



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-3920-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 1 de Junio de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000058-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000058-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 REGITRAT y nombre/s genérico/s BOSUTINIB, 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 LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

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_VERSION02.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04.

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.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 05/05/2021 10:10:04 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000058-19-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.06.01 14:16:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.01 14:16:51 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

REGITRAT®
BOSUTINIB 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lote:

Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

REGITRAT®
BOSUTINIB 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

REGITRAT® 100mg: Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de BOSUTINIB

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN

REGITRAT®100 mg: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Lote:

Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

REGITRAT® BOSUTINIB 500 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

REGITRAT® 500 mg: Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de BOSUTINIB

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN

REGITRAT®500 mg: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Lote:

Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

REGITRAT®
BOSUTINIB 100 mg
BOSUTINIB 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica archivada.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Regitrat® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar Regitrat®?
3. ¿Cómo utilizar Regitrat®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Regitrat®?
5. ¿Cómo debo conservar de Regitrat®?
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Regitrat® y para qué se utiliza?

REGITRAT® es un medicamento que contiene como principio activo Bosutinib.

Es un fármaco antineoplásico indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph positiva o Ph+) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no fueron adecuados. La LMC Ph+ es un cáncer de la sangre que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos.

2. ¿Qué necesita saber antes de usar Regitrat®?

No debe tomar **Regitrat®**:

Si es alérgico a Bosutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en COMPOSICIÓN).

Si su médico le ha informado que tiene mal funcionamiento de su hígado o hígado deteriorado .

Tenga cuidado especial con Regitrat®

Consulte a su médico antes de tomar **Regitrat si**:

- Tiene o ha tenido en el pasado, **problemas de hígado**. Informe a su médico si tiene antecedentes de problemas de hígado, incluido cualquier tipo de hepatitis (infección o inflamación del hígado), o antecedentes de cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas de hígado: picazón, ojos o piel amarillentos, orina oscura, y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago. Su médico debería realizarle análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento con bosutinib y durante los 3 primeros meses de tratamiento, o según indicación clínica.
- si **tiene diarrea y vómitos**. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas: aumento de la cantidad de deposiciones al día, aumento de la cantidad de episodios de vómitos, sangre en el vómito, en las heces o en la orina, o aparición de heces negras (“alquitranadas”). Consulte a su médico si el tratamiento para los vómitos puede dar lugar a un mayor riesgo de arritmias cardíacas. En especial, consulte a su médico si desea usar algún medicamento que contenga domperidona para el tratamiento de las náuseas y/o vómitos. El tratamiento de las náuseas o de los vómitos con medicamentos de este tipo, si se usan junto con bosutinib , puede ocasionar un riesgo mayor de arritmias cardíacas peligrosas.
- Si **tiene problemas hemorrágicos**. Informe a su médico si presenta hemorragias anormales o moretones sin haber tenido ninguna lesión.
- si sufre una **infección**. Informe a su médico si presenta fiebre, problemas con la orina como sensación de quemazón al orinar, tos de nueva aparición o dolor de garganta de nueva aparición.
- si tiene **retención de líquidos**. Informe a su médico si presenta hinchazón de los tobillos, pies o piernas; dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos (todos ellos pueden ser signos de retención de líquidos en los pulmones o en el pecho).
- si sufre **problemas cardíacos**. Informe a su médico si tiene arritmias o una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT". Estos problemas son siempre importantes, pero aún más si sufre diarrea frecuente o prolongada como se ha indicado anteriormente. Si se desmaya (pierde el conocimiento) o experimenta latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con Bosutinib informe inmediatamente a su médico, ya que pueden ser signos de una enfermedad cardíaca grave.

- si tiene **problemas en sus riñones**. Informe a su médico si orina con más frecuencia y produce mayores cantidades de orina con una coloración clara, o si orina con menos frecuencia y produce menores cantidades de orina de color oscuro. Informe también si pierde peso o si padece hinchazón los pies, los tobillos, las piernas, las manos o la cara.
- si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la **hepatitis B**. Esto se debe a que Bosutinib podría hacer que la hepatitis B se vuelva activa nuevamente, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.
- si tiene o ha tenido en el pasado **problemas de páncreas**. Informe a su médico si presenta dolor o molestias abdominales
- si tiene cualquiera de estos síntomas: **erupciones cutáneas graves**. Informe a su médico si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios).
- si nota cualquiera de estos síntomas: dolor en el costado, sangre en la orina o disminución en la cantidad de orina. Si su enfermedad es muy grave, puede que su cuerpo no sea capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que mueren. Esto se conoce como síndrome de lisis tumoral y puede producir insuficiencia renal y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la primera dosis de Bosutinib. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudar a prevenirlo.

Uso en niños y adolescentes

Regitrat® no está recomendado en personas menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.

Toma de Regitrat® con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar a Regitrat®, o bien ser afectados por él. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta médica, vitaminas y plantas medicinales. Los medicamentos que se incluyen en este prospecto pueden no ser los únicos que interaccionen con Regitrat®.

Los medicamentos que se detallan a continuación pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Regitrat®:

- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos;

- claritromicina, eritromicina o telitromicina, ciprofloxacina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones por bacterias;
- nefazodona, utilizada para tratar la depresión.
- mibefradil, diltiazem y verapamilo, utilizados para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir y darunavir, utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.
- boceprevir y telaprevir, utilizados para tratar la hepatitis C.
- aprepitant, utilizado para evitar y controlar las náuseas y los vómitos.
- imatinib, utilizado para tratar un tipo de leucemia.
- crizotinib, usado para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer no microcítico de pulmón.

