



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-101357342-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-101357342-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada REGITRAT / BOSUTINIB, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 59.457.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. para la especialidad medicinal que se denominará REGITRAT, la nueva concentración de BOSUTINIB 400 mg (como bosutinib monohidrato 413,65 mg), COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, cuya composición para los excipientes será: CROSCARMELOSA SÓDICA 24,00 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 12,00 mg, POLOXÁMERO 188 32,40 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 7,60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA c.s.p. 592,00 mg, CUBIERTA: ALCOHOL POLIVINILICO 9,120 mg, POLIETILENGLICOL 4,606 mg, TALCO 3,374 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 5,700 mg, COLORANTE AMARILLO DE ÓXIDO DE HIERRO (CI 77492) 0,0748 mg; a expendirse en BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA; en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos; efectuándose su elaboración en: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. (Laprida 43-1870, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires), elaboración completa; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un periodo de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los proyectos de rótulo según GEDO N° IF-2022-123396559-APN-DERM#ANMAT, rótulo según GEDO N° IF-2022-123396786-APN-DERM#ANMAT, Prospecto según GEDO N° IF-2022-123397195-APN-DERM#ANMAT, e Información paciente según GEDO N° IF-2022-123396974-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 59.457, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscribáse la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-101357342-APN-DGA#ANMAT

ab

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Regitrat® Bosutinib 400 mg

Proyecto de rótulo secundario

Página 1 de 1



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
REGITRAT®
BOSUTINIB 400 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 400 mg contiene: 400 mg de Bosutinib (como Bosotunib monohidrato 413.65 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

PRESENTACIÓN**Regitrat®** 400 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

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

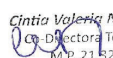
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote:

Vencimiento:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Mariana Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo 2° prod. REGITRAT EX-2022-101357342- -APN-DGA#ANMAT.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 14:44:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.15 14:44:27 -03:00

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Regitrat® – Bosutinib 400 mg- Comprimidos Recubiertos

Proyecto de rótulo primario

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

REGITRAT®

BOSUTINIB 400 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada


CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

Laboratorio Elea Phoenix SA

Lote:

Vencimiento:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Milana Bernianda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Dra. Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo 1° prod. REGITRAT EX-2022-101357342- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 14:44:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.15 14:44:41 -03:00

PROSPECTO
REGITRAT®
BOSUTINIB 100 mg – 400 mg – 500 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 100 mg contiene: 100 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 103.41 mg)

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 400 mg contiene: 400 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 413.65 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 500 mg contiene: 500 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 517.06 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante rojo de óxido de hierro (CI 77491), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-quinasa.

INDICACIONES

Regitrat® 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 ingles] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L01XE14

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Regitrat® 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, efectos sobre el QTc

En un estudio aleatorizado, con dosis única, doble ciego (respecto de Bosutinib), cruzado, abierto, controlado con placebo y con moxifloxacina, 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.

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 multiplico 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 cifro 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.

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 C_{max} de Bosutinib en plasma se multiplico por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el ABC de Bosutinib en plasma se multiplico por 2,3; 2 y 1,9 veces, respectivamente. La t_c de Bosutinib aumento 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), $30 \leq Cr_{Cl} \leq 50$ ml/min (insuficiencia renal moderada) o $50 < Cr_{Cl} \leq 80$ ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del ABC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima C_{max} aumento un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a Bosutinib no aumento 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: Aun no se ha estudiado Bosutinib 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, estas 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). Si 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 resultantes de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{max} de la fracción libre en las respectivas especies). 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 6 meses 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 hembra 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 macho (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) corresponde a exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 0,5 veces y 0,2 veces respectivamente, la exposición en seres humanos a la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta el ABC desligado en las respectivas especies). No se puede excluir un efecto sobre la fertilidad masculina (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.

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 C_{max} de la fracción libre en las respectivas especies).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Regitrat® debe realizarlo un médico experimentado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y en el manejo de inhibidores de TK.

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

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

La dosis recomendada de Regitrat® es 400 mg una vez al día.

