



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-5762-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 1 de Julio de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000648-23-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000648-23-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 27/09/2023 14:43:24, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 27/09/2023 14:43:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 27/09/2023 14:43:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 27/09/2023 14:43:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 27/09/2023 14:43:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 27/09/2023 14:43:24.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma BIOPROFARMA BAGO SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 13/05/2024 09:37:03 aprobado.

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

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000648-23-1

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.01 20:01:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

RÓTULO ENVASE SECUNDARIO (ESTUCHE)

Usuteb®
Bosutinib 500 mg

Comprimidos recubiertos
Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

28 comprimidos recubiertos

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Bosutinib (como Bosutinib monohidrato) 500 mg. Excipientes: Povidona K30, Celulosa microcristalina PH 200, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Poloxámero 188, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Rojo 30 óxido férrico.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANGIONO Melina
Fecha: 2023.09.27 09:44:45 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Usuteb®
Bosutinib 100 mg y 500 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

- 1. ¿Qué es Usuteb® y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Usuteb®?**
- 3. ¿Cómo tomar Usuteb®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Sobredosificación con Usuteb®**
- 6. Contenido del envase e información adicional**
- 7. Condiciones de conservación y almacenamiento de Usuteb®**

1. ¿Qué es USUTEB® y para que se utiliza?

Usuteb® 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 Filadelfia positivo (Ph-positiva) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no sean adecuados. La LMC Ph-positiva es un cáncer de la sangre que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa **Usuteb®** 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 Usuteb®?

No tome **Usuteb®**

- ✓ si es alérgico a bosutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- ✓ si su médico le ha dicho que tiene el hígado deteriorado y que no funciona normalmente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar **Usuteb®**:

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

- ✓ **si le han dicho que tiene problemas en los riñones.** Informe a su médico si orina con más frecuencia y produce mayores cantidades de orina con una coloración clara, o si orina con menos frecuencia y produce menores cantidades de orina de color oscuro. Informe también a su médico si pierde peso o si padece hinchazón de los pies, los tobillos, las piernas, las manos o la cara.
- ✓ **si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B.** Esto se debe a que 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 bosutinib, 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

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

Otros medicamentos y bosutinib

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera 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 **Usuteb®**

- ✓ 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 **Usuteb®**

- ✓ rifampicina, utilizado para tratar la tuberculosis.
- ✓ fenitoína y carbamazepina, utilizados para tratar la epilepsia.
- ✓ bosentano, utilizado para reducir la tensión arterial alta en los pulmones (hipertensión pulmonar).
- ✓ 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 **Usuteb®**. 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 **Usuteb®** 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 **Usuteb®**. 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 **Usuteb®**.

Toma de Usuteb® con alimentos y bebidas

No tome **Usuteb®** con pomelo ni con jugo de pomelo, ya que podría aumentar el riesgo de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Usuteb® 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 **Usuteb®**

A las mujeres que tomen **Usuteb®** 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 **Usuteb®**. La terapia con bosutinib 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.

3. ¿Cómo tomar Usuteb®?

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

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

Usuteb® solo le será recetado por un médico que tenga experiencia con los medicamentos que se usan para tratar la leucemia.

Dosis y forma de administración

La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día para pacientes con LMC recién diagnosticada. La dosis recomendada es de 500 mg una vez al día para pacientes cuyos medicamentos anteriores para tratar la 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 con la respuesta al tratamiento y/o a los efectos adversos que pueda experimentar. Tome el/los comprimido/s una vez al día, junto con alimentos. Trague el/los comprimido/s entero/s con un poco de agua.

Si toma más Usuteb® del que debe

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

Si olvidó tomar Usuteb®

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 Usuteb®

No deje de tomar **Usuteb®** 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 o farmacéutico.

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 de forma inmediata con su médico si sufre cualquier efecto adverso grave:

Trastornos sanguíneos. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: hemorragias, fiebre o cardenales frecuentes (es posible que tenga un trastorno de la sangre o del sistema linfático).

Trastornos hepáticos. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: picazón, ojos o piel amarillentos, orina oscura, y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago o fiebre.

