República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6357-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 25 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2019-71080129-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-71080129-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita autorización para importar la nueva concentración de BOSUTINIB 400 mg, en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos para la especialidad medicinal denominada BOSULIF, certificado Nº 58.633.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar importar la nueva concentración BOSUTINIB 400 mg en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos, siendo la fórmula cualicuantitativa: Cada comprimido recubierto contiene: BOSUTINIB (como Bosutinib monohidrato) 400 mg, excipientes: Celulosa microcristalina 111,3 mg, Croscarmelosa sódica 23,20 mg, Poloxámero 188 17,40 mg, Povidona 11,60 mg, Estearato de magnesio 2,90 mg, Opadry II amarillo 85F220103 17,40 mg; siendo su País de origen: Alemania (República Federal de Alemania); País de procedencia: Bélgica.

Establecimiento elaborador y acondicionador: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania.

Establecimiento de control de calidad: PFIZER S.R.L. - Carlos Berg 3669 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración de BOSUTINIB 400 mg en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos, las presentaciones de venta de 28 ó 30 comprimidos recubiertos y envase primario: Blíster Alu/ PVC-PCTFE (ACLAR) / PVC.

ARTICULO 3º.- Autorízase que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada en el Artículo 1º será: de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 48 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Conservar a menos de 30° C.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-46792124-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-46792036-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-46791835-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.633 indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 6º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-71080129-APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.25 17:05:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 17:05:14 -03:00

ORIGINAL

BOSULIF
BOSUTINIB
Comprimidos recubiertos

"CONSULTE A SU MÉDICO"

Venta bajo receta archivada

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

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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

Composición
Cada comprimido recubierto de Bosulif 100 mg contiene: Bosutinib (como monohidrato) 100 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, poloxámero 188, povidona, estearato de magnesio y Opadry II amarillo.

Cada comprimido recubierto de Bosulif 400 mg contiene: Bosutinib (como monohidrato) 400 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, poloxámero 188, povidona, estearato de magnesio y Opadry II amarillo.

Cada comprimido recubierto de Bosulif 500 mg contiene: Bosutinib (como monohidrato) 500 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, poloxámero 188, povidona, estearato de magnesio y Opadry II rojo.

QUE ES BOSULIF Y PARA QUE SE UTILIZA
Bosulif contiene el principio activo bosutinib. Se utiliza para tratar a pacientes adultos que padezcan un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph-positiva) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no eran adecuados. La LMC Ph-positiva es un cáncer de la sangre que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa Bosulif o del motivo por el que se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

ANTES DE USAR BOSULIF
No tome BOSULIF:
- si es alérgico a bosutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (Ver Composición).
- si su médico le ha dicho que tiene el hígado deteriorado y que no funciona normalmente.

Consulte a su médico, antes de empezar a tomar Bosulif:

PFIZER S.R.L.
MARIA PAULA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

- **si sufre, o ha sufrido 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 Bosulif y durante los 3 primeros meses de tratamiento con Bosulif, 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 cardiacas. 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 Bosulif, puede ocasionar un riesgo mayor de arritmias cardiacas peligrosas.
- **si sufre problemas hemorrágicos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como hemorragias anormales o cardenales sin haber tenido ninguna lesión.
- **si sufre una infección.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como 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 alguno de los siguientes signos y síntomas de retención de líquidos durante el tratamiento con Bosulif, tales como 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 cardiacos.** Informe a su médico si tiene alteraciones cardiacas, tales como 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 la conciencia) o experimenta latidos cardiacos irregulares durante el tratamiento con Bosulif, informe inmediatamente a su médico, ya que pueden ser signos de una enfermedad cardiaca grave.
- **si le han dicho que tiene problemas en los 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 a su médico si pierde peso o si padece hinchazón de 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 Bosulif podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, 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 cardiacos en las 48 horas siguientes a la primera dosis de Bosulif. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudar a prevenirlo.

Niños y adolescentes
Bosulif no está recomendado para menores de 18 años de edad. Este medicamento no ha sido estudiado en niños ni adolescentes.

Toma de Bosulif con otros medicamentos

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTOR TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791835-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, las vitaminas y las plantas medicinales. Algunos medicamentos pueden afectar a las concentraciones de Bosulif en su organismo. Debe informar a su médico si está utilizando medicamentos que contengan principios activos como los que se enumeran a continuación:

Los siguientes principios activos pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos con Bosulif:
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina y ciprofloxacino, utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- nefazodona, utilizado 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 siguientes principios activos pueden reducir la eficacia de Bosulif:
- rifampicina, utilizado para tratar la tuberculosis.
- fenitoína y carbamacepina, utilizados para tratar la epilepsia.
- bosentano, utilizado para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta (hipertensión).
- nafcilina, un antibiótico que se utiliza para tratar infecciones bacterianas.
- hierba de San Juan (una planta medicinal que se obtiene sin receta), utilizada para tratar la depresión.
- efavirenz y etravirina, utilizados para tratar infecciones por VIH/SIDA.
- modafinilo, utilizado para tratar ciertos tipos de trastornos del sueño.

Debe evitar el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Bosulif. Si está utilizando alguno de ellos, informe a su médico. Es posible que su médico le cambie las dosis de dichos medicamentos, le cambie la dosis de Bosulif o le haga utilizar algún otro medicamento diferente.

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 Bosulif. 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 Bosulif.

Toma de Bosulif con alimentos y bebidas
No tome Bosulif con pomelo ni con jugo de pomelo, ya que podría aumentar el riesgo de efectos adversos.

Embarazo y lactancia

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, pregunte a su médico qué métodos anticonceptivos puede utilizar. Los vómitos y la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.
Bosulif podría dañar al feto, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere necesario. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de empezar a tomar Bosulif.
Solicite información sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, si así lo desea, dado el riesgo de que el tratamiento con Bosulif produzca una reducción de la fertilidad.
Si está dando el pecho, informe a su médico. No dé el pecho durante el tratamiento con Bosulif, ya que podría dañar al bebé.

