Regitrat® Bosutinib 100 mg Bosutinib 400 mg Bosutinib 500 mg



Vía de administración: ora

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

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

Cada comprimido recubierto de **Regitrat**[®] 400 mg contiene: 400 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 413,65 mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio colorante amarillo de óxido de hierro (Cl 77492), alcohol polivinilico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio. Cada comprimido recubierto de **Regitrat**® 500 mg contiene: 500 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 517,06mg).

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

ACCIÓN TERAPÉLITICA Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-guinasa.

INDICACIONES

Regitrat[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC:L01EA04 Propiedades farmacodi

Mecanismo de acción

Regitrat[®] pertenece a un grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la LMC. Los estudios de modelización indican que Bosutinib se une al dominio quinasa de BCR-ABL. Bosutinib es además un inhibidor de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe

minimamente el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en ingles) 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 imatinih expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento con Rosutinih redujo el tamaño de los tumores de LIMC que crecian en ratones desnudos (nude mice) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides muninos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes a imatinib. Además, Bosutinib inhibie los receptores de tirosin-quinasa c-Fms, EphA y los recentores B. las quinasas de la familia Trk. Las quinasas de la familia AxI. las quinasas de la familia Tec. alquinos miembros de la familia ErbB, la tirosin-quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 protein-quinasas dependientes de la calmodulina.

Propiedades farmacodinámicas, efectos sobre el OTc

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

De los datos de este estudio se desprende que Bosutinib no prolonga el OTc en sujetos sanos a dosis de 500 mg al día con alimentos. ni en condiciones que den lugar a la elevación supraterapéutica de las concentraciones plasmáticas. Tras la administración de una dosis única, por vía oral, de Bosutinib 500 mg (dosis terapéutica) y de Bosutinib 500 mg junto con 400 mg de ketoconazol (para alcanzar concentraciones supraterapéuticas de Bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95% en torno al cambio promedio del intervalo OTc. fue inferior a 10 ms en todos los momentos posteriores a la administración de la dosis, y no se observaron acontecimientos adversos que pudieran sugerir una prolongación del QTc. En un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático, se observó una frecuencia creciente de prolongación del intervalo QTc >450 ms. a medida que la función hepática disminuía. En el estudio clínico de fase 1/2 realizado en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente, se observaron en 6 (1,19) de 562 pacientes, cambios en el intervalo QTGF 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 (Il se corrigió con la fórmula de Fridericia (IQTEF). 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 recibian

Bosutinib, cambios en el intervalo QTcF que diferían >60 ms respecto del intervalo basal. No se puede descartar que Bosutinib

Tras la administración de una dosis única de Bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos. Ja biodisponibilidad absoluta nas la auministration de una dussi unifermatique de consumir por injurior injurior injurior superior santos, la unifermatique de 134%. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la conentración máxima $t_{\rm total}$ de 6 horas. Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de ABC y de $c_{\rm mix}$ a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg. La ingesta de alimentos multiplico por 1,8 la C_{max} de Bosutinib, por 1,7 el ASC de Bosutinib, en relación a la administración en ayunas. En pacientes con LMC en estado estacionario la C_{max} (media geométrica, coeficiente de variación [CV]%) fue de 145 (14) ng/ml y el AB C_{me} (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_{máx} fue de 200 (6) ng/ml y el ABC, the de 3.640 (12) ng-h/ml. La solubilidad de Bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduci cuando se incrementa el pH gástrico (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 120 mg de Bosutinib a suietos 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.

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 observo que, luego la administración de una dosis única o de varias dosis de Bosutinib (400 o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales fueron Bosutinib oxidesclorado (M2) y Bosutinib N-desmetilado (M5), y como metabolito circulante secundario, apareció N-oxido de Bosutinib (M6). La exposición sistémica al metabolito. H-desmetilado se offro en un 25% respecto del compuesto inalterado, mientras que la del metabolito oxidedorado fue un 19% respecto del compuesto inalterado. Los tres metabolitos mostraron una actividad inferior o igual al 5% de la de Bosutinib en un estudio de proliferación independiente de anclaje en fibroblastos transformados con Src. En heces, los principales compuestos relacionados con el medicamento fueron Bosutinib v Bosutinib N-desmetilado.

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

Tras una dosis única de 500 mg de Bosutinib por vía oral, junto con alimentos, la semivida de eliminación media fue aproximadamente de 34 horas, y el aclaramiento medio (CJ/F) fue de 197 ± 57 J/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 guienes tenían tumores sólidos malignos avanzados.