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

La dosis recomendada de Regitrat® es de 500 mg 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

Según criterio médico y respuesta hematológica la dosis de Regitrat® podría aumentarse con incrementos de 100 mg y hasta un máximo de 600mg.

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 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 mostro transcritos de BCR-ABL $\leq 10\%$ en el mes 3, no tuvo una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del aumento, y todas las toxicidades no hematológicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1.

En 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). Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.

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

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).

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 1

Tabla 1 - Ajustes de dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia

RAN ^a < $1,0 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas < $50 \times 10^9/l$	No tratar con Bosutinib hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis que antes. 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 (ABC [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 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 Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 400 mg al día (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal grave (Cr_{CL} <30 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft- Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 300 mg al día (ver Advertencias y precauciones 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).

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).

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

Regitrat® debe tomarse por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Olvidos

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

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.

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. Solo debe usarse en caso de que el resto de los 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 cardíaca ventricular (intervalo QTc) según la lectura automática realizada por el electrocardiograma, 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 cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del QTc (por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTc [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 este 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 m² a los 3 meses, 9,2 ml/min/1,73 m² a los 6 meses y 11,1 ml/min/1,73 m² 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 m² a los 3 meses, de 9,2 ml/min/1,73 m² a los 12 meses y de hasta 16,3 ml/min/1,73 m² 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 m² a los 3 meses, de 7,6 ml/min/1,73 m² a los 12 meses y de hasta 10,9 ml/min/1,73 m² 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 (ABC) 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 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 C_{max} de Bosutinib, y por 8,6 el ABC 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 Bosutinib después de recibir alimentos, el aprepitant aumentó 1,5 veces la C_{max} de Bosutinib y 2,0 veces el ABC 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, carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (entre otros, bosentan, 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 administro Bosutinib de forma concomitante con rifampicina, resulta improbable que el aumento de la dosis de Bosutinib al administrarlo de forma concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A sea suficiente para compensar la pérdida de exposición. Si se utilizan inductores débiles del CYP3A de forma concomitante con Bosutinib, debe procederse con precaución.

Luego la administración concomitante de una dosis única de Bosutinib con 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina en 24 sujetos sanos que habían recibido alimentos, la exposición al Bosutinib (C_{max} y ABC 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 C_{max} y el ABC de Bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de Bosutinib (400 mg) administrado sin ningún otro medicamento.

Efectos de Bosutinib sobre otros medicamentos

En un estudio con 27 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 500 mg de Bosutinib con una dosis única de 150 mg de mesilato de etexilato de dabigatran (un sustrato de la P-glicoproteína [P-gp]) después de recibir alimentos, Bosutinib no aumento la C_{max} ni el ABC de dabigatran en el plasma, en comparación con la administración de mesilato de etexilato de dabigatran 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



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).

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 espermatozoides 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.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1240 (97,5%) pacientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron diarrea (78,1%), náuseas (40,8%), trombocitopenia (34,9%), dolor abdominal (34,0%), vómitos (33,0%), erupción cutánea (31,5%), anemia (25,6%), pirexia (21,8%) fatiga (21,4%) y elevación de la concentración de ALT (25,0%). Se notificó al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 1814 (63,9%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (20,3%), anemia (10,2%), neutropenia (10,5%), elevación de la concentración de ALT (12,7%), diarrea (9,6%), erupción (5,0%), elevación de la concentración de lipasas (8,2%) y elevación de la concentración de la AST (5,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con Bosutinib (Tabla 2. 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 2 - 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	Acufenos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Derrame pericárdico, intervalo QTc del electrocardiograma prolongado (incluido el síndrome de QTc largo)
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 (incluida pancreatitis aguda)
Trastornos hepatobiliares	



Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis, hepatitis toxica, 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-glutamilttransferasa 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 toxica**
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

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 $\geq 3 \times$ LSN y de bilirrubina $> 2 \times$ LSN con la fosfatasa alcalina $< 2 \times$ 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).

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.

Trastornos cardíacos

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).