Conducción y uso de máquinas
Si experimenta mareo, tiene visión borrosa o siente una fatiga inusual, no conduzca ni utilice máquinas hasta que esos efectos adversos hayan desaparecido.

Cómo tomar Bosulif
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.
Bosulif sólo le será recetado por un médico que tenga experiencia con los medicamentos que se usan para tratar la leucemia.

Posología y forma de administración
La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día para pacientes con LMC recién diagnosticada. La dosis recomendada es de 500 mg una vez al día para pacientes cuyos medicamentos anteriores para tratar LMC no han sido efectivos o no son adecuados. 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. Tome el/los comprimido/s por la mañana, junto con alimentos. Trague el/los comprimido/s entero/s con un poco de agua.

Si toma más Bosulif del que debe
Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de Bosulif o una dosis más alta de la que necesita, acuda inmediatamente a un médico. Si es posible, muestre al médico el envase o el prospecto. Es posible que necesite atención médica.

Si olvidó tomar Bosulif
Si han pasado menos de 12horas, tome la dosis recomendada. Si han pasado más de 12 horas, tome su siguiente dosis a la hora habitual, al día siguiente.
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Bosulif
No deje de tomar Bosulif a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento de la manera indicada por su médico o cree que ya no lo necesita, consulte inmediatamente con su médico.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

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

Debe consultar inmediatamente con su médico si sufre cualquier efecto adverso grave (ver también la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif"):

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
GERENTE DE DOC. TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791835-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Trastornos sanguíneos. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: hemorragias, fiebre o cardenales 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 cardiacos. Informe a su médico si tiene una alteración cardiaca, tales como una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT", o si se desmaya (pierdela conciencia) o tiene una frecuencia cardiaca irregular durante el tratamiento con Bosulif.

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 aparecer con Bosulif son:

Efectos adversos 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

Efectos adversos 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 cardiaca 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- falla renal, deterioro renal.
- líquido en los pulmones (derrame pleural).
- líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- pitidos en los oídos (acufenos).
- picores, urticaria (habones), acné.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA EZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

- 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).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):
- trastornos grave de la piel (eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) que se debe a una reacción alérgica, erupción exfoliativa (descamación)

PRESENTACIONES
Bosulif 100 mg se presenta en envases que contienen 28, 30 y 112 comprimidos recubiertos.
Bosulif 400 mg se presenta en envases que contienen 28 y 30 comprimidos recubiertos.
Bosulif 500 mg se presenta en envases que contienen 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN
Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 25ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.633.

BOSULIF 100 mg y 500 mg
Elaboración y acondicionamiento primario: Excella GmbH, Feucht, Alemania.
Acondicionamiento secundario: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

BOSULIF 400 MG
Elaboración: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania

Procedencia: Bélgica.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD: 23/Abr/2018
Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
GERENTE DE AUDITORIA TECNICA
APODERADA LEGAL

LL_PLD_Arg_EUSpc_23Apr2018_v1

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46791835-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-71080129- -APN-DGA#ANMAT informacion paciente prod BOSULIF (hoja 84-89)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:47:45 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:47:46 -03:00

ORIGINAL

BOSULIF
BOSUTINIB
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Alemana

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:

	BOSULIF 100 mg	BOSULIF 400 mg	BOSULIF 500 mg
Bosutinib (como monohidrato)	103,4 mg	413,6 mg	516,98 mg
Celulosa microcristalina	27,83 mg	111,3 mg	139,17 mg
Croscarmelosa sódica	5,80 mg	23,2 mg	28,99 mg
Poloxámero 188	4,35 mg	17,4 mg	21,74 mg
Povidona	2,90 mg	11,6 mg	14,49 mg
Estearato de magnesio	0,72 mg	2,9 mg	3,63 mg
Opadry II amarillo	4,35 mg	17,4 mg	-
Opadry II rojo	-	-	21,75 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-quinasa.
Código ATC: L01XE14.

INDICACIONES
Bosulif está indicado para 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 consideran opciones adecuadas de tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de Acción
Bosutinib pertenece a un grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la 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.

Propiedades farmacodinámicas

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

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 dosis de 500 mg al día con alimentos, ni en condiciones que den lugar a la elevación supraterapéutica 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 supraterapéuticas 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 el 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.

Eficacia clínica
Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en FC no tratados previamente
Estudio con bosutinib 400 mg
Se llevó a cabo un estudio de superioridad, multicéntrico, de dos grupos, de fase 3, abierto, para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 400 mg una vez al día comparado con imatinib 400 mg una vez al día en pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada. En el estudio se aleatorizaron 536 pacientes (268 en cada grupo de tratamiento) con LCM en FC recién diagnosticada Ph+ o Ph- (población por intención de tratar [ITT]), incluidos 487 pacientes con LMC Ph + que tenían transcritos de b2a2 y/o b3a2, y copias de BCR-ABL iniciales > 0 (población de análisis por intención de tratar modificada [ITTm, por sus siglas en inglés]).
La variable principal de eficacia fue la proporción que mostró una respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses (48 semanas) en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con la del grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm. La RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3.000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la RMM a los 18 meses, la duración de la RMM, la RCyC a los 12 meses, la duración de la RCyC, la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) y la supervivencia global (SG). La respuesta citogenética completa en el mes 12, una variable secundaria, se definió como la ausencia de metafases en el Ph+ en el bandeo cromosómico de ≥ 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o una RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada. Los valores-p para variables distintas de la RMM a los 12 meses y la RCyC a los 12 meses no se han ajustado para comparaciones múltiples.
Las características basales para la población por ITTm estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a la edad (la mediana de edad fue de 52 años para el grupo de bosutinib y de 53 años para el grupo de imatinib con el 19,5% y el 17,4% de los pacientes con 65 años o más, respectivamente); sexo (42,3% y 44,0% de mujeres, respectivamente); y raza (77,6% y 77,2% de raza caucásica, 12,2% y 12,4% de raza asiática, 4,1% y 4,1 % de raza negra o afroamericana, y 5,7% y 5,8% de otras razas, respectivamente, además de 1 con raza desconocida en cada grupo).