Poblaciones especiales

Insufriciencia 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_{mix} de Bosutinib en plasma se multiplico por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el ABC de Bosutinib en plasma se multiplico por 2,3;

Insuficiencia renal: en un estudio sobre la insuficiencia renal se administraron 200 mg de Bosutinib con alimento a 26 sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave y a 8 voluntarios sanos. La insuficiencia renal se basaba en un Cr_0 (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) de <30 ml/min (insuficiencia renal grave), $30 \le Cr_0 \le 50$ ml/min (insuficiencia renal moderada) o $50 < Cr_{cl} \le 80 \text{ ml/min}$ (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., aumento un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a Bosutinib no aumento en sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de eliminación del Bosutinib en sujetos con insuficiencia renal fue similar a la de los sujetos sanos. Los ajustes de dosis para la insuficiencia renal se basaron en los resultados de este estudio y en la farmacocinética lineal conocida de Bosutinib en el nano de dos de 200 a 600 mg. La mos resultados de este estados y en la natificación de talen al tinea cuniocida de dos dutinio en el rango de dos de 200 a 600 mg. La dod, sexo y raza: no se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. De los análisis

de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph+ o con tumores sólidos malignos, se desprende que la edad, el seyo, el neso cornoral o la raza no tienen efectos relevantes desde el nunto de vista clínico. nción *pediátrica*: aun no se ha estudiado Bosutinib en niños menores de 18 años de eda

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado Bosutinib en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para

Farmacología de seguridad

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

Toxicidad a dosis repetidas

Se llevaron a cabo estudios sobre toxicidad a dosis repetidas, de hasta 6 meses de duración en ratas v 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 sinuscidal y hemorragias en los ganglios linfáticos mesentéricos. El higado también ha sido identificado en ratas como órgano afectado por la toxicidad. Las toxicidades se caracterizaron por un aumento en el peso del hígado en correlación con una hipertrofia hepatocelular, que tuvo lugar en ausencia de enzimas hepáticas elevadas o signos microscópicos de citotoxicidad hepatocelular y cuya relevancia en el hombre es desconocida. De la comparación entre las exposiciones en especies diferentes se desprende que las exposiciones que no produjeron efectos adversos en los estudios de toxicidad a 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg (teniendo en cuenta el ABC del Bosutinib libre en las respectiva

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 Bosutinit Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

En un estudio realizado sobre la transferencia a través de la placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se evaluó la exposición fetal a la radioactividad vinculada al Bosutinib durante el embarazo. En otro estudio, Bosutinib se administró por vía oral a ratas gestantes durante el periodo de organogénesis a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg/día. Este estudio no expuso a las ratas gestantes con suficiente Bosutinib para determinar por completo los resultados advei

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejos con dosis toxicas en las madres, se observaron anomalías fetales (fusión del esternón, y 2 fetos presentaron diversas anomalías viscerales), así como una ligera reducción del peso corporal de los fetos. La exposición a la dosis más alta probada en conejas (10 mg/kg) que no provoco efectos adversos en los fetos fue 0,9 veces y 0,7 veces la exposición en los seres humanos resultantes de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg (tenio cuenta el ABC desligado del Bosutinib libre en las respectivas especies).

Luego una única administración nor vía oral (10 mg/kg) de Rosutinih radiomarcado con [140] a ratas Sprague-Dawley lactantes La radioactividad fue excretadar ápidamente en la cleche materna, incluso en 0,5 horas tras la administración. La concentración de la radioactividad en la leche fue hasta 8 veces más alta que en el plasma. Es por ello que en el plasma de los cachorros lactantes aparecieron concentraciones apreciables de radioactividad

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

Se ha demostrado que Bosutinib tiene capacidad para absorber luz en las franias UV-B v UV-A del espectro v que se difunde dentro la piel y de la úvea de las ratas gigmentadas. Sin embargo, Bosutinib no mostro potencial fototóxic para la piel pia de la vivea de las ratas gigmentadas. Sin embargo, Bosutinib no mostro potencial fototóxic para la piel pia para los ojos en ratas gigmentadas expuestas a Bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones a Bosutinib hasta 3 y 2 veces la exposición es humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg respectiv C_{miv} de la fracción libre en las respectivas especies).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

LMC Ph+ en FC. FA o FB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo iendada de **Regitrat**® es de 500 mg una vez al día.

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

Aiustes de dosis

Según criterio médico y respuesta hematológica la dosis de Regitratº podría aumentarse con incrementos de 100 mg y hasta un máximo de 600 mg. En el estudio clínico de fase 1/2 en nacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo se permitieron

aumentos de la dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes que no mostraron una respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas o una respuesta citogenética completa transcurridas 12 semanas y que no tuvieran acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el producto en investigación de grado 3 o superior. Sin embargo, en el estudio de fase 3 en pacientes con LIMC en FC recientemente diagnosticada tratados con 400 mg de Bosutinib se permitieron aumentos de la dosis en incrementos de 100 mg hasta un máximo de 600 mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostro transcritos de BCR-ABL ≤ 10% en el mes 3, no tuvo una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del

aumento, y todas las toxicidades no hematológicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1.

En el estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo que comenzaron el tratamiento con < 500 mg. 93 (93/558: 16.7%) pacientes tuvieron aumentos de la dosis hasta 600 mg al día.

The el estudio de fase 3 en pacientes con LMC en FC recien 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.