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

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


PRESENTACIONES

Regitrat® 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Regitrat® 400 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Regitrat® 500 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dña. Mónica Beatriz Boley
DNI Nº 29.378.928
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Dña. Cintia Valeria Miranda
DNI Nº 22.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

INFORMACION ADICIONAL

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

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

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59457

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

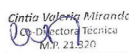
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

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

Elaborado en

Fecha de última revisión:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Milna Bernarda Béjar
DNI N° 29 378 925
APODERADA


Cintia Volente Miranola
Dra. Directora Técnica
DNI N° 21 520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. REGISTRAT EX-2022-101357342- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 14:45:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.15 14:45:06 -03:00

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Regitrat® – Bosutinib 100 mg - 400 mg- 500 mg Comprimidos Recubiertos

Información para el paciente

Página 1 de 10



Proyecto de información para el paciente

REGITRAT®

BOSUTINIB 100 mg - 400 mg - 500 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

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

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Regitrat®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Regitrat®**?
3. ¿Cómo tomar **Regitrat®**?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar **Regitrat®**?
6. Contenido del envase e información adicional

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

Regitrat® 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+) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no eran adecuados. La LMC Ph+ es un cáncer de la sangre que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos. Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa **Regitrat®** o del motivo por el que se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Regitrat®**?

No tome **Regitrat® si:**

- sí 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.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Milna Bernarda Bédoy
DNI Nº 29 378 925
APODERADA

Cintia Valeria Miranola
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Página 1 de 10

Que debo informar a mi médico antes de utilizar Regitrat®

Antes de utilizar Regitrat® dígame a su médico si:

- Sí 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 Bosutinib y durante los 3 primeros meses de tratamiento con Bosutinib, o según indicación clínica.
- **sí tiene diarrea y vómitos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas: aumento de la cantidad de deposiciones al día, aumento de la cantidad de episodios de vómitos, sangre en el vómito, en las heces o en la orina, o aparición de heces negras ("alquitranadas"). Consulte a su médico si el tratamiento para los vómitos puede dar lugar a un mayor riesgo de arritmias cardíacas. En especial, consulte a su médico si desea usar algún medicamento que contenga domperidona para el tratamiento de las náuseas y/o vómitos. El tratamiento de las náuseas o de los vómitos con medicamentos de este tipo, si se usan junto con Bosutinib, puede ocasionar un riesgo mayor de arritmias cardíacas peligrosas.
- **sí 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.
- **sí 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.
- **sí 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 Bosutinib, 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).
- **sí sufre problemas cardíacos.** Informe a su médico si tiene alguna alteración cardíaca, 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 cardíacos irregulares durante el tratamiento con Bosutinib, informe inmediatamente a su médico, ya que pueden ser signos de una enfermedad cardíaca grave.
- **sí 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 Bosutinib 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 Bosutinib. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudar a prevenirlo.

Sol/Protección UV

Durante el tratamiento con **Regitrat®**, usted puede ser más sensible al sol o a los rayos UV. Es importante que cubra las zonas corporales expuestas a la luz solar y que utilice protector solar con un alto factor de protección solar (FPS).

Niños y adolescentes

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

¿Puedo utilizar Regitrat® con otros medicamentos?

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 Bosutinib 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 Bosutinib:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos.

- claritromicina, telitromicina, eritromicina y ciprofloxacina, 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 Bosutinib:

- 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 Bosutinib. 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 Bosutinib 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 Bosutinib. Si está tomando alguno de ellos, informe a su médico. Es posible que los medicamentos citados en este prospecto no sean los únicos que podrían interactuar con Bosutinib.

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

Embarazo y lactancia.

Bosutinib no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere claramente necesario, ya que Bosutinib podría dañar al feto. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de empezar a tomar Bosutinib. A las mujeres que tomen Bosutinib se les debe aconsejar que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. Los vómitos y la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Solicite información sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, si así lo desea, dado el riesgo de que el tratamiento con Bosutinib produzca una reducción de la fertilidad. Si está dando el pecho, informe a su médico. No dé el pecho durante el tratamiento con Bosutinib, 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.

Bosutinib contiene sodio Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 100 mg, 400 mg o 500 mg, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Advertencias y precauciones

3. ¿Cómo tomar Regitrat®?

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

¿Cuánto se debe tomar?