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento en la población por ITTm, el 77,6% de los pacientes tratados con bosutinib (N = 241) y el 72,4% de los pacientes tratados con imatinib (N = 239) seguían recibiendo tratamiento de primera línea.
Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento en la población por ITTm, las interrupciones debidas a la progresión de la enfermedad a LMC en FA o en FB para los pacientes tratados con bosutinib fueron del 0,4% comparado con el 1,7% de los pacientes tratados con imatinib. En 5 pacientes con bosutinib y 7 pacientes con imatinib tuvieron lugar transformaciones a LMC en FA o LMC en FB. Las interrupciones debidas a una respuesta insuficiente o al fracaso del tratamiento según lo evaluado por el investigador ocurrieron en el 2,0% de los pacientes en el grupo tratado con bosutinib comparado con el 6,3% de los pacientes en el grupo tratado con imatinib. Un paciente con bosutinib y 7 pacientes con imatinib murieron mientras estaban en el estudio.
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 - Resumen de la RMM a los 12 y 18 meses y la RCyC a los 12 meses, por grupo de tratamiento en la población por ITTm

Respuesta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Valor-p unilateral
Respuesta molecular mayor (n, %)			
RMM a los 12 meses (IC del 95%)	116 (47,2)[a] (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100[a]
RMM a los 18 meses (IC del 95%)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208[b]
Respuesta citogenética completa a los 12 meses (n, %) RCyC (IC del 95%)	190 (77,2)[a] (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037[a]

Nota: La respuesta molecular mayor se definió como una proporción BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3.000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central. La respuesta citogenética completa se definió como la ausencia de metafases en el Ph+ en el bandeo cromosómico de ≥ 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o una RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada.
Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region Abelson; IC = intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RCyC = respuesta citogenética completa; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N/n = número de pacientes; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo.
[a] Comparación estadísticamente significativa en el nivel de significancia especificado previamente; basada en la prueba de CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.
[b] Basada en la prueba de CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.

En el mes 12, la tasa de RM[4] (definida como ≤ 0,1% BCR-ABL [que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 4 respecto al valor basal estándar] con un mínimo de 9.800 transcritos) fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (20,7% [IC del 95%: 15,7%; 25,8%] frente al 12,0% [IC del 95%: 7,9%; 16,1%], respectivamente, valor-p unilateral = 0,0052).

En los meses 3, 6 y 9, la proporción de pacientes con RMM fue más alta en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib (Tabla 2).

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

Tabla 2 - Comparación de la RMM en los meses 3, 6 y 9 por tratamiento en la población por ITTm

Tiempo	Número (%) de sujetos con RMM		Valor-p unilateral[a]
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mes 3	10 (4,1)	4 (1,7)	0,0578
(IC del 95%)	(1,6; 6,5)	(0,0; 3,3)	
Mes 6	86 (35,0)	44 (18,3)	< 0,0001
(IC del 95%)	(29,0; 40,9)	(13,4; 23,1)	
Mes 9	104 (42,3)	71 (29,5)	0,0015
(IC del 95%)	(36,1; 48,4)	(23,7; 35,2)	

Nota: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3.000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.
Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IC = intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LMC = leucemia mieloide crónica; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo.
[a] Valor-p basado en la prueba de CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.

La incidencia acumulada de la RMM ajustando por riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin RMM fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (45,1% [IC del 95%: 38,8%; 51,2%] frente al 33,7% [IC del 95%: 27,8%; 39,6%] en la semana 48; cociente de riesgo [CR] de un modelo estratificado de riesgos subdistribucionales proporcionales: 1,35 [IC del 95%: 1,07; 1,70], valor-p unilateral = 0,0086). La mediana del tiempo hasta una RMM para los respondedores fue de 24,7 semanas frente a 36,3 semanas para los grupos de tratamiento con bosutinib y con imatinib, respectivamente, en la población por ITTm.
La incidencia acumulada de la RCyC ajustada por riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin RCyC fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (79,1% [IC del 95%: 73,4%; 83,7%] frente al 67,3% [IC del 95%: 60,9%; 72,8%] en la semana 48; CR: 1,38; [IC del 95%: 1,13; 1,68]; valor-p unilateral = 0,0003). La mediana del tiempo hasta la RCyC (solo en los respondedores) fue de 23,9 semanas en el grupo de bosutinib comparado con 24,3 semanas en el grupo de imatinib.
Las estimaciones de la SG usando el método de Kaplan-Meier a las 48 semanas para los pacientes tratados con bosutinib e imatinib en la población por ITTm fueron del 99,6% (IC del 95%: 97,1%; 99,9%) y 97,9% (IC del 95%: 95,0%; 99,1%), respectivamente.
No hubo muertes ni cambio adicionales en la población por ITT.

Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en FC, FA y FB resistente o con intolerancia a imatinib
Se llevó a cabo un estudio de fase 1/2, multicéntrico, abierto, de un único grupo para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 500 mg una vez al día, en pacientes con LMC resistente a imatinib o con intolerancia al mismo, tratados previamente con un TKI (imatinib) o con más de un TKI (imatinib seguido de dasatinib y/o nilotinib), empleando cohortes independientes para la enfermedad en fase crónica, acelerada y blástica.
En este estudio hubo 570 pacientes tratados con bosutinib, incluyendo pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con un único TKI (imatinib), pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con imatinib y con al menos un TKI adicional (dasatinib y/o nilotinib), pacientes con LMC en fase acelerada o blástica tratados previamente con al menos un TKI (imatinib) y pacientes con LLA Ph+ tratados previamente con al menos un TKI (imatinib).
La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (RCyM) en la semana 24 en los pacientes con LMC en fase crónica resistente a imatinib,

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

tratados previamente con un único TKI (imatinib). Otras variables de eficacia incluyeron la tasa acumulada de RCyM, el tiempo hasta la RCyM y la duración de ésta, el tiempo hasta la RHC y la duración de ésta en pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con un único TKI (imatinib). En el caso de los pacientes tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional, las variables de eficacia fueron la tasa acumulada de RCyM, el tiempo hasta la RCyM y la duración de ésta y el tiempo hasta la RHC y la duración de ésta. En el caso de pacientes con LMC en fase aguda y fase blástica, tratados previamente al menos con un TKI (imatinib), las variables de eficacia fueron la respuesta hematológica global (RHG) acumulada, el tiempo hasta la RHG y la duración de ésta. Otras variables de eficacia incluyeron la transformación a fase aguda/fase blástica, la supervivencia libre de progresión y la SG en todas las cohortes.