Los medicamentos que se detallan a continuación pueden disminuir la eficacia de Regitrat®:

- rifampicina utilizada para el tratamiento de tuberculosis (TB);
- fenitoína, carbamazepina antiepilépticos utilizados para evitar las convulsiones o los ataques epilépticos;
- bosentan, utilizado para reducir la tensión arterial alta en los pulmones (hipertensión pulmonar).
- Lanzoprazol (inhibidor de bomba de protones)
- nafcilina, un antibiótico que se utiliza para tratar infecciones bacterianas.
- efavirenz y etravirina, utilizados para tratar infecciones por VIH/SIDA.
- modafinilo, utilizado para tratar ciertos tipos de trastornos del sueño.
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para tratar la depresión.

Debe evitar tomar estos medicamentos durante el tratamiento con Regitrat®. Si está tomando cualquiera de ellos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero. Su médico puede cambiar la dosis de estos medicamentos, cambiar la dosis de Regitrat® o cambiar a otro medicamento.

Regitrat® puede aumentar los efectos adversos asociados a la teofilina, utilizada para el tratamiento del asma o de otras enfermedades pulmonares.

Los siguientes principios activos **pueden afectar a la frecuencia cardiaca:**

- amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, utilizados para tratar los trastornos cardiacos.
- cloroquina y halofantrina, utilizados para tratar la malaria.
- claritromicina y moxifloxacino, que son antibióticos que se usan para tratar las infecciones

bacterianas.

- haloperidol, utilizado para tratar los trastornos psicóticos como la esquizofrenia.
- domperidona, utilizado para tratar las náuseas y los vómitos, o para estimular la producción de leche materna.
- metadona, utilizado para tratar el dolor.

Esos medicamentos se deben tomar con precaución durante el tratamiento con bosutinib. Si está tomando alguno de ellos, informe a su médico.

Es posible que los medicamentos citados en este prospecto no sean los únicos que podrían interaccionar con Bosutinib.

Toma de Regitrat® con alimentos y bebidas

No tome este medicamento con pomelo o jugo de pomelo, ya que puede hacer que aumenten los efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- Regitrat® podría dañar al feto o al bebé lactante.
- No tome este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de tomarlo.
- Si hay alguna posibilidad de que quede embarazada, pregunte a su médico sobre qué métodos anticonceptivos utilizar durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. Recuerde que los vómitos y la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.
- Durante el tratamiento con Regitrat® no debe dar el pecho. Si está dando el pecho, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con Regitrat®.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareos y/o se siente cansado mientras se encuentra en tratamiento con Regitrat®, no conduzca hasta que estos efectos adversos hayan desaparecido y tenga especial cuidado.

3. ¿Cómo utilizar Regitrat®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- En pacientes con LMC recién diagnosticada la dosis recomendada es de 400mg una vez al día.
En pacientes con LMC que recibieron tratamientos previos que no fueron efectivos, o no son adecuados es de 500mg 1 vez al día.

En caso de problemas renales moderados o graves, su médico reducirá la dosis en 100 mg una vez al día para problemas renales moderados y en 100 mg adicionales una vez al día para problemas renales graves. Es posible que su médico ajuste la dosis utilizando los comprimidos de 100 mg, en función de su estado de salud, de acuerdo a la respuesta al tratamiento y/o a los efectos adversos que pueda experimentar.

No modifique la dosis, salvo indicación médica.

Tome los comprimidos junto con alimentos, 1 vez al día, a la misma hora, todos los días. Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua.

Si ud. utiliza un antiácido tómelo lejos de Bosutinib, al menos 2 horas antes o después. Si ud. está utilizando un inhibidor de bomba de protones (IBP) como lanzoprazol u omeprazol convérselo con su médico.

Si toma más Regitrat® del prescrito que debe acudir a un médico. Recuerde llevar el prospecto o caja del medicamento.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
- Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

Si es posible, muestre a su médico o lleve consigo el envase o este prospecto.

Si olvidó tomar Regitrat®

Si pasaron menos de 12 horas del horario habitual, tome la dosis. Si cuando nota el olvido ya pasaron más de 12 horas del horario de toma habitual, espere al día siguiente, al horario habitual para tomar la dosis. No tome dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Regitrat®

No deje de tomar Regitrat a menos que su médico se lo indique. Si no es capaz de tomar este medicamento tal y como su médico se lo ha recetado, o cree que ya no necesita más, contacte inmediatamente con su médico.

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Regitrat®?

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves

- **Trastornos sanguíneos.** Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: hemorragias, fiebre o moretones frecuentes (es posible que tenga un trastorno de la sangre o del sistema linfático).
- **Trastornos hepáticos.** Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: picazón, ojos o piel amarillentos, orina oscura, y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago o fiebre.
- **Trastornos del estómago/intestinales.** Informe a su médico si presenta dolor de estómago, ardor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos.
- **Problemas cardíacos.** Informe a su médico si tiene una alteración cardíaca, tales como una señal eléctrica anormal llamada “prolongación del intervalo QT”, o si se desmaya (pierde el conocimiento) o tiene una frecuencia cardíaca irregular durante el tratamiento con bosutinib.
- **Reactivación del virus de la hepatitis B.** Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).
- **Reacciones cutáneas graves.** Informe a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas: erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios).

Los efectos adversos que pueden presentarse con el tratamiento con bosutinib son:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos).
- diarrea, vómitos, dolor de estómago, náuseas.
- fiebre, hinchazón de las manos, pies o cara, fatiga, debilidad.
- infección del aparato respiratorio.
- nasofaringitis.
- alteración de las pruebas de función sanguínea por si Bosulif está afectando al hígado y/o al páncreas.
- disminución del apetito.
- dolor articular, dolor de espalda.
- dolor de cabeza.
- erupción cutánea, con picor en la piel y/o generalizada.
- tos.