Trastornos del estómago/intestinales. Informe a su médico si presenta dolor de estómago, ardor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos.

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

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, riñones.
- ✓ 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.
- ✓ sensación de inestabilidad (mareo).
- ✓ líquido en los pulmones (derrame pleural).
- ✓ picores.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- ✓ disminución en el recuento de glóbulos blancos (leucopenia).
- ✓ irritación del estómago (gastritis), sangrado en el estómago o el intestino.
- ✓ dolor en el pecho, dolor.
- ✓ lesiones tóxicas en el hígado, función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático.
- ✓ infección pulmonar (neumonía), gripe, bronquitis.

- ✓ disminución en la frecuencia cardiaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones.
- ✓ aumento de la presión arterial.
- ✓ elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- ✓ dolor muscular.
- ✓ alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- ✓ insuficiencia renal aguda, fallo renal, deterioro renal.
- ✓ líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- ✓ pitido en los oídos (acúfenos).
- ✓ urticaria (habones), acné.
- ✓ reacción de fotosensibilidad (sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz).
- ✓ reacción alérgica.
- ✓ presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar).
- ✓ inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda).
- ✓ insuficiencia respiratoria.

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

- ✓ fiebre asociada a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- ✓ daño hepático.
- ✓ reacción alérgica con peligro de muerte (shock anafiláctico).
- ✓ acumulación anormal de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- ✓ erupción cutánea.
- ✓ inflamación de la cubierta del corazón o pericardio (pericarditis).
- ✓ disminución importante en el número de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos).
- ✓ trastorno grave de la piel (eritema multiforme).
- ✓ náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, enturbiamiento de la orina y cansancio relacionado con resultados anómalos en las pruebas analíticas (elevación de potasio, ácido úrico y fósforo en la sangre y disminución de calcio en la sangre) que pueden producir cambios en la función e insuficiencia renales aguda (síndrome de lisis tumoral [SLT]).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- ✓ trastorno grave de la piel (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que se debe a una reacción alérgica, erupción exfoliativa (descamación)
- ✓ enfermedad pulmonar intersticial (trastornos que causan cicatrices en los pulmones): los signos son tos, dificultad para respirar y respiración dolorosa).

5. Sobredosificación con Usuteb®

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777,

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767/4808-2655.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada comprimido recubierto de **Usuteb®** 100 mg contiene: Bosutinib (como Bosutinib monohidrato) 100 mg. Excipientes: Povidona K30, Celulosa microcristalina PH 200, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Poloxámero 188, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Oxido férrico amarillo.

Cada comprimido recubierto de **Usuteb®** 500 mg contiene: Bosutinib (como Bosutinib monohidrato) 500 mg. Excipientes: Povidona K30, Celulosa microcristalina PH 200, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Poloxámero 188, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Rojo 30 óxido férrico.

Presentaciones

Usuteb® 100 mg: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Usuteb® 500 mg: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

7. Condiciones de conservación y almacenamiento de Usuteb®

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.

RECORDATORIO

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o a

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar 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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

Ud. cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento.

Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al 11- 4528-9085 o por mail a prioridar@bioprofarma.com

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.27 09:17:28 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Usuteb®
Bosutinib 100 mg y 500 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

	Usuteb® 100 mg	Usuteb® 500 mg
Bosutinib (como Bosutinib monohidrato)	100,00 mg	500,00 mg
Povidona K30	2,90 mg	14,50 mg
Celulosa microcristalina PH 200	27,82 mg	139,10 mg
Croscarmelosa Sódica	5,80 mg	29,00 mg
Estearato de Magnesio	0,73 mg	3,65 mg
Poloxámero 188	4,35 mg	21,75 mg
Alcohol Polivinílico	1,97 mg	9,05 mg
Dioxido de Titanio	1,23 mg	5,65 mg
Polietilenglicol	0,99 mg	4,57 mg
Talco	0,73 mg	3,35 mg
Rojo 30 óxido férrico	---	0,38 mg
Oxido férrico amarillo	0,08 mg	---

ACCION TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína-quinasa
Código ATC: L01EA04

INDICACIONES

Usuteb® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada.
- LMC Ph+ en FC, fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Bosutinib pertenece a un grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la LMC. Los estudios de modelización indican que bosutinib se une al dominio quinasa de BCR-ABL. Bosutinib es además un inhibidor de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe mínimamente el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y c-Kit.