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

Ajustes de dosis en función de las reacciones adv

Reacciones adversas no hematológicas

Si aparece toxicidad no hematológica moderada o grave, dinicamente significativa, debe interrumpirse el tratamiento con Bosutinib, y una vez resuelta la toxicidad se puede reanudar el tratamiento a una dosis reducida en 100 mg una vez al día. Si resulta adecuado desde el punto de vista clínico, puede plantearse ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis previa a la reducción de la dosis una vez al día (ver Advertencias y precauciones). Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes i embargo, no se ha establecido la eficacia.

Transaminasas hepáticas elevadas: si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con Bosutinib hasta que se recupere una concentración ≤ 2.5 veces el LSN, tras lo que puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día. Si la recuperación tarda más de 4 semanas debe considerarse el cese del tratamiento con Bosutinib. Si aparecen elevaciones de las transaminasas \geq 3 veces el LSN junto con incrementos de la bilirrubina > 2 veces el LSN y en la fosfatasa alcalina < 2 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con Bosutinib (ver Advertencias y precaucio

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

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

Reactiones adversas hema mienda reducir la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia grave o persistente, tal y como se describe en la Tabla 1

RAN a < 1.0 x 10 9 /l v/o No tratar con Bosutinib hasta que el RAN > 1.0 x 10 9 /l v las plaquetas > 50 x 10 9 /l. Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con

> sutinib a **l**a misma dosis que antes Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reducir la dosis en 100 mo

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

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

Pohlaciones 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.

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_c] 30 a 50 ml/min, calculado según la formula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de Rosutinih es de 300 mg al día con alimentos (ver Advertencias y Precauciones y

En pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{tr} <30 ml/min, calculado según la formula 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. IMC Ph+ en EC FA o FR con resistencia o intolerancia al tratar

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Cr_{CL} 30 a 50 ml/min, calculado según la formula Cockroft-Gault), la dosis comendada de Bosutinib es de 400 mg al día (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas). En pacientes con insuficiencia renal grave (Cr_o <30 ml/min, calculado según la formula Cockroft- Gault), la dosis recomendada de

Bosutinib es de 300 mg al día (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Se puede considerar un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o a 400 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave en los casos en los que no se havan experimentado reacciones adversas graves

o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes (por ejemplo, infarto de miocardio

reciente, insufficiencia cardiaca congestiva o angina inestable).

En el caso de los pacientes con trastornos cardiacos importantes debe procederse con precaución (ver Advertencias y precauciones).

Trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo En los estudios clínicos, se excluyó a los pacientes con trastomo gastrointestinal reciente o en curso clínicamente significativo (por ejemplo, vómitos y/o diarrea graves). En el caso de los pacientes con trastomo gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente

ignificativo, debe procederse con precaución (ver Advertencias y precauciones). Pohlación nediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bosutinib en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de dato:

Forma de administración Regitrat® debe tomarse por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver Proniedades farmacocinéticas)

Si el paciente olvida tomar una dosis durante más de 12 horas, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECALICIONES

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 pacie experimentaron un aumento de transaminasas de cualquier grado, >80% de dichos pacientes experimentaron el prim dentro de los 3 primeros meses)

Los pacientes en tratamiento con Bosutinib deben hacerse pruebas de la función henática antes del inicio del tratamiento y mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, y según indicación clínica. Los pacientes con aumento de las transaminasas han de manejarse mediante interrupción temporal del tratamiento con Bosutinib

(considerando que tras recuperación a Grado 1 o al nivel basal puede hacerse una reducción de la dosis), o mediante suspensión

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 maneiados adecuadamente (ver posología y forma de administración y Reacciones Adversas).

Diarrea y vómitos

El tratamiento con Bosutinib se asocia con diarrea y vómitos, por lo que pacientes con alteraciones gastrointestinales clínicamente significativas recientes o en curso deberían utilizar este medicamento con precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, ya que pacientes de estas características fueron excluidos de los ensayos clínicos. A los pacientes con diarrea y vómitos se les debe proporcionar el tratamiento habitual, que incluye un medicamento antidiarreico o antiemético y/o la reposición de líquidos. además, estos efectos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con Bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de Bosutinib (ver posología y Modo de administración y Reacciones Adversas). El agente antiemético, domperidona, tiene el potencial de prolongar el intervalo QT (QTc) y de inducir arritmias - "torsade de pointes"; por ello, debe evitarse coadministrar domperidona. Solo debe usarse en caso de que el resto de los medicamentos no pontar y por cui crista de de la resulten eficaces. En situaciones de este tipo es obligatorio realizar una evaluación individuali y debe vigilarse la posible aparición de una prolongación del intervalo QTc en los pacientes.

El tratamiento con Bosutinib se asocia con mielosupresion, 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 mielosupresion debe o puede controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con Bosutinib. educiendo la dosis o con la retirada definitiva de Bosutinib (ver Posología y forma de administración y Reacciones Adversas).