La dosis recomendada de **Regitrat®** es de 400 mg una vez al día para pacientes con LMC recién diagnosticada. La dosis recomendada de **Regitrat®** es 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.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Regitrat® – Bosutinib 100 mg - 400 mg- 500 mg Comprimidos Recubiertos

Información para el paciente

Página 6 de 10



Si olvidó tomar Regitrat®

Si han pasado menos de 12 horas, 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 Regitrat®

No deje de tomar **Regitrat®** 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.

Si toma más Regitrat® del que debe

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de **Regitrat®** 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.

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

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

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. 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 Bosutinib"):

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.


 LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 Dra. Milena Bernanda Bday
 DNI N° 29 378 925
 APODERADA


 Cintia Valeria Miranola
 C.O. Directora Técnica
 M.P. 21.520
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.



Problemas cardíacos. Informe a su médico si tiene una alteración cardíaca, tales como una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT", o si se desmaya (pierde la conciencia) o tiene una frecuencia cardíaca irregular durante el tratamiento con Bosutinib.

Reactivación del virus de la hepatitis B. Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Reacciones cutáneas graves. Informe a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas: erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios). Los efectos adversos que pueden aparecer con Bosutinib son:

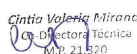
Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- 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 Bosutinib 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 cardíaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones.
- aumento de la presión arterial.
- elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- dolor muscular.
- sensación de inestabilidad (mareo), alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- insuficiencia renal aguda- falla renal, deterioro renal. - líquido en los pulmones (derrame pleural).


 LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 Dra. Milna Benimada Bday
 DNI Nº 29 378 925
 APODERADA


 Cintia Valerija Miranola
 Co-Directora Técnica
 M.P. 21.520
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Regitrat® – Bosutinib 100 mg - 400 mg- 500 mg Comprimidos Recubiertos

Información para el paciente

Página 8 de 10



- líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- pitidos en los oídos (acúfenos).
- picores, urticaria (habones), acné.
- reacción de fotosensibilidad (sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz).

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 cardíaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones.
- aumento de la presión arterial.
- elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- dolor muscular.
- sensación de inestabilidad (mareo), alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- insuficiencia renal aguda- falla renal, deterioro renal.
- - líquido en los pulmones (derrame pleural).
- líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- pitidos en los oídos (acúfenos).
- picores, urticaria (habones), acné.
- reacción de fotosensibilidad (sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- trastornos graves de la piel (eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que se debe a una reacción alérgica, erupción exfoliativa (descamación)

Comunicación de efectos adversos

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:

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

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

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Milna Bernarda Bday
DNI Nº 29 378 925
APODERADA

Cintia Valeria Miranola
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Regitrat® – Bosutinib 100 mg - 400 mg- 500 mg Comprimidos Recubiertos

Información para el paciente

Página 9 de 10



5. ¿Cómo debo conservar Regitrat®?

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Regitrat®

- El principio activo es Bosutinib.

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 100 mg contiene: 100 mg de Bosutinib (como Bosutinib monohidrato 103.41 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 400 mg contiene: 400 mg de Bosutinib (como Bosutinib monohidrato 413.65 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco dióxido de titanio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492).

Cada comprimido recubierto de **Regitrat®** 500 mg contiene: 500 mg de Bosutinib (como Bosutinib monohidrato 517.06 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante rojo de óxido de hierro (CI 77491), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Presentaciones de Regitrat®

Regitrat® 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Regitrat® 400 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Regitrat® 500 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL


 LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
 Dra. Milna Bernarda Bday
 DNI N° 29 378 925
 APODERADA

Cintia Valeris Miranda
 Q. Directora Técnica
 M.P. 21.520
 Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Regitrat® – Bosutinib 100 mg - 400 mg- 500 mg Comprimidos Recubiertos
Información para el paciente
Página 10 de 10



Este medicamento ha sido prescrito para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

**“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59457.

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


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

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

Elaborado en ,,,,

Fecha de última revisión:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Milena Bernarnda Bday
DNI N° 29 378 925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Dra. Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Inf. para el paciente prod. REGITRAT EX-2022-101357342- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 14:44:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.15 14:44:53 -03:00