En los estudios *in vitro*, bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de LLA Ph+ y de células de LMC primitivas primarias, obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de BCR-ABL resistentes a imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento con bosutinib redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (*nude mice*) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes a imatinib. Además, bosutinib inhibe los receptores de tirosina-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, la serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 protein-quinasas dependientes de la calmodulina.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio aleatorizado, con dosis única, doble ciego (respecto de bosutinib), cruzado, abierto, controlado con placebo y con moxifloxacino, se evaluó el efecto en sujetos sanos, de la administración de bosutinib 500 mg sobre el QTc corregido.

De los datos de este estudio se desprende que bosutinib no prolonga el QTc en sujetos sanos a una dosis de 500 mg al día con alimentos, ni en condiciones que den lugar a la elevación 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 una concentración supraterapéutica 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 con bosutinib 500 mg, se observó en 9 (1,6%) de 570 pacientes, un aumento en el QTcF > 60 ms respecto del valor 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 (N = 268) con un aumento en el QTcF > 60 ms en relación con el valor basal. En el estudio clínico de fase 3 realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticados tratados con bosutinib 500 mg, se observó en 2 (0,8%) de 248 pacientes que recibían bosutinib, un aumento en el QTcF > 60 ms respecto del valor basal. En el ensayo clínico de fase 4 en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más ITK tratados con bosutinib 500 mg (N = 163), no hubo pacientes con un aumento en el QTcF > 60 ms respecto del valor 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 ($t_{m\acute{a}x}$) de 6 horas. Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de AUC y de $C_{m\acute{a}x}$, a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg. La ingesta de alimentos multiplicó por 1,8 la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib y por 1,7 el AUC de bosutinib, en relación con la administración en ayunas. En pacientes con LMC en estado estacionario, la $C_{m\acute{a}x}$ (media geométrica, coeficiente de variación [CV]%) fue de 145 (14) ng/ml y el AUC_{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 $C_{m\acute{a}x}$ fue de 200 (6) ng/ml y el AUC_{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.

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.

Metabolismo

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, tras la administración de una dosis única o de varias dosis de bosutinib (400 o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales fueron bosutinib oxidesclorado (M2) y bosutinib N-desmetilado (M5), y como metabolito circulante secundario, apareció N-óxido de bosutinib (M6). La exposición sistémica al metabolito N-desmetilado se cifró en un 25% respecto del compuesto inalterado,

mientras que la del metabolito oxidodeclorado fue un 19% respecto del compuesto inalterado. Los 3 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. No se observó metabolismo de bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A5.

Eliminación

En sujetos sanos a los que se les administró una dosis única intravenosa de 120 mg de bosutinib, la vida media de eliminación (% CV) fue de 35,5 (24) horas, y el aclaramiento medio (% CV) fue de 61,9 (26) 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 $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib en plasma se multiplicó por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el AUC de bosutinib en plasma se multiplicó por 2,3; 2 y 1,9 veces, respectivamente. La $t_{1/2}$ de bosutinib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos.

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 Cl_{Cr} (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) de < 30 ml/min (insuficiencia renal grave), $30 \leq Cl_{Cr} \leq 50$ ml/min (insuficiencia renal moderada) o $50 < Cl_{Cr} \leq 80$ ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del AUC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima $C_{m\acute{a}x}$ aumentó un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a bosutinib no

aumentó en sujetos con insuficiencia renal leve. La vida media de eliminación de 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 y en sujetos sanos, se desprende que la edad, el sexo o el peso corporal no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico. Los análisis farmacocinéticos poblacionales revelaron que los asiáticos tenían un aclaramiento reducido en un 18% que corresponde a un aumento de aproximadamente el 25% en la exposición a bosutinib (AUC).

Población pediátrica

Aún no se ha estudiado bosutinib en niños y adolescentes menores de 18 años.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC.