- dificultad para respirar.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- disminución en el recuento de glóbulos blancos (leucopenia).
- irritación del estómago (gastritis), sangrado en el estómago o el intestino.
- dolor en el pecho, dolor.
- lesiones tóxicas en el hígado, función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático.
- infección pulmonar (neumonía), gripe, bronquitis.
- disminución en la frecuencia cardíaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones.
- aumento de la presión arterial.
- elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- dolor muscular.
- sensación de inestabilidad (mareo), alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- insuficiencia renal aguda, fallo renal, deterioro renal.
- líquido en los pulmones (derrame pleural).
- líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- pitido en los oídos (acúfenos).
- picores, urticaria (habones), acné.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- fiebre asociada a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda).
- daño hepático.
- reacción alérgica con peligro de muerte (shock anafiláctico).
- acumulación anormal de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- insuficiencia respiratoria.
- reacción alérgica.
- presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar).
- erupción cutánea.
- inflamación de la cubierta del corazón o pericardio (pericarditis).
- disminución importante en el número de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes

-trastorno grave de la piel (eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que se debe a una reacción alérgica, erupción exfoliativa (descamación).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al 0800-333-3532.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar de Regitrat®?

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Regitrat®

El principio activo es Bosutinib. Los comprimidos de Regitrat® están disponibles en diferentes concentraciones:

Regitrat® 100 mg: cada comprimido contiene 100 mg de Bosutinib.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Regitrat® 500 mg: cada comprimido contiene 500 mg de Bosutinib.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

PRESENTACIONES

Regitrat 100 mg: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Regitrat 500 mg: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

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

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

REGITRAT®

BOSUTINIB 100 mg

BOSUTINIB 500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

REGITRAT® 100mg: Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de BOSUTINIB

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante óxido de hierro amarillo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

REGITRAT® 500 mg: Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de BOSUTINIB

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinquinasa.

CÓDIGO ATC:L01EA04

INDICACIONES

REGITRAT® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con:

-Leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC) recién diagnosticada.

-LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés]y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideren opciones adecuadas de tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

Bosutinib pertenece a un grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasa. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la leucemia mieloide crónica (LMC). Los estudios de modelización indican que bosutinib se une al dominio quinasa de BCR-ABL. Bosutinib es además un inhibidor

de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe mínimamente el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y c-Kit.

En los estudios *in vitro*, bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de LLA Ph+ y de células de LMC primitivas primarias, obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de BCR-ABL resistentes a imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento con bosutinib redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (*nude mice*) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes a imatinib. Además, bosutinib inhibe los receptores de tirosin-quinasa c-Fms, EphA y los receptores B, las quinasas de la familia Trk, las quinasas de la familia Axl, las quinasas de la familia Tec, algunos miembros de la familia ErbB, la tirosin-quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 protein-quinasas dependientes de la calmodulina.

Efectos farmacodinámicos, efectos sobre el QTc:

En un estudio aleatorizado, con dosis única, doble ciego (respecto de bosutinib), cruzado, abierto, controlado con placebo y con moxifloxacino, se evaluó el efecto en sujetos sanos, de la administración de bosutinib 500 mg sobre el QTc corregido. De los datos de este estudio se desprende que bosutinib no prolonga el QTc en sujetos sanos a una dosis de 500 mg al día con alimentos, ni en condiciones que den lugar a la elevación supratrapéutica de las concentraciones plasmáticas. Tras la administración de una dosis única, por vía oral, de bosutinib 500 mg (dosis terapéutica) y de bosutinib 500 mg junto con 400 mg de ketoconazol (para alcanzar concentraciones supratrapéuticas de bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95% en torno al cambio promedio del intervalo QTc, fue inferior a 10 ms en todos los momentos posteriores a la administración de la dosis, y no se observaron acontecimientos adversos que pudieran sugerir una prolongación del QTc.

En un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático, se observó una frecuencia creciente de prolongación del intervalo QTc > 450 ms, a medida que la función hepática disminuía. En un estudio clínico de fase 1/2 realizado en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente, se observaron en 6 (1,1%) de 562 pacientes, cambios en el intervalo QTcF que diferían > 60 ms respecto del intervalo basal. En el estudio clínico de fase 3 realizado en pacientes con LMC en FC recién diagnosticados tratados con bosutinib 400 mg, no hubo pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib con un aumento > 60 ms en relación con el valor basal cuando el intervalo QT se corrigió con la fórmula de Fridericia (QTcF). En el estudio clínico de fase 3 realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticados tratados con bosutinib 500 mg, se observaron en 2 (0,8%) de 248 pacientes que recibían bosutinib, cambios en el intervalo QTcF que diferían >60 ms respecto del intervalo basal. No se puede descartar que bosutinib tenga potencial proarrítmico.

Farmacocinética:

ABSORCIÓN:

Tras la administración oral de 500mg bosutinib con alimentos, en dosis única, a sujetos sanos la absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) de 6 horas. La biodisponibilidad absoluta de la droga es de 34%.

Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de ABC y de C_{max} , a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg.

La ingesta de alimentos multiplicó por 1,8 la C_{max} de bosutinib y por 1,7 el ABC de bosutinib, en relación a la administración en ayunas.

La solubilidad de bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico.

DISTRIBUCIÓN:

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 120 mg de bosutinib a sujetos sanos, bosutinib tuvo un volumen medio (% coeficiente de variación [CV]) de distribución de 2.331 litros, hecho que sugiere que bosutinib se distribuye de manera muy amplia por los tejidos extravasculares.

La unión de bosutinib a proteínas plasmáticas fue muy alta tanto *in vitro* (94%) como *ex vivo* en sujetos sanos (96%), y dicha unión no dependió de la concentración.