FC
En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional (seguimiento mínimo de 48 meses y una mediana de duración de tratamiento de 9 meses) y un 24,4% todavía en tratamiento a los 48 meses y los resultados de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica tratados previamente con imatinib únicamente (seguimiento mínimo de 60 meses y una mediana de duración de tratamiento de 26 meses y un 40,5% todavía en tratamiento a los 60 meses).

Pacientes con LMC en FA y FB
Los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en FA (seguimiento mínimo de 48 meses y una mediana de duración de tratamiento de 10 meses y un 17,7% todavía en tratamiento a los 48 meses) y en FB (seguimiento mínimo de 48 meses, una mediana de duración de tratamiento de 2,8 meses y un 3,1% todavía en tratamiento a los 48 meses) se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Resultados de eficacia en pacientes con LMC en fase crónica y en fase avanzada previamente tratados*

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo sólo con imatinib	**LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib**	**Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib**	**Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib**
Respuesta citogenética acumulada[a]	N=262	N=112	N=72	N=54
RCyM, %	59,5	40,2	40,3	37,0
(IC del 95%)	(53,3; 65,5)	(31,0; 49,9)	(28,9; 52,5)	(24,3; 51,3)
RCyC, %	49,6	32,1	30,6	27,8
(IC del 95%)	(43,4; 55,8)	(23,6; 41,6)	(20,2; 42,5)	(16,5; 41,6)
Tiempo hasta la RCyM sólo para respondedores[b], semanas (IC del 95%)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
Duración de la RCyM[b]	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M en el año 1/2 %	76,4	72,0	62,2	21,2
(IC del 95%)[c]	(68,5; 82,5)	(55,1; 83,4)	(41,1; 77,6)	(5,2; 44,2)
K-M en el año 4/5 %	71,1	69,3	46,7	21,2
(IC del 95%)[c]	(62,6; 78,0)	(52,3; 81,3)	(27,1; 64,1)	(5,2; 44,2)
Mediana, semanas	N/R	N/R	84,0	29,1
(IC del 95%)			(24,0; N/E)	(11,9; 38,3)
Respuesta hematológica acumulada[d]	N=283	N=117	N=72	N=60
Global, %	N/A	N/A	56,9	28,3

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT
PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo sólo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
(IC del 95%)			(44,7; 68,6)	(17,5; 41,4)
Mayor, %	N/A	N/A	47,2	18,3
(IC del 95%)			(35,3; 59,3)	(9,5;30,4)
Completa, %	86,6	73,5	33,3	16,7
(IC del 95%)	(82,0; 90,3)	(64,5; 81,2)	(22,7; 45,4)	(8,3; 28,5)
Tiempo hasta la RHG sólo para respondedores, semanas (IC del 95%)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Duración de la RHC/RHG[e]	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M en el año 1/2, %	71,9	73,4	78,2	28,4
(IC del 95%)[c]	(65,1; 77,6)	(61,7; 82,1)	(59,4; 89,0)	(7,8; 53,9)
K-M en el año 4/5, %	66,0	62,9	52,0	19,0
(IC del 95%)[c]	(58,8; 72,3)	(50,1; 73,3)	(32,3; 68,5)	(3,3; 44,5)
Mediana, semanas	N/R	N/R	207,0	32,0
(IC del 95%)			(63,1; N/E)	(29,0; 54,6)
Transformación en FA/FB[f]	N=284	N=119	N=79	N/A
Transformación durante el tratamiento, n	15	5	3	
Supervivencia sin progresión[f]	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M en el año 1/2, %	80,0	75,1	66,8	16,1
(IC del 95%)[c]	(73,9; 84,8)	(64,6; 82,9)	(53,4; 77,1)	(6,6; 29,3)
K-M en el año 4/5, %	72,5	65,1	40,8	8,0
(IC del 95%)[c]	(65,6; 78,2)	(53,1; 74,8)	(26,6; 54,5)	(1,7; 21,2)
Mediana, meses	N/R	N/R	22,1	4,4
(IC del 95%)			(14,6; N/E)	(3,2; 8,5)
Supervivencia global[f]	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M en el año 1/2, %	91,2	91,3	78,1	42,1
(IC del 95%)[c]	(87,1; 94,0)	(84,5; 95,2)	(67,1; 85,8)	(29,7; 53,9)
K-M en el año 4/5, %	83,1	77,0	58,4	20,1
(IC del 95%)[c]	(77,5; 87,4)	(66,9; 84,4)	(45,6; 69,1)	(6,2; 39,8)
Mediana, meses	N/R	N/R	N/R	10,9
(IC del 95%)				(8,7; 19,7)

* Ver en el texto anterior los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes correspondientes a la indicación aprobada.
Fecha de la recopilación de datos: 02 de octubre de 2015

