

# Regitrat®

# Bosutinib 100 mg

# Bosutinib 500 mg

## Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

Regitrat

**FÓRMULA**
**Regitrat®** 100 mg: cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 103,41mg). Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinipirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

**Regitrat®** 500 mg: cada comprimido recubierto contiene 500 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 517,06mg). Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinipirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante rojo de óxido de hierro (CI 77491), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteinquinasa. Código ATC: L01EA04.

### INDICACIONES

**Regitrat®** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con:

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

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

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Mecanismo de acción**

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

En los estudios *in vitro*, Bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de LLA Ph+ y de células de LMC primitivas primarias, obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de BCR-ABL resistentes a imatinib, expresadas en líneas celulares mioeloides 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 mioeloides tumoros que expresaban formas de BCR-ABL resistentes a imatinib. Además, Bosutinib inhibe los receptores de tirosín-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 tirosín-quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 protein-quinasas dependientes de la calmodulina.

**Efectos farmacodinámicos, efectos sobre el QTc**

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

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

**Farmacocinética**

**Absorción:** tras la administración oral de 500 mg Bosutinib con alimentos, en dosis única, a sujetos sanos la absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t<sub>max</sub>) de 6 horas. La biodisponibilidad absoluta de la droga es de 34%.

Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de ABC y de C<sub>max</sub>, a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg.

La ingesta de alimentos multiplicó por 1,8 la C<sub>max</sub> de Bosutinib y por 1,7 el ABC de Bosutinib, en relación a la administración en ayunas.

La solubilidad de Bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico. **Distribución:** tras la administración de una dosis única intravenosa de 120 mg de Bosutinib a sujetos sanos, Bosutinib tuvo un volumen medio (% coeficiente de variación [CV]) de distribución de 2.331 litros, hecho que sugiere que Bosutinib se distribuye de manera muy amplia por los tejidos extravasculares.

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

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

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

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

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

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

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** en un estudio sobre 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<sub>Cr</sub> (calculado según la fórmula de Cockcroft–Gault) de < 30 ml/min (insuficiencia renal grave), Cl<sub>Cr</sub> >30 y < 50 ml/min (insuficiencia renal moderada) o Cl<sub>Cr</sub>>50 y < 80 ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del ABC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima C<sub>max</sub> aumentó un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a Bosutinib no aumentó en sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de eliminación del Bosutinib en sujetos con insuficiencia renal fue similar a la de los sujetos sanos.

Los ajustes de dosis para la insuficiencia renal se basaron en los resultados de este estudio y en la farmacocinética lineal conocida de Bosutinib en el rango de dosis de 200 a 600 mg.

**Insuficiencia hepática:** se evaluó una dosis de 200 mg de Bosutinib administrada junto con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con insuficiencia hepática (de clases A, B y C de Child–Pugh) y en 9 sujetos sanos. En las clases A, B y C de Child–Pugh, la C<sub>max</sub> de Bosutinib en plasma se multiplicó por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el ABC de Bosutinib en plasma se multiplicó por 2,3; 2 y 1,9 veces, respectivamente. La ½ de Bosutinib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos.

**Personas de edad avanzada, raza y género:** no se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos.

De los análisis de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph+ o con tumores sólidos malignos, se desprende que la edad, el sexo, el peso corporal o la raza no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico.

**Población pediátrica:** aún no se ha estudiado Bosutinib en niños menores de 18 años de edad.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **Regitrat®** debe realizarlo un médico experimentado en el uso de quimioterapia e inhibidores de TK.

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

**Posología:**

• en pacientes con **LMC Ph+ en FC recién diagnosticada:** la dosis recomendada es de **400 mg de Bosutinib** una vez al día.

• en pacientes con **LMC Ph+ en fase crónica, fase aguda o fase blástica** con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, se recomiendan **500 mg de Regitrat®** una vez al día, hasta progresión o intolerancia al tratamiento.

*Ajustes de dosis*

*Escalada de dosis:* según criterio médico y respuesta hematológica la dosis de **Regitrat®** puede aumentarse a 100 mg hasta un máximo de 600 mg/día. No fueron estudiadas dosis superiores.

En los estudios clínicos de pacientes adultos con LMC con Ph + resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se permitió el aumento de la dosis en incrementos de 100 mg una vez al día con alimentos hasta un máximo de 600 mg una vez al día en pacientes que no lograron respuesta hematológica completa tras 8 semanas, o citogenética completa tras 12 semanas y además no presentaran reacciones adversas de grado 3 o superior con la dosis inicial recomendada.

En estudio clínico fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada tratados con 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 hasta un máximo de 600 mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostró transcritos de BCR-ABL≤10% en el mes 3, no tuvo una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del aumento y todas las toxicidades no hematólogicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1.

En estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo que comenzaron el tratamiento con ≤ 500 mg, 93 (93/558; 16,7%) pacientes tuvieron aumentos de la dosis hasta 600 mg al día.

En el estudio de fase 3 en pacientes con LMC en FC recién diagnosticada que iniciaron el tratamiento con Bosutinib a 400 mg, un total de 46 pacientes (17,2%) recibieron aumentos de la dosis hasta 500 mg. Además, el 5,6% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Bosutinib tuvieron aumentos de dosis adicionales hasta 600 mg.

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

*Ajustes de dosis en caso de eventos adversos:*

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

*Transaminasas hepáticas elevadas:* si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con Bosutinib hasta que se recupere una concentración ≤ 2,5 veces el LSN, tras lo que puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día. Si la elevación tarda más de 4 semanas, debe considerarse el cese del tratamiento con Bosutinib. Si aparecen elevaciones de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN junto con incrementos de la bilirrubina > 2 veces el LSN y en la fosfatasa alcalina < 2 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con Bosutinib. *Diarrea:* en caso de diarrea de grado 3–4 conforme a los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés) del NCI, el tratamiento con Bosutinib debe interrumpirse, y tras la recuperación hasta grado ≤ 1, puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día.

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

<b>Recuento absoluto de Neutrófilos (RAN) &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o Plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</b>	No tratar con Bosutinib hasta que el RAN ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y las plaquetas ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l. Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis que antes.
	Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reducir la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanudar el tratamiento.
	Si vuelve a aparecer citopenia, reducir la dosis en otros 100 mg tras la recuperación, y reanudar el tratamiento.
	Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.

### Olvidos de dosis

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

**Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):* en los pacientes de edad avanzada no es necesaria una recomendación específica sobre la dosis. Dado que la información en pacientes de edad avanzada es limitada, se debe tener precaución en estos pacientes.

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

• **LMC Ph+ en FC recién diagnosticada.**

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [Cl<sub>Cr</sub>] 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft–Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 300 mg al día con alimentos (**ver Advertencias y Precauciones**).

En pacientes con insuficiencia renal grave (Cl<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft–Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 200 mg al día con alimentos (**ver Advertencias y Precauciones y Propiedades**).

Se puede considerar el aumento de la dosis a 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con insuficiencia renal moderada o a 300 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave si no experimentan reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl<sub>Cr</sub> 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft–Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 400 mg al día (**ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas**).

En pacientes con insuficiencia renal grave (Cl<sub>Cr</sub> <30 ml/min, calculado según la fórmula Cockroft– Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 300 mg al día (**ver Advertencias y precauciones especiales de uso**). 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 cardíacos:* en los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes (por ejemplo, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva o angina inestable).

En el caso de los pacientes con trastornos cardíacos importantes debe procederse con precaución (**ver Advertencias y precauciones especiales de uso**).

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

*Población pediátrica:* no se ha establecido la seguridad y eficacia de Bosutinib en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### CONTRAINDICACIONES

• Hipersensibilidad a Bosutinib o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (**ver Fórmula**).
• Insuficiencia hepática.

### ADVERTENCIAS

**Alteraciones de la función hepática:** el tratamiento con Bosutinib se asocia con aumentos en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]). Generalmente estos aumentos se produjeron al inicio del tratamiento (dentro de los 3 primeros meses). 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.

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

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

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

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

**Insuficiencia renal:** el tratamiento con Bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con Bosutinib en ensayos clínicos. Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y supervisarla minuciosamente durante el tratamiento con Bosutinib, prestando especial atención en el caso de aquellos pacientes que tienen una insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que puedan provocar nefrotoxicidad, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

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

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

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

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

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

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Bosutinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Bosutinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

### PRECAUCIONES

**Diarrea y vómitos:** el tratamiento con Bosutinib se asocia con diarrea y vómitos, por lo que pacientes con alteraciones gastrointestinales clínicamente significativas recientes o en curso deberían utilizar este medicamento con precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, y 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 antiidiarreico o antiemético y/o la reposición de líquidos. Además, la diarrea y los vómitos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con Bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de Bosutinib . El agente antiemético, domperidona, tiene el potencial de prolongar el intervalo QT (QTc) y de inducir arritmias –“torsade de pointes”; por ello, debe evitarse coadministrar domperidona. 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.

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

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

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

### INTERACCIONES

**Efectos de otros medicamentos sobre Bosutinib**

*Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A:* debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de Bosutinib. Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inhibidores potentes del CYP3A (entre otros, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, mibefradilo, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir o productos con pomelo, incluido el jugo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de Bosutinib.