BIOTRANSFORMACIÓN:

Bosutinib sufre una metabolización predominantemente hepática, mayormente a través de CYP3A4. Se observó que, tras la administración de una dosis única o de varias dosis de bosutinib (400 o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales fueron bosutinib oxidesclorado (M2) y bosutinib *N*-desmetilado (M5), y como metabolito circulante secundario, apareció *N*-óxido de bosutinib (M6).

Los 3 metabolitos mostraron una actividad inferior o igual al 5% de la de bosutinib .

En heces, los principales compuestos relacionados con el medicamento fueron bosutinib y bosutinib *N*-desmetilado.

Ketoconazol y rifampicina tuvieron un marcado efecto sobre la farmacocinética de bosutinib. No se observó metabolismo de bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A5.

ELIMINACION:

En sujetos sanos a los que se les administró una dosis única intravenosa de 120 mg de bosutinib, la semivida de eliminación media (% CV) fue de 35,5 (24) horas, y el aclaramiento medio (% CV) fue de 61,9 (26) l/h. Tras la administración oral de una única dosis de bosutinib en pacientes con LMC la vida media fue 22,5hs (CV 1,7%), y el aclaramiento 189 (48) l/g. La vía de excreción principal fueron las heces (91,3%), y en la orina se recuperó un 3,29% de la dosis. 75% de la dosis fue recuperado en 96 horas. La excreción en la

orina de bosutinib inalterado fue baja con aproximadamente un 1% de la dosis tanto en los sujetos sanos como en quienes tenían tumores sólidos malignos avanzados.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

En un estudio sobre la insuficiencia renal se administraron 200 mg de bosutinib con alimento a 26 sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave y a 8 voluntarios sanos. La insuficiencia renal se basaba en un ClCr (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) de < 30 ml/min (insuficiencia renal grave), ClCr >30 y < 50 ml/min (insuficiencia renal moderada) o ClCr >50 y < 80 ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del ABC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima C_{max} aumentó un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a bosutinib no aumentó en sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de eliminación del bosutinib en sujetos con insuficiencia renal fue similar a la de los sujetos sanos. Los ajustes de dosis para la insuficiencia renal se basaron en los resultados de este estudio y en la farmacocinética lineal conocida de bosutinib en el rango de dosis de 200 a 600 mg.

Insuficiencia hepática:

Se evaluó una dosis de 200 mg de bosutinib administrada junto con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con insuficiencia hepática (de clases A, B y C de Child-Pugh) y en 9 sujetos sanos. En las clases A, B y C de Child-Pugh, la C_{max} de bosutinib en plasma se multiplicó por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el AUC de bosutinib en plasma se multiplicó por 2,3; 2 y 1,9 veces, respectivamente. La $t_{1/2}$ de bosutinib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos.

Personas de edad avanzada, raza y género

No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. De los análisis de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph+ o con tumores sólidos malignos, se desprende que la edad, el sexo, el peso corporal o la raza no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico.

Población pediátrica

Aún no se ha estudiado Bosulif en niños menores de 18 años de edad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con REGITRAT® debe realizarlo un médico experimentado en el uso de quimioterapia e inhibidores de TKI.

Su administración es por vía oral, 1 vez al día, preferentemente con alimentos. El comprimido debe tragarse entero y no debe romperse, cortarse o triturarse.

POSOLOGÍA:

- En pacientes con **LMC Ph+ en FC recién diagnosticada**: la dosis recomendada es de **400mg de bosutinib** una vez al día.
- En pacientes con **LMC Ph+ en fase crónica, fase aguda o fase blástica**, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo se recomiendan **500mg de REGITRAT®** una vez al día, hasta progresión o intolerancia al tratamiento.

Ajustes de dosis

Escalada de dosis:

Según criterio médico y respuesta hematológica la dosis de REGITRAT® puede aumentarse de a 100mg hasta un máximo de 600mg/día. No fueron estudiadas dosis superiores.

- En los estudios clínicos de pacientes adultos con LMC con Ph + resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se permitió el aumento de la dosis en incrementos de 100 mg una vez al día con alimentos hasta un máximo de 600 mg una vez al día en pacientes que no lograron respuesta hematológica completa tras 8 semanas, o citogenética completa tras 12 semanas y además no presentaron reacciones adversas de grado 3 o superior con la dosis inicial recomendada.
- En estudio clínico fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada tratados con 400mg de bosutinib se permitieron aumentos de la dosis en incrementos de 100mg hasta un máximo de 600mg una vez al día con alimentos hasta un máximo de 600mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostró transcritos de BCR-ABL \leq 10% en el mes 3, no tuvo una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del aumento y todas las toxicidades no hematológicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1.

En estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo que comenzaron el tratamiento con \leq 500 mg, 93 (93/558; 16,7%) pacientes tuvieron aumentos de la dosis hasta 600 mg al día. En el estudio de fase 3 en pacientes con LMC en FC recién diagnosticada que iniciaron el tratamiento con bosutinib a 400 mg, un total de 46 pacientes (17,2%) recibieron

aumentos de la dosis hasta 500 mg. Además, el 5,6% de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib tuvieron aumentos de dosis adicionales hasta 600 mg.

No se han estudiado dosis superiores a 600 mg/día y por lo tanto, no deben administrarse.

Ajustes de dosis en caso de eventos adversos:

Reacciones adversas no hematológicas: Si aparece toxicidad no hematológica moderada o grave, clínicamente significativa, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib, y una vez resuelta la toxicidad se puede reanudar el tratamiento a una dosis reducida en 100 mg tomada una vez al día. Si resulta adecuado desde el punto de vista clínico, puede plantearse ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis previa a la reducción de dosis tomada una vez al día. Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.