El tratamiento con Bosutinib puede asociarse a una retención de líquidos, incluvendo derrame pericárdico, derrame pleural. edema pulmonar y/o edema periférico. Los pacientes se deben monitorizar y controlar utilizando el tratamiento habitual. además, estos efectos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con Bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de Bosutinib (ver Posología y forma de administración y Reacciones Adversas).

e 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 diagnosticas que se consideren adecuadas para excluir pancreatitis (ve

Bosutinib puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o protozoarias Potencial proarritmico

Se ha observado prolongación de la repolarización cardiaca ventricular (intervalo QTc) según la lectura automática realizada por el electrocardiógrafo, sin arritmia concomitante. Bosutinib debe administrarse con precaución a los pacientes con anteced o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que tengan una cardiopatía no controlada o significativa incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del OTc (por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTE (Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La presencia de hipomagnesemia puede potenciar este efecto. Resulta aconsejable realizar una monitorización para ver si aparece algún efecto en el QTC, y se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) basal antes de iniciar el tratamiento con Bosutinib, y cuando este clínicamente indicado. Antes de administrar Bosutinib se debe corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia, y se han de

Insuficiencia renal

El tratamiento con Bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con Bosutinib en ensayos clínicos. En pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con 400 mg, la mediana de disminución de la TFGe en relación con el valor basal fue de 4,9 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, 9,2 ml/min/1,73 m² a incusion de utiliminato de la Friede Caracterio de la Car ml/min/1,73 m² hasta los 5 años de seguimiento para pacientes en tratamiento. Los pacientes con LCM tratada previamente y

en fase avanzada tratados con 500, mostraron una mediana de disminución de TFGe de 5,3 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, de 7,6 ml/min/1.73 m² a los 12 meses y de hasta 10.9 ml/min/1.73 m² en un periodo de hasta 4 años de tratamiento. Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y supervisarla minuciosamente durante el tratamiento on 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 medicamento

minimum consecute a l'actività conventiona de aniguiceisma (cent, inoqueacoures de nos receptores de na aniguiceisma y medicamientos antiniflamatorios no esteroideos (AINEs).

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

o graveniente acecuaio. De recumiento usos en pademes con insuincenza relata inoderada o grave (ver postrogia y forma de administración y Propiedades farmacoinéticas). 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

los datos clínicos son muy limitados (n=3) para pacientes con LMC e insuficiencia renal moderada que reciben una dosis umentada de 600 mg de Bosutinih

cciones cutáneas graves Bosutinib puede provocar reacciones cutáneas graves, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica toxica. El tratamiento con Bosutinib se debe interrumpir de forma permanente en los pacientes que experimenten una reacción

Síndrome de lisis tumoral Debido a la nosible anarición del síndrome de lisis tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la desbidratación clínicamente

gnificativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar el tratam Adversas).

trasplante de hinado o a un desenlace mortal

Reactivación del virus de la henatitis R 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

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 (incluvendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un esultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten trat con Bosutinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver Reacciones Adversas). Inhihidares del citacrama P-450 (CVP)34

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de Bosutinib (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda seleccionar, si es posible, un medicamento concomitante alternativo cuvo potencial de inhibición del CYP3A sea nulo o mínimo. Si durante el tratamiento con Bosutinib resulta necesario administrar un inhibidor potente o moderado del CYP3/ hay que plantearse interrumpir el tratamiento con Bosutinib reducir la dosis de Bosutinib.

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría una lisminución de la concentración plasmática de Bosutinib (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Efecto de los alimentos

Debe evitarse el consumo de productos que contengan pomelo, incluyendo el jugo de pomelo, así como de otros alimentos con un efecto conocido de inhibición del CYP3A (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ffectos de otros medicamentos sobre Rosutinih

Inductores 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 avir, saquinavir, boceprevir, telaprevir o productos con pomelo, incluido el zumo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de Bosutinib. Si se utilizan inhibidores débiles del CYP3A de forma concomitante con Bosutinib, debe procederse con precaución.

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

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

. En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, a quienes se administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A) junto con una dossi única de 100 mg de Bosutinib en ayunas, ketoconazol multiplico por 5,2 la $C_{\rm min}$ de Bosutinib, y por 8,6 el ABC de Bosutinib en plasma, en comparación con la administración de Bosutinib sin ningún otro

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 aumento 1,5 veces la C_{mix} de Bosutinib y 2,0 veces el ABC de Bosutinib en el plasma, en comparación con la administración de Bosutinib solo. Inductores del CYP3A

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inductores potentes del CYP3A (entre otros, carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (entre otros, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina), va 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_{me} y ABC en plasma) se redujo en un 14% y un 6% spectivamente, respecto a los valores de Bosutinib 500 mg administrado sin ningún otro medicamento. hibidores 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 avunas, la Conse v el оча, ис возвании (что и тву јинца сып чатва визъв рот и в отат се напѕоргаго (ю mg) en 24 sujetos sanos en ayunas, l ABC de Bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de Bosutinib (400 mg) adn sin ningún otro medicamento.