Criterios aplicados a la respuesta citogenética: la respuesta citogenética mayor incluyó las respuestas citogenéticas completas [0% de metafases Ph+ de médula ósea o < 1% de células positivas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH)] o parciales (1%-35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases Ph+ de ≥ 20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. Si no se disponía de ≥ 20 metafases para realizar las evaluaciones citogenéticas posteriores a la evaluación basal se podía usar el análisis FISH (≥ 200 células).
Respuesta hematológica global (RHG) = respuesta hematológica mayor (respuesta hematológica completa + ausencia de pruebas de leucemia) o regreso a la fase crónica (RFC). Todas las respuestas se confirmaron transcurridas cuatro semanas. Respuesta hematológica completa (RHC) en LMC en FA y FB: recuento leucocitario inferior o igual al límite superior normal (LSN) del centro, recuento plaquetario superior o igual a 100.000/mm3 e inferior a 450.000/mm3, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) superior o igual a 1,0 x 109/l, ausencia de blastos/promielocitos en la sangre periférica, menos de un 5% de mielocitos + metamielocitos en médula ósea, menos de un 20% de basófilos en sangre periférica, y ausencia de afectación extramedular.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA PAGANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Ausencia de pruebas de leucemia (APL): cumple con todos los demás criterios para entrar en la categoría de RHC, pero puede haber trombocitopenia (recuento plaquetario superior o igual a 20.000/mm3 e inferior a 100.000/mm3) y/o neutropenia (RAN superior o igual a 0,5 x 109/l e inferior a 1,0 x 109/l). Regreso a la fase crónica (RFC) = desaparición de las características definitorias de las fases acelerada o blástica, pero todavía en fase crónica.
Abreviaturas: FA = fase acelerada; FB = fase blástica; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; K-M = Kaplan-Meier, N/n = número de pacientes; N/A = No aplicable, N/R = No alcanzado en el tiempo mínimo de seguimiento, N/E = No estimable, IC = intervalo de confianza, RCyM = respuesta citogenética mayor, RCyC = respuesta citogenética completa, RHG = respuesta hematológica global, RHC = respuesta hematológica completa.
[a] Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida. Los resultados de los análisis permiten incluir como pacientes respondedores a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento. Tiempo mínimo de seguimiento (tiempo desde que se administró al último paciente su primera dosis hasta la fecha en que se recopilaron los datos) de 60 meses para FC en tratamiento sólo con imatinib, 48 meses para FC en tratamiento con imatinib y con al menos otro TKI, en FA y FB.
[b] Incluye a los pacientes (N) que lograron y mantuvieron una RCyM.
[c] Dos años (mes 24) y 5 años (60 meses) para pacientes en FC tratados solo con imatinib y 1 año (mes 12) y 4 años (48 meses) para pacientes en FC tratados con imatinib y con al menos otro TKI en FA y FB.
[d] El tamaño de la muestra (N) incluye a los pacientes con una evaluación hematológica basal válida. Estos análisis permiten incluir como pacientes respondedores a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento.
[e] Incluye a los pacientes (N) que lograron o mantuvieron una RHC en el caso de los pacientes en FC, y una RHG en los casos de los pacientes en FA y en FB.
[f] Incluidos los pacientes (N) que recibieron al menos una dosis de bosutinib.

De acuerdo a la información clínica limitada del estudio de fase 1/2, se observó una cierta evidencia de actividad clínica en pacientes con mutaciones BCR-ABL (ver Tabla 4).

Tabla 4 - Respuesta en función del estado basal de mutación BCR-ABL en población evaluable con LMC en FC: tratamiento previo con imatinib y dasatinib y/o nilotinib (tercera línea)

Estado basal de mutación BCR-ABL	Incidencia en el momento basal n (%)[a]	RCyM alcanzada o mantenida Resp/Eval[b] (%) n=112
Mutación evaluada	96 (100,0)	34/92 (37,0)
No mutación	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Al menos 1 mutación	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutaciones resistentes a dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutaciones resistentes a nilotinibc	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Fecha de la recopilación de datos: 02 de octubre de 2015
Nota: Las mutaciones basales se identificaron antes de la administración al paciente de la primera dosis del medicamento en investigación.
Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster región Abelson; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; RCyM = respuesta citogenética mayor; N/n = Número de pacientes; Resp=respondedores, Eval = evaluable.
a El porcentaje se basa en el número de pacientes con evaluación de mutación basal.
b La población evaluable incluye pacientes que tuvieron una evaluación válida de la enfermedad basal.
c Dos pacientes tuvieron más de 1 mutación en esta categoría.

Un paciente con la mutación E255V, tratado previamente con nilotinib, alcanzó una RHC como mejor respuesta.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Los ensayos *in vitro* mostraron que bosutinib tuvo una actividad limitada frente a las mutaciones T315I o V299L. Por lo tanto, no es de esperar que haya actividad clínica en pacientes con estas mutaciones.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34%. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) de 6 horas. 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. En pacientes con LMC en estado estacionario la C_{max} (media geométrica, coeficiente de variación [CV]%) fue de 145 (14) ng/ml y el ABC_{ee} (media geométrica, CV%) fue de 2.700 (16) ng•h/ml tras la administración diaria de 400 mg de bosutinib con alimentos. Tras la administración diaria de 500 mg de bosutinib con alimentos, la C_{max} fue de 200 (6) ng/ml y el ABC_{ee} fue de 3.640 (12) ng•h/ml. La solubilidad de bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 (32) litros, hecho que sugiere que bosutinib se distribuye de manera muy amplia por los tejidos extravasculares. La unión de bosutinib a proteínas plasmáticas humanas fue muy alta tanto *in vitro* (94%) como *ex vivo* en sujetos sanos (96%), y dicha unión no dependió de la concentración.

Biotransformación

De los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* se desprende que, en los seres humanos, bosutinib (compuesto original) sufre una metabolización predominantemente hepática. Se observó que, luego 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). La exposición sistémica al metabolito *N*-desmetilado se cifró en un 25% respecto del compuesto inalterado, mientras que la del metabolito oxideclorado fue un 19% respecto del compuesto inalterado. Los tres metabolitos mostraron una actividad inferior o igual al 5% de la de bosutinib en un estudio de proliferación independiente de anclaje en fibroblastos transformados con Src. En heces, los principales compuestos relacionados con el medicamento fueron bosutinib y bosutinib *N*-desmetilado.

De los estudios realizados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, se desprende que la principal isoenzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de bosutinib es CYP3A4, y en los estudios de interacción de medicamentos se ha observado que ketoconazol y rifampicina tuvieron un marcado efecto sobre la farmacocinética de bosutinib (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se observó metabolismo de bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A5.