Transaminasas hepáticas elevadas: si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib hasta que se recupere una concentración $\leq 2,5$ veces el LSN, tras lo que puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día. Si la recuperación tarda más de 4 semanas, debe considerarse el cese del tratamiento con bosutinib. Si aparecen elevaciones de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN junto con incrementos de la bilirrubina > 2 veces el LSN y en la fosfatasa alcalina < 2 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Diarrea: en caso de diarrea de grado 3-4 conforme a los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés) del NCI, el tratamiento con bosutinib debe interrumpirse, y tras la recuperación hasta grado ≤ 1 , puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día .

Reacciones adversas hematológicas: se recomienda reducir la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia grave o persistente.

<i>Recuento absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1,0 \times 10^9/l$</i>	<i>No tratar con bosutinib hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con bosutinib a la misma dosis que antes.</i>
---------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>y/o <i>Plaquetas < 50 x 10⁹/l</i></p>	<p><i>Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reducir la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanudar el tratamiento.</i></p> <p><i>Si vuelve a aparecer citopenia, reducir la dosis en otros 100 mg tras la recuperación, y reanudar el tratamiento.</i></p> <p><i>Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.</i></p>
------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Olvidos de dosis

Si se omite una dosis y pasaron más de 12 horas del horario de toma habitual, esa dosis debe omitirse y tomar la dosis prescrita al día siguiente sin duplicarla.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los pacientes de edad avanzada no es necesaria una recomendación específica sobre la dosis. Dado que la información en pacientes de edad avanzada es limitada, se debe tener precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal

En los estudios de LMC se excluyó a los pacientes con creatinina sérica > 1,5 veces el LSN. Durante los estudios se observó un aumento en la exposición (AUC [área bajo la curva]) en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CICr] 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg al día con alimentos (ver Advertencias y Precauciones).

En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr < 30 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg al día con alimentos (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades).

Se puede considerar el aumento de la dosis a 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con insuficiencia renal moderada o a 300 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave si no

experimentan reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en FC, FA o FB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCL 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg al día (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg al día (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Se puede considerar un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o a 400 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave en los casos en los que no se hayan experimentado reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Trastornos cardiacos

En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes (por ejemplo, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva o angina inestable). En el caso de los pacientes con trastornos cardiacos importantes debe procederse con precaución (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo

En los estudios clínicos, se excluyó a los pacientes con trastorno gastrointestinal reciente o en curso clínicamente significativo (por ejemplo, vómitos y/o diarrea graves). En el caso de los pacientes con trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo, debe procederse con precaución (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bosutinib en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Bosutinib o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (ver COMPOSICIÓN).
- Insuficiencia hepática

ADVERTENCIAS

Alteraciones de la función hepática: El tratamiento con bosutinib se asocia con aumentos en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]). Generalmente estos aumentos se produjeron al inicio del tratamiento (dentro de los 3 primeros meses). Debe hacerse pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, y según indicación clínica.

En caso de que el paciente tenga incremento de las transaminasas, se sugiere interrupción temporal) del tratamiento con bosutinib (considerando que tras recuperación a Grado 1 o al nivel basal puede hacerse una reducción de la dosis), o bien suspender definitivamente el producto. Los aumentos de transaminasas, sobre todo si se presentan simultáneamente a incrementos de bilirrubina, podrían ser una señal temprana de lesión hepática inducida por el medicamento, por lo que estos pacientes han de ser manejados adecuadamente.

Mielosupresión: El tratamiento con bosutinib se asocia con mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, y a partir de ahí, mensualmente, o según indicación clínica. La mielosupresión debe o puede controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib.

Retención de líquidos: El tratamiento con bosutinib puede asociarse a una retención de líquidos, incluyendo derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar y/o edema periférico. Los pacientes se deben monitorizar y controlar utilizando el tratamiento habitual. Además, la retención de líquidos puede controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib.

Lipasa sérica: Se ha observado aumento de la lipasa sérica. Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que los aumentos de la lipasa se presenten acompañados de síntomas abdominales, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib y adoptar las medidas diagnósticas que se consideren adecuadas para excluir pancreatitis.

Insuficiencia renal: El tratamiento con bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con bosutinib en ensayos clínicos.

Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y supervisarla minuciosamente durante el tratamiento con bosutinib, prestando especial atención en el caso de aquellos pacientes que tienen una insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que puedan provocar nefrotoxicidad, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En un estudio sobre la insuficiencia renal, las exposiciones a bosutinib se aumentaron en pacientes con la función renal moderada y gravemente afectada. Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

En los estudios de LMC se excluyó a los pacientes con una creatinina sérica $> 1,5$ veces el LSN. De acuerdo a un análisis de las características farmacocinéticas, se observó que, al inicio del tratamiento, durante los estudios se produjo un aumento de la exposición (AUC) en los pacientes con una insuficiencia renal moderada o grave (ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). Los datos clínicos son muy limitados ($n = 3$) para pacientes con LMC e insuficiencia renal moderada que reciben una dosis aumentada de 600 mg de bosutinib.

Reacciones cutáneas graves: Bosutinib puede provocar reacciones cutáneas graves, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. El tratamiento con bosutinib se debe interrumpir de forma permanente en los pacientes que experimenten una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral: Debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT), se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con bosutinib .

Reactivación del virus de la hepatitis B:

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido TKIs BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con bosutinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con bosutinib se deben someter

a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento .

PRECAUCIONES

Diarrea y vómitos: El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómitos, por lo que pacientes con alteraciones gastrointestinales clínicamente significativas recientes o en curso deberían utilizar este medicamento con precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, ya que pacientes de estas características fueron excluidos de los ensayos clínicos. A los pacientes con diarrea y vómitos se les debe proporcionar el tratamiento habitual, que incluye un medicamento antidiarreico o antiemético y/o la reposición de líquidos. Además, la diarrea y los vómitos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib . El agente antiemético, domperidona, tiene el potencial de prolongar el intervalo QT (QTc) y de inducir arritmias - “torsade de pointes”; por ello, debe evitarse

coadministrar domperidona. Sólo debe usarse en caso de que el resto de medicamentos no resulten eficaces. En situaciones de este tipo es obligatorio realizar una evaluación individualizada de la relación riesgo/beneficio, y debe vigilarse la posible aparición de una prolongación del intervalo QTc en los pacientes.

Infecciones: Bosutinib puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o protozoarias.

Potencial proarrítmico: Se ha observado prolongación de la repolarización cardiaca ventricular (intervalo QTc) según la lectura automática realizada por el electrocardiógrafo, sin arritmia concomitante. Bosutinib debe administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que tengan una cardiopatía no controlada o significativa incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del QTc (por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTc. La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede potenciar este efecto.

Resulta aconsejable realizar una monitorización para ver si aparece algún efecto en el QTc, y se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) basal antes de iniciar el tratamiento con bosutinib, y cuando esté clínicamente indicado. Antes de administrar bosutinib se debe corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia, y se han de monitorizar periódicamente durante el tratamiento.

INTERACCIONES:

Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A: Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib.

Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inhibidores potentes del CYP3A (entre otros, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, mibefradilo, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir o productos con pomelo, incluido el jugo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib.

Se recomienda seleccionar, si es posible, un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inhibición del CYP3A sea nulo o mínimo. Si durante el tratamiento con bosutinib resulta necesario administrar un inhibidor potente o moderado del CYP3A, hay que plantearse interrumpir el tratamiento con bosutinib o reducir la dosis de bosutinib.

Inductores del CYP3A: Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inductores potentes (carbamecequina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o moderados, (bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina del CYP3A), ya que se produciría una disminución de la concentración plasmática de bosutinib.

Teniendo en cuenta la gran reducción de la exposición al bosutinib que se produjo cuando se administró bosutinib de forma concomitante con rifampicina, resulta improbable que el aumento de la dosis de bosutinib al administrarlo de forma concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A sea suficiente para compensar la pérdida de exposición.

Si se utilizan inductores débiles del CYP3A de forma concomitante con bosutinib, debe procederse con precaución.

Luego la administración concomitante de una dosis única de bosutinib con 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina en 24 sujetos sanos que habían recibido alimentos, la exposición al bosutinib (C_{max} y AUC en plasma) se redujo en un 14% y un 6% respectivamente, respecto los valores mde bosutinib 500mg administrado sin ningún otro medicamento.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Debe procederse con precaución en caso de que bosutinib se administre de forma concomitante con IBP. Siempre que sea posible, debe considerarse el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBP, distanciando los momentos de administración de bosutinib y de los

antiácidos (es decir, toma de bosutinib por la mañana y de los antiácidos por la noche). Bosutinib muestra solubilidad acuosa in vitro dependiente de pH. En un estudio que se llevó a cabo cuando se administró una dosis única, por vía oral, de bosutinib (400 mg) junto con varias dosis por vía oral de lansoprazol (60 mg) en 24 sujetos sanos en ayunas, la C_{max} y el ABC de bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de bosutinib (400 mg) administrado sin ningún otro medicamento.

Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos: En un estudio con 27 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 500 mg de bosutinib con una dosis única de 150 mg de mesilato de etexilato de dabigatrán (un sustrato de la P-glicoproteína [P-gp]) después de recibir alimentos, bosutinib no aumentó la C_{max} ni el ABC de dabigatrán en el plasma, en comparación con la administración de mesilato de etexilato de dabigatrán solo. Los resultados del estudio indican que bosutinib no presenta efectos inhibitorios clínicamente importantes de la P-gp.

Otro estudio in vitro indica que es improbable que aparezcan interacciones medicamentosas a la dosis terapéutica, como consecuencia de la inducción por parte del bosutinib sobre el metabolismo de medicamentos que sean sustratos del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4. Estudios in vitro muestran que es improbable que aparezcan interacciones medicamentosas a la dosis terapéutica, como consecuencia de la inhibición por parte del bosutinib sobre el metabolismo de medicamentos que sean sustratos del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Los estudios in vitro indican que bosutinib tiene un bajo potencial para inhibir la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), al polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés)1B1, al OATP1B3, al transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés)1, al OAT3 y al transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)2 a concentraciones clínicamente relevantes, pero puede inhibir potencialmente a la BCRP en el tracto gastrointestinal y al OCT1.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT, incluidos los pacientes que tomen medicamentos antiarrítmicos tales como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, u otros medicamentos que puedan conducir a una prolongación del intervalo QT, tales como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino.

Efecto de los alimentos: Debe evitarse el consumo de productos que contengan pomelo, incluyendo el jugo de pomelo, así como de otros alimentos con un efecto conocido de inhibición del CYP3A.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

Carcinogenicidad: Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años por vía oral en ratas con dosis de bosutinib de hasta 25 mg / kg / día en machos y 15 mg / kg / día en hembras. Las exposiciones obtenidas con las dosis superiores fueron aproximadamente 1.8 veces y 3.8 veces la exposición humana de la dosis recomendada de 400 mg (para machos y hembras respectivamente), y 1,4 veces y 2,8 veces la exposición humana con la dosis recomendada de 500 mg. El estudio fue negativo para los hallazgos carcinogénicos.

Genotoxicidad: En los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos in vitro y en sistemas mamíferos in vitro e in vivo, con y sin activación metabólica, no se hallaron evidencias de potencial mutagénico de bosutinib.