Posología

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

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

La dosis recomendada es de 500 mg de bosutinib una vez al día.

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

Ajustes de dosis

En el estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se permitieron aumentos de la dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes que no mostraron una respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas o una respuesta citogenética completa (RCyC) transcurridas 12 semanas y que no tuvieran acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el producto en investigación de grado 3 o superior. En el estudio clínico de fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente

diagnosticada tratados con 400 mg de bosutinib se permitieron aumentos de la dosis en incrementos de 100 mg hasta un máximo de 600 mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostró transcritos de BCR-ABL \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 4 en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más ITK, se permitieron aumentos de dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes con una respuesta insatisfactoria o con signos de progresión de la enfermedad en ausencia de cualquier acontecimiento adverso de grado 3 o 4 o de grado 2 persistente.

En el estudio de fase 1/2 en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo que comenzaron el tratamiento con \leq 500 mg, solamente el 16,7% de los 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 21,6% de los pacientes recibieron aumentos de la dosis de hasta 500 mg al día. Además, el 10,4% de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib tuvieron aumentos de las dosis adicionales de hasta 600 mg al día.

En el estudio de fase 4 en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más ITK que comenzaron el tratamiento con bosutinib a 500 mg al día, 1 paciente (0,6%) tuvo aumentos de dosis de hasta 600 mg al día.

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 tomada una vez al día. Si resulta adecuado desde el punto de vista clínico, puede plantearse ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis previa a la reducción de dosis tomada una vez al día. Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.

Transaminasas hepáticas elevadas: si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con **Usuteb®** 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 **Usuteb®**. 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 **Usuteb®**.

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 **Usuteb®** debe interrumpirse, y tras la recuperación hasta grado ≤ 1 , puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día.

Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda reducir la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia grave o persistente, tal y como se describe en la siguiente tabla:

Ajustes de dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia	
RAN ^a $< 1.000/mm^3$ y/o Plaquetas $< 50.000/mm^3$	<p>No se debe tratar con Usuteb® hasta que el RAN $\geq 1.000/mm^3$ y las plaquetas $\geq 50.000/mm^3$.</p> <p>Si se produce una recuperación dentro de un plazo de dos semanas, se debe reanudar el tratamiento con Usuteb® a la misma dosis que antes. Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, se debe disminuir la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanudar el tratamiento.</p> <p>Si vuelve a aparecer citopenia, se debe disminuir la dosis en otros 100 mg tras la recuperación y reanudar el tratamiento.</p> <p>Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día, sin embargo, no se ha establecido la eficacia.</p>

^a RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

En los estudios de LMC se excluyó a los pacientes con creatinina sérica $> 1,5$ veces el LSN. Durante los estudios se observó un aumento en la

exposición (AUC) en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

LMC Ph+ en FC de reciente diagnostico

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 **Usuteb®** es de 300 mg al día con alimentos.

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.

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 (Cl_{Cr} 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de **Usuteb®** es de 400 mg al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de **Usuteb®** es de 300 mg al día.

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.

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 diarreas graves). En el caso de los pacientes con trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo, debe procederse con precaución.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Usuteb® se debe tomar por vía oral una vez al día junto con alimentos. 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.
Insuficiencia hepática.

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 **Usuteb®** 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 disminución de la dosis), o mediante suspensión definitiva de **Usuteb®**. 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.

Diarrea y vómitos

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómitos, por lo que pacientes con alteraciones gastrointestinales clínicamente significativas recientes o en curso deberían utilizar este medicamento con precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, ya que pacientes de estas características fueron excluidos de los ensayos clínicos. A los pacientes con diarrea y vómitos se les debe proporcionar el tratamiento habitual, que incluye un medicamento antidiarreico o antiemético y/o la reposición de líquidos. Además, la diarrea y los vómitos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de **Usuteb®**. 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.