Eliminación

Tras una dosis única de 500 mg de bosutinib por vía oral, junto con alimentos, la semivida de eliminación media fue aproximadamente de 34 horas, y el aclaramiento medio (Cl/F) fue de 197 ± 57 l/h. En un estudio de balance de masas con bosutinib oral, en nueve días se recuperó una media del 94,6% de la dosis total; la vía de excreción principal fueron las heces (91,3%), y en la orina se recuperó un 3,29% de la dosis. Un setenta y cinco por ciento de la dosis fue recuperado en un plazo de 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.

PFIZER S.R.L.
MARIA ALEJANDRA VELOSO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Poblaciones especiales
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 Cmax 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 t½ de bosutinib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos.

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 Cr_{Cl} (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) de < 30 ml/min (insuficiencia renal grave), 30 ≤ Cr_{Cl} ≤ 50 ml/min (insuficiencia renal moderada) o 50 < Cr_{Cl} ≤ 80 ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del AUC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima Cmax 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.

Edad, sexo y raza: 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.

Datos preclínicos sobre seguridad
Se ha evaluado bosutinib en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y fototoxicidad.

Farmacología de seguridad
Bosutinib no ejerció efecto alguno sobre la función respiratoria. En un estudio referido al sistema nervioso central (SNC) efectuado con ratas tratadas con bosutinib, éstas mostraron una disminución del diámetro pupilar y alteraciones de la marcha. No se determinó un nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente al diámetro pupilar, pero el NOEL correspondiente a las alteraciones de la marcha ocurrió a exposiciones superiores de, aproximadamente, 11 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 8 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{max} de fracción libre en las respectivas especies). De la actividad *in vitro* de bosutinib que se observó en estudios realizados acerca de hERG (conducción nerviosa) parece desprenderse que bosutinib puede prolongar la repolarización ventricular cardiaca (QTc). En un estudio de bosutinib por vía oral en perros, bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, ni arritmias auriculares o ventriculares anómalas, ni prolongación de PR, QRS o QTc del ECG a exposiciones de hasta 3 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica 400 mg y 2 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{max} de la fracción libre en las respectivas especies). Sí que se observó un aumento retrasado de la frecuencia cardiaca. En un estudio por vía intravenosa en perros, se observaron aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca, disminuciones de la presión arterial y una prolongación mínima del QTc (< 10 mseg) a exposiciones comprendidas aproximadamente entre 6 y 20 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y entre 4 y 15 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{max} de la fracción libre en las respectivas especies).

PFIZER S.R.L.
MARCELA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

No fue posible llegar a conclusiones sobre la relación que podía existir entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento.

Toxicidad a dosis repetidas
Se llevaron a cabo estudios sobre toxicidad a dosis repetidas, de hasta 6meses de duración en ratas y de hasta 9 meses de duración en perros, de los que se desprende que el principal sistema afectado por la toxicidad de bosutinib es el aparato digestivo. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios en las heces, que se asociaron a una disminución de la ingesta de alimentos, así como pérdida de peso corporal que, en ocasiones, condujo a la muerte o a la eutanasia.
Histopatológicamente se observó dilatación de la luz intestinal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragias, erosión y edema del tracto intestinal, así como eritrocitosis sinusoidal y hemorragias en los ganglios linfáticos mesentéricos. El hígado también ha sido identificado en ratas como órgano afectado por la toxicidad. Las toxicidades se caracterizaron por un aumento en el peso del hígado en correlación con una hipertrofia hepatocelular, que tuvo lugar en ausencia de enzimas hepáticas elevadas o signos microscópicos de citotoxicidad hepatocelular y cuya relevancia en el hombre es desconocida. De la comparación entre las exposiciones en especies diferentes se desprende que las exposiciones que no produjeron efectos adversos en los estudios de toxicidad a 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg (teniendo en cuenta el ABC del bosutinib libre en las respectivas especies).

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 para la reproducción y el desarrollo
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 clinica de 400 mg y 0,5 veces y 0,2veces 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 (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).
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 resultantes de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg (teniendo en cuenta el ABC desligado del bosutinib libre en las respectivas especies).
Luego 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.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Carcinogenicidad
Bosutinib no fue carcinogénico en el estudio de carcinogenicidad a 2 años en ratas.

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).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
LMC Ph+ en FC recién diagnosticada
La dosis recomendada es de 400 mg de bosutinib una vez al día.

LMC Ph+ en FC, FA o FB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo
La dosis recomendada es de 500 mg de bosutinib una vez al día.

En los ensayos clínicos para ambas indicaciones, se mantuvo el tratamiento con bosutinib hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia al tratamiento.

Ajustes de dosis
En el estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se permitieron aumentos de la dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes que no mostraron una respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas o una respuesta citogenética completa (RCyC) transcurridas 12 semanas y que no tuvieran acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el producto en investigación de grado 3 o superior. Sin embargo, en el estudio de fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada tratados con 400 mg de bosutinib se permitieron aumentos de la dosis en incrementos de 100 mg hasta un máximo de 600 mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostró transcritos de BCR-ABL ≤ 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 el estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo que comenzaron el tratamiento con ≤ 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 función de las reacciones adversas
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 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 la dosis una vez al día (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). 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 ≤ 2,5 veces el LSN, tras lo que puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día. Si la recuperación

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Reacciones adversas hematológicas
Se recomienda reducir la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia grave o persistente, tal y como se describe en la Tabla 5

Tabla 5 - Ajustes de dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia

RAN[a] < 1,0 x 10^9/l y/o Plaquetas < 50 x 10^9/l	No tratar con bosutinib hasta que el RAN ¤ 1,0 x 10^9/l y las plaquetas ¤ 50 x 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. Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reducir la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanudar el tratamiento. Si vuelve a aparecer citopenia, reducir la dosis en otros 100 mg tras la recuperación, y reanudar el tratamiento. Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día; sin embargo, no se ha establecido la eficacia

[a] RAN = recuento absoluto de neutrófilos

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 [Cl_{Cr}] 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 y Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{Cr} < 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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-71885975-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

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 (Cr_{CL} 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockroft-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 (Cr_{CL}<30 ml/min, calculado según la fórmula Cockroft- Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg al día (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas).