Ffectos de Rosutinih sobre atros medicamentos

En un estudio con 27 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 500 mg de Bosutinib con una dosis única de 150 mg de mesilato de etexilato de dabigatran (un sustrato de la Pglicoproteina [P-gp]) después de recibir alimentos, Bosutinib no aumento la Coso ni el ABC de dabigatrán en el plasma, en comparación con la administración de mesilato de etexilato de dabigatran solo. Los resultados del estudio indican que Bosutinib no presenta efectos inhibitorios clínicamente imp 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 Bosutinilo 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 baio 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 (DATP, por sus siglas en inglés)1B1, al OATP1B3, al transportador de aniones orgánicos (DAT, 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 antiarritmicos 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 antiarritmicos tales como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, u otros medicamentos que puedan conducir a una prolongación del intervalo QT, tales como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona haloperidol, metadona y moxifloxacino (ver Advertencias y precauciones).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Muieres en edad fértil

A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazada: durante el tratamiento con Bosutinib. Además, se debe advertir a estas pacientes que los vómitos o la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales ya que impiden que se absorban en su totalidad. Los datos relativos al uso de Bosutinib en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado

toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda utilizar Bosutinib durante el embarazo. ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se utiliza Bosutinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Bosutinib, se la debe advertir del posible riesgo para el feto Lactancia Se desconoce si Rosutinih v sus metabolitos se excretan en la leche materna. En un estudio con Rosutinih radiomarcado [14C] en

ratas, se demostró que había excreción de radioactividad derivada del Bosutinib en la leche materna (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo potencial en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máguinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del nerfil de seguridad

In total de 1272 pacientes con leucemia recibieron al menos una dosis de Bosutinib como agente único. La mediana de la duración del tratamiento fue de 13,8 meses (intervalo: de 0,03 a 123,3 meses). Dichos pacientes tenían LMC en fase crónica recién diagnosticada, o bien LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. De dichos pacientes, 268 (dosis inicial de 400 mg) y 248 (dosis inicial de 500 mg) procedian de 2 estudios de fase 3 realizado en pacientes con LMC no tratados previamente, 570 y 63 pacientes procedían de 2 estudios de fase 1/2 realizados en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente y 123 pacientes procedían de un estudio de fase 4 realizado en pacientes con l MC tratados previamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14.1 meses (intervalo: de 0.3 a 24.7 meses), de 61,6 meses (intervalo: de 0,03 a 99,6 meses), de 11,1 meses (intervalo: de 0,03 a 123,3 meses), de 30,2 meses (intervalo de 0.3 a 85.6 meses) y de 5.7 meses (intervalo: de 0.07 a 17.8 meses), respectivamente. Los análisis de seguridad incluyeron datos de un estudio de extensión en curso.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1240 (97,5%) pacientes. Las reacciones adve notificadas más frecuentemente en ≥ 20% de los pacientes fueron diarrea (78,1%), nauseas (40,8%), trombocitopenia (34,9%), dolor abdominal (34,0%), vómitos (33,0%), erupción cutánea (31,5%), anemia (25,6%), pirexia (21,8%) fatiga (21,4%) y elevación de la concentración de ALT (25,0%). Se notifico al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 1814 (63,9%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en ≥ 5% de los pacientes fueron trombocitopenia (20,3%), anemia (10.2%), neutropenia (10.5%), elevación de la concentración de ALT (12.7%), diarrea (9.6%), erupción (5.0%), elevación le la concentración de lipasas (8,2%) y elevación de la concentración de la AST (5,8%).

abla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con Bosutinib (Tabla 2. Representan una evaluación de los datos de las reacciones adversas procedentes de 1272 pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada, con LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores o con LLA Ph+ y que habían recibido al menos una dosis de Bosutinib como agente único.

Estas reacciones adversas se presentan conforme al sistema de clasificación por órganos y frecuencia

Las categorias de frecuencias se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/100$, frecuentes ($\geq 1/100$, a < 1/100, poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a < 1/100), raras ($\geq 1/10000$ a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuentes ($\geq 1/10000$), raras (< 1/10000), muy raras (< 1/10000), frecuentia 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