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

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

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

compensar la pérdida de exposición.

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

Luego la administración concomitante de una dosis única de Bosutinib con 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina en 24 sujetos sanos que habían recibido alimentos, la exposición al Bosutinib (C<sub>max</sub> y ABC en plasma) se redujo en un 14% y un 6% respectivamente, respecto 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<sub>max</sub> y el ABC de Bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de Bosutinib (400 mg) administrado sin ningún otro medicamento.

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

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

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

*Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:* Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT, incluidos los



Se listan a continuación las reacciones adversas notificada en estudios clínicos (sistema de clasificación por órganos y frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección del tracto respiratorio (incluida infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior), nasofaringitis.	Neumonía (incluida neumonía atípica), gripe, bronquitis.	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)</b>			Síndrome de lisis tumoral*.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia (incluido recuento de plaquetas disminuido), neutropenia (incluido recuento de neutrófilos disminuido), anemia (incluida hemoglobina disminuida).	Leucopenia (incluido recuento de glóbulos blancos disminuido).	Neutropenia febril, granulocitopenia.
<b>Trastornos del sistema hematológico</b>			Shock anafiláctico, hipersensibilidad.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Apetito disminuido.	Deshidratación, hiperkalemia, hipofosfatemia.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea.	Mareo, disgeusia.	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Acufenos.	
<b>Trastornos cardíacos</b>		Derrame pericárdico, intervalo QTc del electrocardiograma prolongado incluido el síndrome de QTc largo).	Pericarditis.
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión (incluida tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, crisis hipertensiva).	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea, tos.	Derrame pleural.	Hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido malestar abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal).	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal).	Pancreatitis (incluida pancreatitis aguda).
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada.	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis, hepatitis tóxica, trastorno hepático), función hepática anormal (incluida prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas), bilirrubina en sangre elevada (incluida hiperbilirrubinemia), gammaglutamiltransferasa elevada.	Lesión hepática (incluida lesión hepática inducida por el medicamento).
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción (incluida erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).	Urticaria, acné, prurito.	Erupción exfoliativa, erupción multicentosa Raras: eritema multiforme Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson**, necrólisis epidérmica tóxica**.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, dolor de espalda.	Mialgia.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Fallo renal agudo, fallo renal, insuficiencia renal.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor pirexia, astenia, edema (incluido edema facial, edema localizado, edema periférico), fatiga (incluido malestar general).	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor.	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Lipasa elevada (incluida hiperlipasemia).	Creatinina elevada en sangre, amilasa elevada, creatina-fosfoquinasa en sangre elevada.	

\*\* Reacción adversa identificada tras la comercialización.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático***

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

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

De los 445 (35%) pacientes con notificaciones de trombocitopenia, al 9% se les suspendió el tratamiento con Bosutinib. El 42% de los pacientes presentaron acontecimientos de grado 1 o 2 como toxicidad máxima, grado 3 el 36% de los pacientes, y grado 4 22%. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento de neutropenia

fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.762 días).

***Trastornos hepatobiliares***

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

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

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

***Reactivación del virus de la hepatitis B***

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

***Trastornos gastrointestinales***

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

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

***Trastornos cardíacos***

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

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas graves informadas incluyen shock anafiláctico, mielosupresión, toxicidad gastrointestinal (diarrea), retención de líquidos, hepatotoxicidad y erupción cutánea.

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

En los estudios clínicos, la experiencia de sobredosis con Bosutinib se limitó a casos aislados. A los pacientes que tomen una sobredosis de **Regitrat<sup>®</sup>** se los debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

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

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

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

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

<b> INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE </b>

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

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

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

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

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

**CONTENIDO DEL PROSPECTO**

- ¿Qué es Regitrat<sup>®</sup> y para qué se utiliza?**
- ¿Qué necesita saber antes de usar Regitrat<sup>®</sup>?**
- ¿Cómo utilizar Regitrat<sup>®</sup>?**
- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Regitrat<sup>®</sup>?**
- ¿Cómo debo conservar de Regitrat<sup>®</sup>?**
- Contenido del envase e información adicional.**

**1. ¿Qué es Regitrat<sup>®</sup> y para qué se utiliza?**

**Regitrat<sup>®</sup>** es un medicamento que contiene como principio activo Bosutinib.

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

**2. ¿Qué necesita saber antes de usar Regitrat<sup>®</sup>?**

***No debe tomar Regitrat<sup>®</sup>:***

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

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

***Tenga cuidado especial con Regitrat<sup>®</sup>***

*Consulte a su médico antes de tomar Regitrat<sup>®</sup>:*

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

las manos o la cara.