Retención de líquidos

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

Lipasa sérica

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

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 electrocardiógrafo, sin arritmia concomitante. **Usuteb®** 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. 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 **Usuteb®**, y cuando esté clínicamente indicado. Antes de administrar bosutinib se debe corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia, y se han de monitorizar periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

El tratamiento con bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con bosutinib en ensayos clínicos. En pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con 400 mg, la mediana de disminución de la TFGe en relación con el valor basal fue de 11,1 ml/min/1,73 m² al año y 14,1 ml/min/1,73 m² a los 5 años para pacientes en tratamiento. Los pacientes con LMC no tratados previamente y que se trataron con 500 mg mostraron una mediana de disminución de TFGe de 9,2 ml/min/1,73 m² al año, 12,0 ml/min/1,73 m² a los 5 años y 16,6 ml/min/1,73 m² a los 10 años para pacientes en tratamiento. En pacientes con LMC en FC y en fase avanzada tratada previamente con 500 mg, la mediana de disminución de la TFGe fue de 7,6 ml/min/1,73 m² al año, 12,3 ml/min/1,73 m² a los 5 años y 15,9 ml/min/1,73 m² a los 10 años para pacientes en tratamiento. En pacientes con LMC Ph+ tratada previamente con 1 o más ITK tratados con 500 mg, la mediana de disminución de la TFGe con respecto al valor basal fue de 9,2 ml/min/1,73 m² al año y de 14,5 ml/min/1,73 m² a los 4 años para los pacientes en tratamiento.

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

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

En los estudios de LMC se excluyó a los pacientes con una creatinina sérica > 1,5 veces el LSN. De acuerdo con un análisis de las características farmacocinéticas, se observó que, al inicio del tratamiento, durante los estudios se produjo un aumento de la exposición (AUC) en los pacientes con una insuficiencia renal moderada y grave.

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.

Raza asiática

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la población asiática tuvo un aclaramiento menor, lo que aumentó la exposición. Por lo tanto, estos pacientes se deben someter a una estrecha monitorización para detectar reacciones adversas, especialmente en caso de aumento de la dosis.

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 **Usuteb®**.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido ITK 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 **Usuteb®**. 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 **Usuteb®** 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.

Fotosensibilidad

Se debe evitar o minimizar la exposición a la luz solar directa o a la radiación ultravioleta (UV) debido al riesgo de fotosensibilidad asociado al tratamiento con bosutinib. Se debe recomendar a los pacientes que utilicen medidas como ropa protectora y crema de protección solar con factor de protección solar (FPS) alto.

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.

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.

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.

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 jugo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib.

Si se utilizan inhibidores débiles del CYP3A de forma concomitante con **Usuteb®**, debe procederse con precaución.

Se recomienda seleccionar, si es posible, un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inhibición de la enzima CYP3A sea nulo o mínimo.

Si durante el tratamiento con **Usuteb®**, resulta necesario administrar un inhibidor potente o moderado del CYP3A, hay que plantearse interrumpir el tratamiento o disminuir la dosis de **Usuteb®**.

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 $C_{máx}$ de bosutinib, y por 8,6 el AUC de bosutinib en plasma, en comparación con la administración de bosutinib sin ningún otro medicamento.

En un estudio con 20 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado del CYP3A) junto

con una dosis única de 500 mg de bosutinib después de recibir alimentos, el aprepitant aumentó 1,5 veces la $C_{máx}$ de bosutinib y 2,0 veces el AUC de bosutinib en el plasma, en comparación con la administración de bosutinib solo.

Inductores del CYP3A

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

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

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

Tras 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 ($C_{máx}$ y AUC en plasma) se redujo en un 14% y un 6% respectivamente, respecto a los valores de bosutinib 500 mg administrado sin ningún otro medicamento.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Debe procederse con precaución en caso de que bosutinib se administre de forma concomitante con IBP. Siempre que sea posible, debe considerarse el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBP, distanciando los momentos de administración de bosutinib y de los antiácidos (es decir, toma de bosutinib por la mañana y de los antiácidos por la noche). Bosutinib muestra solubilidad acuosa *in vitro* dependiente de pH. En un estudio que se llevó a cabo cuando se administró una dosis única, por vía oral, de bosutinib (400 mg) junto con varias dosis por vía oral de lansoprazol (60 mg) en 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{máx}$ y el AUC de bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de bosutinib (400 mg) administrado sin ningún otro medicamento.

Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos

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

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

Los estudios *in vitro* indicaron 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la última dosis y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con **Usuteb®**. 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. No se recomienda utilizar **Usuteb®** durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se utiliza **Usuteb®** durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con **Usuteb®**, 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 [^{14}C] en ratas, se demostró que había excreción de radioactividad derivada de bosutinib en la leche materna. 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. A los hombres que vayan a ser tratados con bosutinib se les recomienda que soliciten información sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, por la posibilidad de que la fertilidad se vea disminuida por el tratamiento con bosutinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Datos preclínicos de seguridad

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

Farmacología de seguridad

Bosutinib no ejerció efecto alguno sobre la función respiratoria. En un estudio referido al sistema nervioso central (SNC) efectuado con ratas tratadas con bosutinib, éstas mostraron una disminución del diámetro pupilar y alteraciones de la marcha. No se determinó un nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente al diámetro pupilar, pero el NOEL correspondiente a las alteraciones de la marcha ocurrió a exposiciones 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 $C_{\text{máx}}$ de la 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 cardíaca (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 de 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 $C_{máx}$ de la fracción libre en las respectivas especies). Sí que se observó un aumento retrasado de la frecuencia cardiaca. En un estudio por vía intravenosa en perros, se observaron aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca, disminuciones de la presión arterial y una prolongación mínima del QTc (< 10 msec) a exposiciones comprendidas aproximadamente entre 6 y 20 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y entre 4 y 15 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la $C_{máx}$ 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 acontecimientos 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 500 mg (teniendo en cuenta el AUC de 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 macho.

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 AUC desligado en las respectivas especies). No se puede excluir un efecto sobre la fertilidad masculina.

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

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, con dosis ≥ 30 mg/kg/día hubo una reducción en el número de crías nacidas, y con dosis de 70 mg/kg/día se produjo un aumento de la incidencia de la pérdida total de la camada y una reducción en el crecimiento de las crías tras el nacimiento. La dosis a la que no se observó ningún efecto adverso sobre el desarrollo (10 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 1,3 veces y 1,0 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y de 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta el AUC de bosutinib libre en las respectivas especies). 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/día) que no provocó efectos adversos en los fetos fue 0,9 veces y 0,7 veces la exposición en los seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta el AUC de bosutinib libre en las respectivas especies).

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

Carcinogenicidad

Bosutinib no fue carcinogénico en los estudios de potencial carcinogénico a 2 años en ratas y a 6 meses en ratones rasH2.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 1.372 pacientes con leucemia recibieron al menos una dosis de bosutinib como agente único. La mediana de la duración del tratamiento fue de 26,30 meses (intervalo: de 0,03 a 170,49 meses). Dichos pacientes tenían LMC en fase crónica de reciente diagnóstico o bien LMC en FC, FA o FB 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 los 2 estudios de fase 3 realizados en pacientes con LMC vírgenes de tratamiento, 60 (dosis inicial de 400 mg) procedían de un estudio de fase 2 realizado en pacientes con LMC no tratados previamente, 570 y 63 pacientes (fase 2: dosis inicial de 500 mg) procedían de 2 estudios de fase 1/2 realizados en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente y 163 (dosis inicial de 500 mg) procedían de un estudio de fase 4 realizado en pacientes de LMC tratados previamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 55,1 meses (intervalo: de 0,2 a 60,05 meses), de 61,6 meses (intervalo: de 0,03 a 145,86 meses), de 15,3 meses (intervalo: de 0,3 a 21,8 meses), de 11,1 meses (intervalo: de 0,03 a 170,49 meses), de 30,2 meses (intervalo: de 0,2 a 85,6 meses) y de 37,80 meses (intervalo: de 0,16 a 50,0 meses), respectivamente. Los análisis de seguridad incluyeron datos de un estudio de extensión finalizado.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1.349 (98,3%) pacientes.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron diarrea (80,4%), náuseas (41,5%), dolor abdominal (35,6%), trombocitopenia (34,4%), vómitos (33,7%), erupción cutánea (32,8%), ALT elevada (28,0%), anemia (27,2%), pirexia (23,4%), AST elevada (22,5%), fatiga (32,0%) y cefalea (20,3%). Se notificó al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 943 (68,7%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (19,7%), ALT aumentada (14,6%), neutropenia (10,6%), diarrea (10,6%), anemia (10,3%), lipasa elevada (10,1%) y AST elevada (6,7%) y erupción cutánea (5,0%).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con bosutinib. Representan una evaluación de los datos de las reacciones adversas procedentes de 1.372 pacientes con LMC en FC recién diagnosticada, con LMC en FC, FA y FB resistentes o intolerantes a