nfecciones e infestaciones	Infection delinear constructs for delile infection delines and a
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio (incluida infección del tracto respiratorio
	inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio
Frecuentes	superior, infección viral del tracto respiratorio superior), nasofaringitis. Neumonía (incluida neumonía atípica), gripe, bronquitis.
	nas y no especificadas (incl quistes y pólipos)
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral**
Trastornos de la sangre y de	
Muy frecuentes	Trombocitopenia (incluido recuento de plaquetas disminuido), neutropenia
•	(incluido recuento de neutrófilos disminuido), anemia (incluida hemoglobina
	disminuida
Frecuentes	Leucopenia (induido recuento de glóbulos blancos disminuido)
Poco frecuentes	Neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmu	
Poco frecuentes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo Muy frecuentes	y de la nutrición Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación, hiperpotasemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nerv	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, disgeusia
Trastornos del oído y del lab	
Frecuentes	Acufenos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Derrame pericárdico, intervalo QTc del electrocardiograma prolongado
	(incluido el síndrome de QTc largo)
Poco frecuentes	Pericarditis
Trastornos vasculares	W
Frecuentes	Hipertensión (incluida tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica
Tractornoc voc-!t! :	aumentada, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, tor Muv frecuentes	Disnea, tos
Muy rrecuentes Frecuentes	Derrame pleural
Poco frecuentes	Hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar aqudo
Trastornos gastrointestinale	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido malestar abdominal,
,	dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen,
	dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal)
Frecuentes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia
	gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal
	inferior, hemorragia rectal)
Poco frecuentes	Pancreatitis (incluida pancreatitis aguda)
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis, hepatitis toxica, trastorno hepático),
	función hepática anormal (incluida prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas),
	prueda de función nepatica aumentada, transaminasas aumentadas), bilirrubina en sangre elevada (incluida hiperbilirrubinemia),
	gamma-glutamiltransferasa elevada
Poco frecuentes	Lesión hepática (incluida lesión hepática inducida por el medicamento)
Trastornos de la piel y del te	
Muy frecuentes	Erupción (incluida erupción generalizada, erupción macular, erupción
•	maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa)
Frecuentes	Urticaria, acné, prurito
Poco frecuentes	Erupción exfoliativa, erupción medicamentosa
Raras	Eritema multiforme
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson**, necrólisis epidérmica tóxica**
Trastornos musculoesquelé	
Muy frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	fill and a fill and but to
Frecuentes	Fallo renal agudo, fallo renal, insuficiencia renal
	aciones en el lugar de administración
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, edema (incluido edema facial, edema localizado, edema
	periférico), fatiga (incluido malestar general)
Frecuentes Exploraciones complementa	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor
Exploraciones complementa	
Muy frecuentes Frecuentes	Lipasa elevada (induida hiperlipasemia) Creatinina elevada en sangre, amilasa elevada, creatina-fosfoquinasa en

^{*} Reacción adversa identificada tras la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 297 (23%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 3 pacientes se les suspendió Bosutinib a causa de la anemia. De estos pacientes, 174 (58%) experimentaron toxicidad de grado 1 o 2 como toxicidad máxima, en 96 (32%) pacientes fue de grado 3, y en 27 (9%) pacientes fue de grado 4. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 2633 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo

De los 197 (15%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 15 pacientes se les suspendió Bosutinib a causa de la neutropenia. Sesenta y tres (32%) pacientes experimentaron acontecimientos de grado 1 o 2, como toxicidad máxima. La neutropenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 90 (46%) pacientes, y fue de grado 4 en 44 (22%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 59 días (intervalo comprendido entre 27 y 505 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 v 913 días).

De los 445 (35%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de trombocitopenia, a 41 (9%) pacientes se les suspendió el tratamiento con Bosutinib a causa de la trombocitopenia.

Ciento ochenta y seis (42%) pacientes experimentaron acontecimientos de Grado 1 o 2, como toxicidad máxima. La termbocitopenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 161 (36%) pacientes, y fue de grado 4 en 98 (22%) pacientes. En los pacientes con acontecimientos adversos de trombocitopenia, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1762 días). *Trastornos hepatobiliares*

En los pacientes con notificaciones por reacciones adversas de elevaciones de ALT o de AST (todos los grados), la mediana del tiempo observado hasta la aparición de estos trastomos fue de 29 días, con un intervalo comprendido entre 1 y 2465 días hasta la aparición de la elevación de la ALT y la AST. La mediana de la duración por acontecimiento fue de 18 días (intervalo comprendido entre 1 y 775 días) y de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 803) para la ALT y la AST, respectivamente.

A lo largo de todo el programa de desarrollo se produjo, sin causas alternativas, una elevación simultanea 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 (\leq 0,1%) de los sujetos tratados con Bosutinib. Esta observación tuvo lugar en un estudio de Bosutinib en combinación con letrozol en una paciente con cáncer de mama metastásico.

Reactivación del virus de la henatitis B

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

De los 994 (78%) pacientes que experimentaron diarrea, 965 tuvieron acontecimientos diarreicos relacionados con el medicamento y a 10 se les retiro el tratamiento con Bosutinib a causa de ese acontecimiento. Se administraron medicamentos concomitantes para tratar la diarrea en 662 (66%) pacientes. La diarrea fue de grado 1 o 2 como toxicidad máxima en el 88% de los pacientes y de grado 3 en el 12% de los pacientes; 1 paciente (<1%) sufrió un acontecimiento de grado 4. En los pacientes con diarrea, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2415 días) y la

nediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendo comprendo entre 1 y 2513 días).

De los 994 pacientes con diarrea, a 180 (18%) pacientes se les interrumpió el tratamiento, y a 170 (94%) de ellos se les volvió a instaurar el tratamiento con Bosutinib. De los pacientes a quienes se les rienstauro el tratamiento, 167 (98%) no presentaron más acontecimientos diarreicos o no se les suspendió Bosutinib a causa de acontecimientos diarreicos posteriore

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247. Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

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

INFORMACION ADICIONAL

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

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilacia/Notificar.asp o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234".

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

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

• Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto baio una receta médica.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico, acerca de su enfermedad o tratamiento.
 Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

¿Qué es Regitrat® y para qué se utiliza?
 ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Regitrat®?

3. ¿Cómo tomar Regitrat®?