Toxicidad en la reproducción: En un estudio de fertilidad en ratas, se observó una ligera disminución de la fertilidad en ratas machos. En ratas hembras se observó un aumento de las reabsorciones de embriones, así como reducciones del número de implantaciones y de embriones viables. La dosis a la que no se observó ningún efecto adverso sobre la reproducción en las ratas machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) corresponde a exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 0,5 veces y 0,2 veces respectivamente, la exposición en seres humanos a la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta el ABC desligado en las respectivas especies). No se puede excluir un efecto sobre la fertilidad masculina.

En un estudio realizado sobre la transferencia a través de la placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se evaluó la exposición fetal a la radioactividad vinculada al bosutinib durante el embarazo.

En otro estudio, bosutinib se administró por vía oral a ratas gestantes durante el periodo de organogénesis a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg/día. Este estudio no expuso a las ratas gestantes con suficiente bosutinib para determinar por completo los resultados adversos. En un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejos con dosis tóxicas en las madres, se observaron anomalías fetales (fusión del esternón, y 2 fetos presentaron diversas anomalías viscerales), así como una ligera reducción del peso corporal de los fetos. La exposición a la dosis más

alta probada en conejas (10 mg/kg) que no provocó efectos adversos en los fetos fue 0,9 veces y 0,7 veces la exposición en los seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta el ABC del bosutinib libre en las respectivas especies).

Tras una única administración por vía oral (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [14C] a ratas Sprague-Dawley lactantes, la radioactividad fue excretada rápidamente en la leche materna, incluso en 0,5 horas tras la administración. La concentración de la radioactividad en la leche fue hasta 8 veces más alta que en el plasma. Es por ello que en el plasma de los cachorros lactantes aparecieron concentraciones apreciables de radioactividad.

Fototoxicidad: Se ha demostrado que bosutinib tiene capacidad para absorber luz en las franjas UV-B y UV-A del espectro y que se difunde dentro la piel y de la úvea de las ratas pigmentadas. Sin embargo, bosutinib no mostró potencial fototóxico para la piel ni para los ojos en ratas pigmentadas expuestas a bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones a bosutinib hasta 3 y 2 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta la Cmax de la fracción libre en las respectivas especies).

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se recomienda aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con **REGITRAT®**. Además, se debe advertir a estas pacientes que los vómitos o la diarrea reducir la eficacia de los anticonceptivos ya que impiden que se absorban en su totalidad.

Embarazo

Los datos relativos al uso de bosutinib en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar **REGITRAT®** durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se utiliza **REGITRAT®** durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con **REGITRAT®** se la debe advertir del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En un estudio con bosutinib radiomarcado [14C] en ratas, se demostró que había excreción de radioactividad derivada del bosutinib en la leche materna. No se puede excluir el riesgo potencial en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con **REGITRAT®**.

Fertilidad

Teniendo en cuenta los hallazgos no clínicos, bosutinib podría alterar la función reproductora y la fertilidad en los seres humanos. A los hombres que vayan a ser tratados con REGITRAT® se les recomienda que soliciten información sobre la preservación del espermatozoides antes de iniciar el tratamiento, por la posibilidad de que la fertilidad se vea disminuida por el tratamiento con REGITRAT®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bosutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, si un paciente en tratamiento con REGITRAT® experimenta mareo, fatiga, alteraciones visuales u otras reacciones adversas con un potencial impacto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas de manera segura, el paciente debe evitar realizar estas actividades mientras persistan las reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS

De la información de los estudios clínicos (fase 1 a 4) en 1272 pacientes con leucemia tratados con bosutinib como agente único, se obtuvieron los siguientes datos de seguridad.

Los pacientes padecían LMC en fase crónica recién diagnosticada, o bien LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1.240 (97,5%) pacientes.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron diarrea (78,1%), náuseas (40,8%), trombocitopenia (34,9%), dolor abdominal (34,0%), vómitos (33,0%), erupción cutánea (31,5%), anemia (25,6%), pirexia (21,8%), fatiga (21,4%) y elevación de la concentración de ALT (25,0%). Se notificó al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 814 (63,9%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (20,3%), anemia (10,2%), neutropenia (10,5%), elevación de la concentración de ALT (12,7%), diarrea (9,6%), erupción (5,0%), elevación de la concentración de lipasas (8,2%) y elevación de la concentración de AST (5,8%).

Se listan a continuación las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos (sistema de clasificación por órganos y frecuencia: 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 raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla - Reacciones adversas de bosutinib

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio (incluida infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior), nasofaringitis	Neumonía (incluida neumonía atípica), gripe, bronquitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia (incluido recuento de plaquetas disminuido), neutropenia (incluido recuento de neutrófilos disminuido), anemia (incluida hemoglobina disminuida)	Leucopenia (incluido recuento de glóbulos blancos disminuido)	Neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema hematológico			Shock anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación, hiperkalemia, hipofosfatemia	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, disgeusia	
Trastornos del oído y del laberinto		acufenos	
Trastornos cardíacos		Derrame pericárdico, intervalo QTc del electrocardiograma prolongado incluido el síndrome de QTc largo)	Pericarditis
Trastornos vasculares		Hipertensión (incluida tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Derrame pleural	Hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido malestar abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal)	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal)	Pancreatitis (incluida pancreatitis aguda)
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis,	Lesión hepática (incluida lesión

	elevada, aspartato aminotransferasa elevada	hepatitis tóxica, trastorno hepático), función hepática anormal (incluida prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas), bilirrubina en sangre elevada (incluida hiperbilirrubinemia), gammaglutamiltransferasa elevada	hepática inducida por el medicamento)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (incluida erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa)	Urticaria, acné, prurito	Erupción exfoliativa, erupción medicamentosa Raras: Eritema multiforme Frecuencia no Conocida: Síndrome de Stevens-Johnson**, necrólisis epidérmica tóxica**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda	Mialgia	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal agudo, fallo renal, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor Pirexia, astenia, edema (incluido edema facial, edema localizado, edema periférico), fatiga (incluido malestar general)	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor	