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.

Forma de administración
Bosulif debe tomarse por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver Propiedades farmacocinéticas). Si el paciente olvida tomar una dosis durante más de 12 horas, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la composición.
Insuficiencia hepática (ver Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Alteraciones de la función hepática
El tratamiento con bosutinib se asocia con aumentos en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]).

Dichos aumentos se produjeron generalmente al comienzo del tratamiento (de los pacientes que experimentaron un aumento de transaminasas de cualquier grado, > 80% de dichos pacientes experimentaron el primer evento dentro de los 3 primeros meses).
Los pacientes en tratamiento con bosutinib deben hacerse pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, y según indicación clínica.

PFIZER S.R.L.
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

Los pacientes con aumento de las transaminasas han de manejarse mediante 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 mediante suspensión definitiva de bosutinib. Los aumentos de transaminasas, especialmente si tienen lugar con incrementos concomitantes de bilirrubina, pueden constituir una señal temprana de lesión hepática inducida por el medicamento, por lo que estos pacientes han de ser manejados adecuadamente (ver Posología y forma de administración y Reacciones Adversas).

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, estos efectos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver Posología y Modo de administración y Reacciones Adversas). 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.

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 (ver Posología y forma de administración y Reacciones Adversas).

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, estos efectos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver Posología y forma de administración y Reacciones Adversas).

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 (ver Posología y forma de administración).

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,

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

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 [Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción]). 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.

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. En pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con 400 mg, la mediana de disminución de la TFGe en relación con el valor basal fue de 4,9 ml/min/1,73 m^2 a los 3 meses, 9,2 ml/min/1,73 m^2 a los 6 meses y 11,1 ml/min/1,73 m^2 a los 12 meses. Los pacientes no tratados previamente con LMC tratados con 500 mg mostraron una mediana de disminución de TFGe de 5,1 ml/min/1,73 m^2 a los 3 meses, de 9,2 ml/min/1,73 m^2 a los 12 meses y de hasta 16,3 ml/min/1,73 m^2 hasta los 5 años de seguimiento para pacientes en tratamiento. Los pacientes con LCM tratada previamente y en fase avanzada tratados con 500, mostraron una mediana de disminución de TFGe de 5,3 ml/min/1,73 m^2 a los 3 meses, de 7,6 ml/min/1,73 m^2 a los 12 meses y de hasta 10,9 ml/min/1,73 m^2 en un periodo de hasta 4 años de tratamiento. 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 o gravemente afectada. Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).
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 (ver Reacciones Adversas).

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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

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 (ver Reacciones Adversas).

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 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
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 o moderados del CYP3A, ya que se produciría una disminución de la concentración plasmática de bosutinib (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib
Inhibidores del CYP3A
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 zumo 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.
Si se utilizan inhibidores débiles del CYP3A de forma concomitante con bosutinib, debe procederse con precaución.
Se recomienda seleccionar, si es posible, un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inhibición del enzima 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.
En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, a quienes se administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A) junto con una dosis única de 100 mg de bosutinib en ayunas, ketoconazol multiplicó por 5,2 la Cmax de bosutinib, y por 8,6 el AUC de bosutinib en plasma, en comparación con la administración de bosutinib sin ningún otro medicamento.
En un estudio con 20 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado del CYP3A) junto con una dosis única de 500 mg de

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

bosutinib después de recibir alimentos, el aprepitant aumentó 1,5 veces la Cmax de bosutinib y 2,0 veces el AUC de bosutinib en el plasma, en comparación con la administración de bosutinib solo.

Inductores del CYP3A
Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inductores potentes del CYP3A (entre otros, carbamacepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (entre otros, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina), 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 (Cmax y AUC en plasma) se redujo en un 14% y un 6% respectivamente, respecto a los valores de bosutinib 500 mg 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 Cmax y el AUC 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 Pglicoproteína [P-gp]) después de recibir alimentos, bosutinib no aumentó la Cmax ni el AUC 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, sistémicamente), 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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEGANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con bosutinib. Además, se debe advertir a estas pacientes que los vómitos o la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales 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 (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda utilizar bosutinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se utiliza bosutinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con bosutinib, 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 (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo potencial en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con bosutinib.

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

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 bosutinib 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
Resumen del perfil de seguridad
Un total de 1272 pacientes con leucemia recibieron al menos una dosis de bosutinib como agente único. La mediana de la duración del tratamiento fue de 13,8 meses (intervalo: de 0,03 a 123,3 meses). Dichos pacientes tenían 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+. De dichos pacientes, 268 (dosis inicial de 400 mg) y 248 (dosis inicial de 500 mg) procedían de 2 estudios de fase 3 realizado en pacientes con LMC no tratados previamente, 570 y 63 pacientes procedían de 2 estudios de fase 1/2 realizados en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente y 123 pacientes procedían de un estudio de fase 4 realizado en pacientes con LMC tratados previamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14,1 meses (intervalo: de 0,3 a 24,7 meses), de 61,6 meses (intervalo: de 0,03 a 99,6 meses), de 11,1 meses (intervalo: de 0,03 a 123,3 meses), de 30,2 meses (intervalo: de 0,3 a 85,6 meses) y de 5,7 meses (intervalo: de 0,07 a 17,8 meses), respectivamente. Los análisis de seguridad incluyeron datos de un estudio de extensión en curso.

PFIZER S.R.L.
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1240 (97,5%) pacientes.
Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en ≥ 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 1814 (63,9%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en ≥ 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 la AST (5,8%).

