartado “Anticonceptivos” y “Otros medicamentos y ENDOTAN”
- si está tomando ciclosporina A (un medicamento empleado después de un trasplante o para tratar la psoriasis)

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

¿Puede ser utilizado ENDOTAN durante el embarazo o periodo de lactancia?

ENDOTAN puede afectar a los niños no nacidos concebidos antes o durante el tratamiento. Si es una mujer en edad fértil su médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con ENDOTAN, y regularmente cuando esté tomando ENDOTAN. Se le aconseja interrumpir el periodo de lactancia si se le prescribe ENDOTAN ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

¿Puede ser utilizado ENDOTAN en niños o adolescentes?

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con ENDOTAN su médico le programará análisis sanguíneos regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina.

Es importante que realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando ENDOTAN. Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próxima prueba (pregunte a su médico por la fecha).

Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se han de realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con ENDOTAN. Después de un aumento de la dosis se ha de realizar una prueba adicional después de 2 semanas.

Estos análisis se realizarán mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, ya que los pacientes que toman Bosentan pueden presentar anemia.

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

Niños y adolescentes

ENDOTAN no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa. Ver también. Como tomar ENDOTAN.

Toma de ENDOTAN con otros medicamentos

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

- ciclosporina A (medicamento administrado después de los trasplantes y para tratar la psoriasis)
- sirolimus o tacrolimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con ENDOTAN.
- glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis) fluconazol y ketoconazol (medicamentos contra las infecciones fúngicas) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con ENDOTAN.
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con ENDOTAN pueden requerir un control especial.
- anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con ENDOTAN. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.
- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar: sildenafil y tadalafilo;
- warfarina (anticoagulante);
- simvastatina (utilizada para tratar la hipercolesterolemia).

Conducción y uso de máquinas

ENDOTAN no tiene influencia o esta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, ENDOTAN puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos, afectar a su visión y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado o ve borroso mientras está en tratamiento con ENDOTAN, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

Mujeres en edad fértil

NO tome ENDOTAN si está embarazada o planea quedarse embarazada.

Pruebas de embarazo

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

Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando ENDOTAN. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome ENDOTAN. Dado que ENDOTAN puede hacer que la anticoncepción hormonal no sea efectiva (p.ej. oral, inyección, implante, o parches dérmicos), este método por sí solo no es fiable. Por lo tanto, si usa anticonceptivos hormonales debe también utilizar un método de barrera (p. ej., preservativo femenino, diafragma, esponja contraceptiva, o su pareja debe también usar preservativo). Su médico o ginecólogo puedan determinar si necesita un método alternativo o adicional anticonceptivo fiable. Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando ENDOTAN y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está tomando ENDOTAN, o planea quedarse embarazada en el futuro próximo.

Lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está en periodo de lactancia. Se le aconseja interrumpir el periodo de lactancia si se le prescribe ENDOTAN ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad

Si es usted un hombre y está tomando ENDOTAN, es posible que este medicamento le disminuya el número de espermatozoides. No se puede descartar que pueda afectarle a una posible paternidad.

Hable con su médico si tiene alguna duda o preocupación al respecto.

¿Cómo se debe tomar ENDOTAN?

El tratamiento con ENDOTAN solo debe ser iniciado y controlado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento con HAP o esclerosis sistémica. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ENDOTAN con comida y bebida

ENDOTAN puede administrarse con o sin comida.

La dosis recomendada es:

Adulto

El tratamiento en adultos se inicia habitualmente con 62,5 mg dos veces al día (mañana y noche) durante las primeras 4 semanas, después su médico normalmente le aconsejará tomar un comprimido de 125 mg dos veces al día, dependiendo de cómo reaccione a ENDOTAN.

Niños y adolescentes

La dosis recomendada en niños es sólo para HAP. Para niños a partir de 1 año de edad, el tratamiento con ENDOTAN se inicia habitualmente con 2 mg por kg de peso dos veces al día (mañana y noche). Su médico le aconsejará acerca de la dosis.

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

¿Cómo ingerir ENDOTAN?

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

Si toma más ENDOTAN del que debe

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

Si olvidó tomar ENDOTAN

Si olvidó tomar ENDOTAN, tome la dosis en cuanto se acuerde y después continúe tomándolo en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ENDOTAN

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

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

Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos más graves con ENDOTAN son:

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

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

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

- náuseas (necesidad de vomitar)
- vómitos
- fiebre (temperatura elevada)
- dolor en el estómago (abdomen)
- ictericia (color amarillento de piel o del blanco en los ojos)
- orina de color oscuro
- picor en la piel
- letargo o fatiga (cansancio inusual o agotamiento)
- Síndrome pseudogripal (dolor articular y muscular con fiebre)

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

Otros efectos adversos:

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

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

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

- Rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- Reacciones de hipersensibilidad (incluida inflamación cutánea, picor y erupción cutánea)
- Reflujo gastroesofágico (reflujo de ácido)
- Diarrea
- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares)
- Presión arterial baja
- Congestión nasal

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

- Trombocitopenia (descenso de número de plaquetas en sangre)
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de células blancas de la sangre)
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis y/o ictericia (tinte amarillo de la piel o del blanco de los ojos)

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

- Anafilaxis (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta)

- Cirrosis (fibrosis) del hígado, fallo hepático (alteración grave de la función del hígado)

También se han comunicado casos de visión borrosa con frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos que han sido observados en niños tratados con ENDOTAN son los mismos que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

"Ante cualquier inconveniente con el producto 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"

Conservación de ENDOTAN

¿Como se debe almacenar ENDOTAN?

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad, la fecha es el ultimo día del mes que figura impreso en el estuche y en el blister.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Presentaciones

ENDOTAN se presenta en envases conteniendo 10, 15, 30, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo este último de uso hospitalario exclusivo.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

"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"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHAR

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda, Buenos

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José L

Elaborado en: Dean Funes 353 - Avellaneda

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma Digital



Fecha de última revisión:/...../.....

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA

PROYECTO DE PROSPECTO

ENDOTAN 62,5 - 125 BOSENTAN 62,5 - 125 Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Endotan 62,5 contiene:

Bosentan (como monohidrato)	62,5 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona K30	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina PH200	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,6375 mg
Behenato de Glicerilo	0,6375mg
Alcohol polivinílico	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,4 mg
Talco	0,35 mg
Polietilenglicol 3000	0,15 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

Cada comprimido recubierto de Endotan 125 contiene:

Bosentan (como monohidrato)	125 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona K30	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina P	13,218 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Alcohol polivinílico	3,2 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg
Talco	0,7 mg
Polietilenglicol 3000	0,3 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0050 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

Acción terapéutica:

Antihipertensivo pulmonar.

Indicaciones

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:

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

También se han observado mejoras en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS.

Endotan también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 proinflamatoria. 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 HAP, 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 HAP 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 nanomolar) que por los receptores ET_B (K_i = 38–730 nanomolar). 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 adultos con hipertensión arterial pulmonar

Se han realizado dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352 [BREATHE-1]) pacientes adultos en clase funcional III-IV de la OMS para la HAP (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 estudios 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 incluir 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 HAP 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 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 media basal en el TM6M de 435 metros) recibieron bosentan 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día ($n=93$), o placebo ($n=92$) durante 6 meses. Los pacientes reclutados eran naïve para el tratamiento de HAP ($n=156$) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ($n=29$). Las variables coprimarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida en el TM6M al 6° mes versus placebo. La siguiente tabla refleja el protocolo de análisis pre-especificado.