Exploraciones complementarias	Lipasa elevada (incluida hiperlipasemia)	Creatinina elevada en sangre, amilasa elevada, creatinafosfoquinasa en sangre elevada	
--------------------------------------	------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	--

** Reacción adversa identificada tras la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 297 (23%) pacientes con notificaciones de anemia, 58% presentaron toxicidad grado 1 o 2, 32% grado 3 y 9% grado 4. En 3 de estos casos se suspendió bosutinib por dicho evento adverso. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo 1 y 2.633 días) y la mediana de duración fue de 15 días (intervalo entre 1 y 1.529 días).

De los 197 (15%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, 32% presentaron toxicidad grado 1 o 2, 46% grado 3 y grado 4 el 22%. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 59 días (intervalo entre 27 y 505 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo 1 y 913 días). 15 pacientes suspendieron bosutinib a causa de la neutropenia.

De los 445 (35%) pacientes con notificaciones de trombocitopenia, al 9% se les suspendió el tratamiento con bosutinib. El 42% de los pacientes presentaron acontecimientos de Grado 1 o 2 como toxicidad máxima, grado 3 el 36% de los pacientes, y grado 4 22%. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento de neutropenia fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.762 días).

Trastornos hepatobiliares

La mediana del tiempo observado hasta la aparición de elevaciones de ALT o de AST (todos los grados), fue de 29 días (intervalo 1 y 2.465 días).

La mediana de la duración del evento en el caso de incremento de ALT fue de 18 días (intervalo 1 y 775 días) y 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 803) para AST.

En un estudio de bosutinib en combinación con letrozol en una paciente con cáncer de mama metastásico se produjo, sin causas alternativas, una elevación simultánea de las concentraciones de transaminasas ≥ 3 x LSN y de bilirrubina > 2 x LSN con la fosfatasa alcalina < 2 x LSN en 1/1.611 ($< 0,1\%$) de los sujetos tratados con bosutinib.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los TKIs BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Trastornos gastrointestinales

En los estudios mencionados el 78% de los pacientes experimentaron diarrea, un 20% de éstos suspendió temporalmente el bosutinib y de ellos a 10 pacientes se les retiró el tratamiento con bosutinib a causa de ese acontecimiento. El 66% de los pacientes recibieron tratamiento para la diarrea. La mayor parte de los pacientes que presentaron diarrea leve a moderada, en el 12% de los pacientes fue grado 3 y 1 paciente (< 1%) sufrió un acontecimiento de grado 4. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2.415 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2.511 días).

De los 994 pacientes con diarrea, a 180 (18%) pacientes se les interrumpió el tratamiento, y a 170 (94%) de ellos se les volvió a instaurar el tratamiento con bosutinib.

Trastornos cardiacos

Cuatro pacientes (0,3%) sufrieron una prolongación del intervalo QTcF (superior a 500 milisegundos). Nueve (0,8%) pacientes experimentaron un aumento del QTcF desde el nivel basal que excedió los 60 milisegundos. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares no controladas o importantes, incluyendo prolongación del QTc en los electrocardiogramas basales.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Las reacciones adversas graves informadas incluyen shock anafiláctico, mielosupresión, toxicidad gastrointestinal (diarrea), retención de líquidos, hepatotoxicidad y erupción cutánea.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos, la experiencia de sobredosis con bosutinib se limitó a casos aislados. A los pacientes que tomen una sobredosis de REGITRAT® se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532

PRESENTACIONES

REGITRAT®100 mg: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

REGITRAT®500 mg: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Pagina Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

No utilizar este medicamento si está vencida la fecha. Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión: .../.....



anmat

MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



anmat

TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página **23** de **23**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

REGITRAT®
BOSUTINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lote: Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

2 de junio de 2021

DISPOSICIÓN N° 3920**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59457****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000058-19-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
BOSUTINIB 100 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 103,41 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	665926
BOSUTINIB 500 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 517,06 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	665939



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1070AA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 02 DE JUNIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3920

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59457**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REGITRAT

Nombre Genérico (IFA/s): BOSUTINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

BOSUTINIB 100 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 103,41 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 148 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 3 mg NÚCLEO 1
POLOXAMERO 188 8,1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,9 mg NÚCLEO 1
COLORANTE AMARILLO DE OXIDO DE HIERRO (CI 77492) 0,0187 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,279 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,855 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,398 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,167 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: PARA 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PARA 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PARA 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTER POR 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

PARA 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Presentaciones: 30, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA04

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: REGITRAT® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con: -Leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC) recién diagnosticada. -LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideren opciones adecuadas de tratamiento.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: REGITRAT

Nombre Genérico (IFA/s): BOSUTINIB

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

BOSUTINIB 500 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 517,06 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 720 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 30 mg NÚCLEO 1
 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 15 mg NÚCLEO 1
 POLOXAMERO 188 22,5 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg NÚCLEO 1
 COLORANTE ROJO DE OXIDO DE HIERRO (CI 77491) 0,0194 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 8,64 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 4,32 mg CUBIERTA 1
 TALCO 3,24 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 5,4 mg CUBIERTA 1

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: PARA 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PARA 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PARA 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTER POR 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

PARA 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U

Presentaciones: 30, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA04

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: REGITRAT® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con: -Leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC) recién diagnosticada. -LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideren opciones adecuadas de tratamiento.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000058-19-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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