4. Posibles efectos adversos 5. ¿Cómo debo conservar Regitrat®?

6. Contenido del envase e información adiciona

1. ¿Qué es Regitrat" y para qué se utiliza?
Regitrat" contiene el principio activo Bosutinib. Se utiliza para tratar a pacientes adultos que padezcan un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no eran adecuados. La LMC Ph+ es un cáncer de la sangre que hace que el organismo producza una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos. Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa **Regitrat**º o del motivo por el que se le ha recetado este medicamento, consulte a

su médico

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

2. ¿que necesta auce antes de empezar a toma negatar :
 No debe toma Regitara*si:
 Si es alérgico a Bosutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (Ver Composición).

 Si su médico le ha dicho que tiene el hígado deteriorado y que no funciona normalmente Qué debo informar a mi médico antes de utilizar Regitrat

Antes de utilizar Regitrat® dígale a su médico si:

Antes ou unium negranta vigue o sa menoros.

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 deberá realizarle análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento con Bosutinib y durante los 3 primeros meses de tratamiento con Bosutinib, o según indicación dínica.

- Si tiene diarrea y vómitos. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas: aumento de la cantidad de

deposiciones al día, aumento de la cantidad de episodios de vómitos, sangre en el vómito, en las heces o en la orina, o aparición de heces negras ("alquitranadas"). Consulte a su médico si el tratamiento para los vómitos puede dar lugar a un mayor riesgo de arritmias cardiacas. En especial, consulte a su médico si desea usar algún medicamento que contenga domperidona para el tratamiento de las náuseas v/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 cardiacas peligrosas.

- Si sufre problemas hemorrágicos. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como hemorragias anormales o cardenales sin haber tenido ninguna lesión.

 Si sufre una infección. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como fiebre, problemas con la orina como sensación de quemazón al orinar, tos de nueva aparición o dolor de garganta de nueva aparición.

• Si tiene retención de líquidos. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de retención de líquidos durante el tratamiento con Bosutinib, tales como hinchazón de los tobillos, pies o piernas: dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos (todos ellos pueden ser signos de retención de líquidos en los pulr

· Si sufre problemas cardiacos. Informe a su médico si tiene alguna alteración cardiaca, tales como arritmias o una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT". Estos problemas son siempre importantes, pero aún más si sufre diarrea frecuente o prolongada como se ha indicado anteriormente. Si se desmaya (pierde la conciencia) o experimenta latidos cardiacos irregulares durante el tratamiento con Bosutinib, 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 nodría tener en este momento una infección nor el virus de la henatitis R. Esto se debe a que Rosutinih 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 sintomas: 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. ei., la boca y los labios).

- Si nota cualquiera de estos sintomas: 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 Regitrato, usted puede ser más sensible al sol o a los ravos UV. Es importante que cubra las zonas

les expuestas a la luz solar y que utilice protector solar con un alto factor de protección solar (FPS

Rosutinih no está recomendado nara menores de 18 años de edad. Este medicamento no ha sido estudiado en niños ni

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

Los siguientes principios activos pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos con Bosutinib:

- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos. Claritromicina, telitromicina, eritromicina y ciprofloxacina, utilizados para tratar infecciones bacteriana.

Nefazodona, utilizado para tratar la depresión.

- Niehfardii, Ildizaem y verapamilo, utilizados para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta.
- Ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir y darunavir, utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.

Boceprevir y telaprevir, utilizados para tratar la hepatitis C.
 Aprepitant, utilizado para evitar y controlar las náuseas y los vómitos

Imatinib, utilizado para tratar un tipo de leucemia.

Crizotinib, usado para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer no microcítico de pulmón.
 Los siguientes principios activos pueden reducir la eficacia de Bosutinib:

· Rifampicina, utilizado para tratar la tuberculosis.

Fenitoina y carbamacepina, utilizados para tratar la epilepsia.
 Bosentano, utilizado para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta (hipertensi - 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

Debe evitar el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Bosutinib. Si está utilizando alguno de ellos, informe a su médico. Es posible que su médico le cambie las dosis de dichos medicamentos, le cambie la dosis de Bosutinib o le haga utiliza 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 Rosutinih 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 in con Bosutinib.

Toma de Rosutinih con alimentos y hebidas

No tome Bosutinib con pomelo ni con jugo de pomelo, ya que podría aumentar el riesgo de efectos adversos Embarazo y lactancia

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

durante el tratamiento con Bosutinib, va que podría dañar al bebé Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareo, tiene visión borrosa o siente una fatiga inusual, no conduzca ni utilice máquinas hasta que esos efectos adversos hayan desaparecido. Bosutinib contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 ma) por comprimido de 100 ma. 400 ma

o 500 mg, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. ¿Cómo tomar Regitrat®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. **Regitrat**º sólo le será recetado por un médico que tenga experier ncia con los medicam para tratar la leucemia.

¿Cuánto se debe tomar?

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

La dosis recomendada de **Regitrat**º es 500 mg una vez al día para pacientes cuyos medicamentos anteriores para tratar LMC no han sido efectivos o no son adecuados.