tratamientos anteriores o con LLA Ph+ que habían recibido al menos una dosis de bosutinib como agente único.

Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas 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.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
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, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrosante, neumonía estreptocócica), gripe (incluida gripe H1N1), bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye 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, recuento de glóbulos rojos disminuido)
	Frecuentes	Leucopenia (incluido recuento de glóbulos blancos disminuido)
	Poco frecuentes	Neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
	Poco Frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
	Frecuentes	Deshidratación, hiperpotasemia (incluido potasio elevado en sangre), hipofosfatemia (incluido fosforo disminuido en sangre)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Derrame pericárdico
	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	Derrame pleural, disnea, tos
	Frecuentes	Hipertensión pulmonar (incluida hipertensión arterial pulmonar, elevación de la presión arterial pulmonar), insuficiencia respiratoria
	Poco Frecuentes	Edema pulmonar agudo (incluido edema pulmonar)
	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos	Muy	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido malestar

gastrointestina-les	frecuentes	abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal)
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia digestiva superior), pancreatitis (incluida pancreatitis aguda), gastritis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis, hepatitis tóxica, trastorno hepático), función hepática anormal (incluidas enzimas hepáticas aumentadas, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas)
	Poco Frecuentes	Lesión hepática (incluida lesión hepática inducida por el medicamento, lesión hepatocelular)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluida erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa), prurito
	Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad (incluida erupción polimorfa lumínica), urticaria, acné
	Poco Frecuentes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa
	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	Edema (incluido edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periorbitaria, hinchazón periférica, hinchazón, hinchazón de los párpados), pirexia, fatiga (incluida astenia, malestar general)
	Frecuentes	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Lipasa elevada (incluida hiperlipasemia), alanina aminotransferasa elevada (incluida alanina aminotransferasa anormal), aspartato aminotransferasa elevada, creatinina elevada en sangre
	Frecuentes	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (incluido síndrome de QT largo), amilasa elevada (incluida hiperamilasemia), creatina-fosfoquinasa en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, bilirrubina elevada en sangre (incluida hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina no conjugada elevada en sangre)

** 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 1.372 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 resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien padecían LLA Ph+.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 372 (27,1%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 6 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la anemia.

Se produjo toxicidad máxima de grado 1 en 95 (25,5%) pacientes, de grado 2 en 135 (36,3%) pacientes, de grado 3 en 113 pacientes (30,4%), y de grado 4 en 29 (7,8%) pacientes. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 29 días (intervalo comprendido entre 1 y 3.999 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 22 días (intervalo comprendido entre 1 y 3.682 días).

De los 209 (15,2%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 19 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la neutropenia. Se produjo toxicidad máxima de grado 1 en 19 pacientes (9,1%), de grado 2 en 45 (21,5%) pacientes, de grado 3 en 95 (45,5%) pacientes, y de grado 4 en 50 (23,9%) pacientes. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 56 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.769 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 913 días).

De los 472 (34,4%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de trombocitopenia, a 42 pacientes se les suspendió el tratamiento con bosutinib a causa de la trombocitopenia. Se produjo toxicidad máxima de grado 1 en 114 (24,2%) pacientes, de grado 2 en 88 (18,6%) pacientes, de grado 3 en 172 (36,4%) pacientes, y de grado 4 en 98 (20,8%) pacientes. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 3.921 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 3.995 días hasta la aparición de la elevación de la ALT y la AST.

La mediana de la duración por acontecimiento fue de 17 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.148 días) y de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 803) para la ALT y la AST, respectivamente.

Se han producido dos casos concordantes con lesión hepática inducida por el medicamento (definida como elevaciones simultáneas de las concentraciones de ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN con la bilirrubina total $> 2 \times$ LSN y con la fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN) sin causas alternativas en 2/1 711 (0,1%) de los sujetos tratados con bosutinib.

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Trastornos gastrointestinales

De los 1.103 (80,4%) pacientes que experimentaron diarrea, a 14 se les retiró el tratamiento con bosutinib a causa de ese acontecimiento. Se administraron medicamentos concomitantes para tratar la diarrea en 756 (68,5%) pacientes. Se produjo toxicidad máxima de grado 1 en 575 (52,1%) pacientes, de grado 2 en 383 (34,7%) pacientes y de grado 3 en 144 (13,1%) pacientes; 1 paciente (0,1%) 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 2.702 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 4.247 días).

De los 1.103 pacientes con diarrea, a 218 (19,8%) pacientes se les interrumpió el tratamiento, y a 208 (95,4%) de ellos se les volvió a instaurar el tratamiento con bosutinib. De los pacientes a quienes se les reinstauró el tratamiento, 201 (96,6%) no presentaron más acontecimientos diarreicos o no se les suspendió bosutinib a causa de acontecimientos diarreicos posteriores.

Trastornos cardiacos

Siete pacientes (0,5%) sufrieron una prolongación del QTcF (superior a 500 milisegundos). Once (0,8%) pacientes experimentaron un aumento del QTcF > 60 ms desde el nivel basal. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares no controladas o importantes, incluyendo prolongación del QTc en los electrocardiogramas basales.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777,

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767/4808-2655.

PRESENTACIONES

Usuteb® 100 mg: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Usuteb® 500 mg: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde: 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

ANGIONO Melina Andrea Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.27 09:20:44 -03'00'

RÓTULO ENVASE PRIMARIO (ALUMINIO)

Usuteb®
Bosutinib 100 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bago S.A.
Industria Argentina

ANGIONO Melina Andrea  Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.27 09:44:15 -03'00'

RÓTULO ENVASE PRIMARIO (ALUMINIO)

Usuteb®
Bosutinib 500 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bago S.A.
Industria Argentina

ANGIONO Melina Andrea  Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.27 09:43:50 -03'00'

RÓTULO ENVASE SECUNDARIO (ESTUCHE)

Usuteb®
Bosutinib 100 mg

Comprimidos recubiertos
Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

28 comprimidos recubiertos.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Bosutinib (como Bosutinib monohidrato) 100 mg. Excipientes: Povidona K30, Celulosa microcristalina PH 200, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Poloxámero 188, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Oxido férrico amarillo.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.27 09:43:20 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

5 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 5762

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

CERTIFICADO N° 60185

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000648-23-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
BOSUTINIB 100 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 103,4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678655
BOSUTINIB 500 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 517 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678668



**BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139**

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 5 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5762

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60185

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA BAGO SA

Nº de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: USUTEB

Nombre Genérico (IFA/s): BOSUTINIB

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BOSUTINIB 500 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 517 mg

Excipiente (s)
POVIDONA K 30 14,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 29 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 139,1 mg NÚCLEO 1
POLOXAMERO 188 21,75 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,65 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 5,65 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 9,05 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,35 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4,57 mg CUBIERTA 1
ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,38 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC BLANCO - PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER (28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA04

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Usuteb® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
 - Leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada. - LMC Ph+ en FC, fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO S.A.	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: USUTEB

Nombre Genérico (IFA/s): BOSUTINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

BOSUTINIB 100 mg COMO BOSUTINIB MONOHIDRATO 103,4 mg
--

Excipiente (s)

POVIDONA K 30 2,9 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 5,8 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,73 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 27,82 mg NÚCLEO 1 POLOXAMERO 188 4,35 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,97 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,73 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,23 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,99 mg CUBIERTA 1 OXIDO FERRICO AMARILLO 0,08 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC BLANCO OPACO - PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER (28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS),

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA04

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Usuteb® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
 - Leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada. - LMC Ph+ en FC, fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------	---------	-----------------	----------------------------	---------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO S.A.	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000648-23-1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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