Tabla de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con bosutinib (Tabla 6. Representan una evaluación de los datos de las reacciones adversas procedentes de 1272 pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada, con LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores o con LLA Ph+ y que habían recibido al menos una dosis de bosutinib como agente único.
Estas reacciones adversas se presentan conforme al sistema de clasificación por órganos y frecuencia.
Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 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 6 - Reacciones adversas de bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	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
Frecuentes	Neumonía (incluida neumonía atípica), gripe, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Trombocitopenia (incluido recuento de plaquetas disminuido), neutropenia (incluido recuento de neutrófilos disminuido), anemia (incluida hemoglobina disminuida)
Frecuentes	Leucopenia (incluido recuento de glóbulos blancos disminuido)
Poco frecuentes	Neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación, hiperpotasemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Derrame pericárdico, intervalo QTc del electrocardiograma prolongado (incluido el síndrome de QTc largo)

PFIZER S.R.L.
M. CLOTILDE SOLANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

Poco frecuentes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión (incluida tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disnea, tos
Frecuentes	Derrame pleural
Poco frecuentes	Hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	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)
Frecuentes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal)
Poco frecuentes	Pancreatitis (incluída pancreatitis aguda)
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluída hepatitis, 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), gamma-glutamiltransferasa elevada
Poco frecuentes	Lesión hepática (incluida lesión hepática inducida por el medicamento)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción (incluida erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa)
Frecuentes	Urticaria, acné, prurito
Poco frecuentes	Erupción exfoliativa, erupción medicamentosa
Raras	Eritema multiforme
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson**, necrólisis epidérmica tóxica**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal agudo, fallo renal, insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, edema (incluido edema facial, edema localizado, edema periférico), fatiga (incluido malestar general)
Frecuentes	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Lipasa elevada (incluida hiperlipasemia)
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre, amilasa elevada, creatina-fosfoquinasa en sangre elevada

** Reacción adversa identificada tras la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Las descripciones que se incluyen a continuación están basadas en las observaciones realizadas sobre la seguridad de una población de 1272 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de bosutinib y que o bien padecían LMC en FC recién diagnosticada, o bien LMC en FC, FA o FB resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores, o bien padecían LLA Ph+.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

De los 297 (23%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 3 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la anemia. De estos pacientes, 174 (58%) experimentaron toxicidad de grado 1 o 2 como toxicidad máxima, en 96 (32%) pacientes fue de grado 3, y en 27 (9%) pacientes fue de grado 4. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 2633 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1529 días).
De los 197 (15%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 15 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la neutropenia. Sesenta y tres (32%) pacientes experimentaron acontecimientos de grado 1 o 2, como toxicidad máxima. La neutropenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 90 (46%) pacientes, y fue de grado 4 en 44 (22%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 59 días (intervalo comprendido entre 27 y 505 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 913 días).
De los 445 (35%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de trombocitopenia, a 41 (9%) pacientes se les suspendió el tratamiento con bosutinib a causa de la trombocitopenia. Ciento ochenta y seis (42%) pacientes experimentaron acontecimientos de Grado 1 o 2, como toxicidad máxima. La trombocitopenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 161 (36%) pacientes, y fue de grado 4 en 98 (22%) pacientes. En los pacientes con acontecimientos adversos de trombocitopenia, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1762 días).

Trastornos hepatobiliares
En los pacientes con notificaciones por reacciones adversas de elevaciones de ALT o de AST (todos los grados), la mediana del tiempo observado hasta la aparición de estos trastornos fue de 29 días, con un intervalo comprendido entre 1 y 2465 días hasta la aparición de la elevación de la ALT y la AST. La mediana de la duración por acontecimiento fue de 18 días (intervalo comprendido entre 1 y 775 días) y de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 803) para la ALT y la AST, respectivamente.
A lo largo de todo el programa de desarrollo 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. Esta observación tuvo lugar en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol en una paciente con cáncer de mama metastásico.

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Trastornos gastrointestinales
De los 994 (78%) pacientes que experimentaron diarrea, 965 tuvieron acontecimientos diarreicos relacionados con el medicamento y a 10 se les retiró el tratamiento con bosutinib a causa de ese acontecimiento. Se administraron medicamentos concomitantes para tratar la diarrea en 662 (66%) pacientes. La diarrea fue de grado 1 o 2 como toxicidad máxima en el 88% de los pacientes y de grado 3 en el 12% de los pacientes; 1 paciente (< 1%) sufrió un acontecimiento de grado 4. En los pacientes con diarrea, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2415 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2511 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. De los pacientes a quienes se les reinstauró el tratamiento, 167 (98%) no presentaron más acontecimientos diarreicos o no se les suspendió bosutinib a causa de acontecimientos diarreicos posteriores.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

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 (ver Propiedades farmacodinámicas y Datos preclínicos sobre seguridad).

SOBREDOSIS
En los estudios clínicos realizados, la experiencia de sobredosis con bosutinib se limitó a casos aislados. A los pacientes que tomen una sobredosis de bosutinib 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 a los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES
Bosulif 100 mg se presenta en envases que contienen 28, 30 y 112 comprimidos recubiertos.
Bosulif 400 mg se presenta en envases que contienen 28 y 30 comprimidos recubiertos.
Bosulif 500 mg se presenta en envases que contienen 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente no mayor de 25ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.633

BOSULIF 100 mg y 500 mg
Elaboración y acondicionamiento primario: Excella GmbH, Feucht, Alemania.
Acondicionamiento secundario: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

BOSULIF 400 MG
Elaboración: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania

Procedencia: Bélgica.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:
LPD: 23/Apr/2018

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_EUSpc_23Apr2018_v1

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46791948-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-71080129- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod BOSULIF (hoja 108-129)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:48:08 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:48:11 -03:00

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO - ESTUCHE

BOSULIF
BOSUTINIB 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PFIZER SRL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **Industria Alemana**

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Bosutinib (como monohidrato): 400 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, poloxámero 188, povidona, estearato de magnesio y Opadry II amarillo 85F220103.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente no mayor de 25ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Cada envase contiene 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.633

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania.
Procedencia: Bélgica.
Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

LOTE:

VENCE:

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA FCIA

El mismo texto de este rótulo se repite para los envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46792036-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-71080129- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario - estuche (hoja 81) prod. BOSULIF

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:48:36 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:48:33 -03:00

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO - BLISTER

BOSULIF
BOSUTINIB 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PFIZER SRL

LOTE:

VENCE:

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46792124-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-71080129- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario - blister (hoja 78) prod. BOSULIF

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:48:57 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 18:48:58 -03:00