En caso de problemas renales moderados o graves, su médico reducirá la dosis en 100 mg una vez al día para problemas renales tartado de protectina transactionado o grates, o un transcribato en construir o que protectina transactina se transactina en moderados y en 100 may adicionales una vez al día para problemas renales graves. Es posible que su médico ajuste la dosis utilizando los comprimidos de 100 mg, en función de su estado de salud, de acuerdo a la respuesta al tratamiento y/o a los efectos adversos que pueda experimentar. Tome el/los comprimido/s por la mañana, junto con alimentos. Traque el/los comprimido/s Si olvidó tomar Regitrat

Si han pasado menos de 12 horas, tome la dosis recomendada. Si han pasado más de 12 horas, tome su siguiente dosis a la hora habitual, al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si interrumpe el tratamiento con Regitrat®

No deje de tomar **Regitrat**® a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento de la manera indicada por

su médico o cree que ya no lo necesita, consulte inmediatamente con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este Si toma más Regitrat® del que debe

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de **Regitrat**[®] o una dosis más alta de la que necesita, acuda inmediatamente a un médico. Si es posible, muestre al médico el envase o el prospecto. Es posible que necesite atención médica. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel · (011) 4962-6666/2247

- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. - Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

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

4. Posibles efectos adversos

estreñimiento, náuseas o vómitos.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Debe consultar inmediatamente con su médico si sufre cualquier efecto adverso grave (ver también la sección 2 ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosutinib?):

Trastornos sanguíneos. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: hemorragias, fiebre o

cardenales frecuentes (es posible que tenga un trastorno de la sangre o del sistema linfático).

Trastornos hepáticos. Informe immediatamente 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,

Problemas cardiacos. Informe a su médico si tiene una alteración cardiaca, tales como una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT", o si se desmaya (pierde la conciencia) o tiene una frecuencia cardiaca 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 510304-00

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. ei., la boca

y los labios). Los efectos adversos que pueden aparecer con Bosutinib son: Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

Reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos)

Diarrea, vómitos, dolor de estómago, náuseas.

Fiebre, hinchazón de las manos, pies o cara, fatiga, debilidad.

 Infección del aparato respiratorio Nasofaringitis

Alteración de las pruebas de función sanguínea por si Bosutinib está afectando al hígado y/o al páncreas

Disminución del apetito.

 Dolor articular dolor de espalda Erupción cutánea, con picor en la piel y/o generalizada.

Dificultad para respirar
 Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes).

Disminución en el recuento de glóbulos blancos (leucopenia)

 Irritación del estómago (gastritis), sangrado en el estómago o el intestino.
 Dolor en el pecho, dolor. Lesiones tóxicas en el hígado, función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático

 Infección pulmonar (neumonía), gripe, bronquitis.
 Disminución en la frecuencia cardiaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones. Aumento de la presión arterial.

• Elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación)

Dolor muscular.
 Sensación de inestabilidad (mareo), alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Insuficiencia renal aguda- falla renal, deterioro renal. - líquido en los pulmones (derrame pleural).

Líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
 Pitidos en los oídos (acúfenos).

Picores, urticaria (habones), acné.

Reacción de fotosensibilidad (sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz).
 Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Disminución en el recuento de glóbulos blancos (leucopenia)

Irritación del estómago (gastritis), sangrado en el estómago o el intestino.

Dolor en el pecho, dolor.
 Lesiones tóxicas en el hígado, función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático.

Infección pulmonar (neumonía), gripe, bronquitis.

 Disminución en la frecuencia cardiaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones Aumento de la presión arterial.

• Elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).

Dolor muscular.
 Sensación de inestabilidad (mareo), alteración del sentido del gusto (disgeusia).

· Insuficiencia renal aguda- falla renal, deterioro renal. Líquido en los pulmones (derrame pleural).
 Líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Pitidos en los oídos (acúfenos).

Pirores urticaria (hahones) acné

Rocción de fotosensibilidad (sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz).
 Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

 Trastornos graves de la piel (eritema multiforme, sindrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que se debe a una reacción alérgica, erupción exfoliativa (descamación)
 Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos

adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farm laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532 Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de

5. ¿Cómo debo conservar Regitrat®? Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

6. Contenido del envase e información adicional Composición de Regitrat

 El principio activo es Bosutinib Cada comprimido recubierto de Regitratº 100 mg contiene: 100 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 103,41 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (Cl 77492), alcohol polivinilico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de Regitratº 400 mg contiene: 400 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 413.65 ma). Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilipirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesica alcohol polivinilipir, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, colorante amarillo de óxido de hierro (Cl 77492).

Cada comprimido recubierto de **Regitrat**º 500 mg contiene: 500 mg de Bosutinib (como Bosutinib Monohidrato 517,06 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, poloxamero 188, estearato de magnesic colorante rojo de óxido de hierro (Cl 77491), alcohol polivinilico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Presentaciones de Regitrat°
Regitrat° 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos Regitrat® 400 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Regitrat® 500 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes. "Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 59.457.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos № 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Fecha de última revisión: Agosto/2023

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes