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

***Uso en niños y adolescentes***

***Regitrat<sup>®</sup>** no está recomendado en personas menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.*
***Toma de Regitrat<sup>®</sup> con otros medicamentos***
Algunos medicamentos pueden afectar a **Regitrat<sup>®</sup>**, o bien ser afectados por él. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta médica, vitaminas y plantas medicinales. Los medicamentos que se incluyen en este prospecto pueden no ser los únicos que interactíonen con **Regitrat<sup>®</sup>**. ***Los medicamentos que se detallan a continuación pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Regitrat<sup>®</sup>:***

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos;
- claritromicina, eritromicina o telitromicina, ciprofloxacina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones por bacterias;
- nefazodona, utilizada para tratar la depresión.
- mibefradil, diltiazem y verapamilo, utilizados para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta.

- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir y darunavir, utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.
- boceprevir y telaprevir, utilizados para tratar la hepatitis C.
- aprepitant, utilizado para evitar y controlar las náuseas y los vómitos.
- imatitinib, utilizado para tratar un tipo de leucemia.
- crizotinib, usado para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer no microcítico de pulmón.

*Los medicamentos que se detallan a continuación pueden disminuir la eficacia de Regitrat<sup>®</sup>:*

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

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

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

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

- amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, utilizados para tratar los trastornos cardíacos.
- cloroquina y halofantrina, utilizados para tratar la malaria.
- claritromicina y moxifloxacino, que son antibióticos que se usan para tratar las infecciones bacterianas.
- haloperidol, utilizado para tratar los trastornos psicóticos como la esquizofrenia.
- domperidona, utilizado para tratar las náuseas y los vómitos, o para estimular la producción de leche materna.
- metadona, utilizado para tratar el dolor.

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

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

***Toma de Regitrat<sup>®</sup> con alimentos y bebidas***

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

***Embarazo y lactancia***

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

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

***Conducción y uso de máquinas***

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

**3. ¿Cómo utilizar Regitrat<sup>®</sup>?**

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

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

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

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

No modifique la dosis, salvo indicación médica.

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

Si Ud. utiliza un antiácido tómoloe lejos de Bosutinib, al menos 2 horas antes o después. Si Ud. está utilizando un inhibidor de bomba de protones (IBP) como lanzoprazol o meprazol convérsele con su médico.

**Si toma más Regitrat<sup>®</sup>** del prescripto que debe acudir a un médico. Recuerde llevar el prospecto o caja del medicamento.

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

• HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

• HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

• CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

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

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

***Si olvidó tomar Regitrat<sup>®</sup>***

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

***Si interrumpe el tratamiento con Regitrat<sup>®</sup>***

No deje de tomar **Regitrat<sup>®</sup>** a menos que su médico se lo indique. Si no es capaz de tomar este medicamento tal y como su médico se lo ha recetado, o cree que ya no necesita más, contacte inmediatamente con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Regitrat<sup>®</sup>?**

Al igual que todos los medicamentos, **Regitrat<sup>®</sup>** puede producir efectos adversos aunque no todas las personas lo sufran.

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

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

***Los efectos adversos que pueden presentarse con el tratamiento con Bosutinib son:***

- Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*
- reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos).
- diarrea, vómitos, dolor de estómago, náuseas.
- fiebre, hinchazón de las manos, pies o cara, fatiga, debilidad.
- infección del aparato respiratorio.
- nasofaringitis.
- alteración de las pruebas de función sanguínea por si Bosutinib está afectando al hígado y/o al páncreas.
- disminución del apetito.
- dolor articular, dolor de espalda.
- dolor de cabeza.
- erupción cutánea, con picor en la piel y/o generalizada.
- tos.
- dificultad para respirar.

*Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes*

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

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes*

- fiebre asociada a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril).

- inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda).
- daño hepático.
- reacción alérgica con peligro de muerte (shock anafiláctico).
- acumulación anormal de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- insuficiencia respiratoria.
- reación alérgica.
- presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar).
- erupción cutánea.
- inflamación de la cubierta del corazón o pericardio (pericarditis).
- disminución importante en el número de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos).
- Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes*
- trastorno grave de la piel (eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que se debe a una reacción alérgica, erupción exfoliativa (descamación).
- Comunicación de efectos adversos*
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al **0800-333-3532**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. ¿Cómo debo conservar de Regitrat<sup>®</sup>?**

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

**6. Contenido del envase e información adicional**

***Composición de Regitrat<sup>®</sup>***

El principio activo es Bosutinib. Los comprimidos de **Regitrat<sup>®</sup>** están disponibles en diferentes concentraciones: **Regitrat<sup>®</sup>** 100 mg: cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 103,41 mg). Los demás componentes son celulosa microcristalina