

LUNKAL
BOSUTINIB 100 mg, 400 mg y 500 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de LUNKAL® 100 mg contiene:
Bosutinib (como monohidrato)* 100,00 mg
Celulosa microcristalina 26,37 mg
Croscarmelosa sódica 5,80 mg
Poloxamero 188 4,35 mg
Povidona K 90 2,90 mg
Estearato de magnesio 2,17 mg
Alcohol polivinílico 1,74 mg
Colorante Dióxido de titanio (Ci 77891) 1,09 mg
Polietilenglicol 4000 0,87 mg
Talco 0,65 mg
*Equivalentes a 103,41 mg de Bosutinib monohidrato.

Cada comprimido recubierto de LUNKAL® 400 mg contiene:
Bosutinib (como monohidrato)* 400,00 mg
Celulosa microcristalina 105,47 mg
Croscarmelosa sódica 23,20 mg
Poloxamero 188 17,40 mg
Povidona K 90 11,60 mg
Estearato de magnesio 8,68 mg
Alcohol polivinílico 6,96 mg
Colorante Dióxido de titanio (Ci77891) 3,64 mg
Polietilenglicol 4000 3,51 mg
Talco 2,58 mg
Colorante Amarillo tartrazina laca aluminica (Ci19140:1) 0,35 mg
Óxido de hierro amarillo (Ci 77492) 0,35 mg
*Equivalentes a 413,65 mg de Bosutinib monohidrato.

Cada comprimido recubierto de LUNKAL® 500 mg contiene:
Bosutinib (como monohidrato)* 500,00 mg
Celulosa microcristalina 131,85 mg
Croscarmelosa sódica 29,00 mg
Poloxamero 188 21,75 mg
Povidona K 90 14,50 mg
Estearato de magnesio 10,85 mg
Alcohol polivinílico 8,70 mg
Colorante Dióxido de titanio (Ci 77891) 5,28 mg
Polietilenglicol 4000 4,39 mg
Talco 3,22 mg
Carmin de cochinilla, laca aluminica (Ci75470) 0,16 mg
*Equivalentes a 517,05 mg de Bosutinib monohidrato.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

LUNKAL® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
•Leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC pH+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada.
•LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (TKI(s), por sus siglas en ingles) y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

En estudios in vitro, Bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de LLA Ph+ y de células de LMC primitivas primarias, obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de BCR ABL resistentes a Imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento con Bosutinib redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (nude mice) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes a Imatinib. Además, Bosutinib inhibe los receptores de tirosin-quinasa c-Fms, EphA y los receptores B, las quinasas de la familia Trk, las quinasas de la familia Axl, las quinasas de la familia Tec, algunos miembros de la familia ErbB, la tirosin-quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 protein-quinasas dependientes de la calmodulina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de Bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34 %. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (tmax) de 6 horas. Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de AUC y de Cmax, a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg. La ingesta de alimentos multiplicó por 1,8 la Cmax de Bosutinib y por 1,7 el AUC de Bosutinib, en relación a la administración en ayunas. En pacientes con LMC en estado estacionario, la Cmax (media geométrica, coeficiente de variación [CV] %) fue de 145 (14) ng/mL y el AUC0-∞ (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 Cmax fue de 200 (6) ng/mL y el AUC0-∞ fue de 3.640 (12) ng•h/mL. La solubilidad de Bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico.

Distribución

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 120 mg de Bosutinib a sujetos sanos, Bosutinib tuvo un volumen medio (% coeficiente de variación [CV]) de distribución de 2.331 (32) litros, hecho que sugiere que Bosutinib se distribuye de manera muy amplia por los tejidos extravasculares.

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

Biotransformación

De los estudios publicados, realizados in vitro e in vivo se desprende que, en los seres humanos, Bosutinib (compuesto original) sufre una metabolización predominantemente hepática. Se observó que, tras la administración de una dosis única o de varias dosis de Bosutinib (400 o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales fueron Bosutinib oxidesclorado (M2) y Bosutinib N-desmetilado (M5), y como metabolito circulante secundario, apareció N-óxido de Bosutinib (M6). La exposición sistémica al metabolito N-desmetilado se cifró en un 25% respecto del compuesto inalterado, mientras que la del metabolito oxidesclorado fue un 19% respecto del compuesto inalterado. Los 3 metabolitos mostraron una actividad inferior o igual al 5% de la de Bosutinib en un estudio de proliferación independiente de anclaje en fibroblastos transformados con Src. En heces, los principales compuestos relacionados con el medicamento fueron Bosutinib y Bosutinib N-desmetilado. De los estudios realizados in vitro con microsomas hepáticos humanos, se desprende que la principal isoenzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de Bosutinib es CYP3A4, y en los estudios de interacción de medicamentos se ha observado que Ketoconazol y Rifampicina tuvieron un marcado efecto sobre la farmacocinética de Bosutinib. No se observó metabolismo de Bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A5.

Eliminación

En sujetos sanos a los que se les administró una dosis única intravenosa de 120 mg de Bosutinib, la semivida de eliminación media (% CV) fue de 35,5 (24) horas, y el aclaramiento medio (% CV) fue de 61,9 (26) L/h. En un estudio de balance de masas con Bosutinib oral, en nueve días se recuperó una media del 94,6% de la dosis total; la vía de excreción principal fueron las heces (91,3%), y en la orina se recuperó un 3,29% de la dosis. Un setenta y cinco por ciento de la dosis fue recuperado en un plazo de 96 horas. La excreción en la orina de Bosutinib inalterado fue baja con aproximadamente un 1% de la dosis tanto en los sujetos sanos como en quienes tenían tumores sólidos malignos avanzados.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se evaluó una dosis de 200 mg de Bosutinib administrada junto con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con insuficiencia hepática (de clases A, B y C de Child-Pugh) y en 9 sujetos sanos. En las clases A, B y C de Child-Pugh, la Cmax de Bosutinib en plasma se multiplicó por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el AUC de Bosutinib en plasma se multiplicó por 2,3; 2 y 1,9 veces, respectivamente. La t1/2 de Bosutinib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos.

Insuficiencia renal

En un estudio publicado 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 ClCr (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) de < 30 mL/min (insuficiencia renal grave), 30 ≤ ClCr ≤ 50 mL/min (insuficiencia renal moderada) o 50 < ClCr ≤ 80 mL/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del AUC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima Cmax aumentó un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a Bosutinib no aumentó en sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de eliminación de Bosutinib en sujetos con insuficiencia renal fue similar a la de los sujetos sanos.

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

Edad, sexo y raza

No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. De los análisis de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph+ o con tumores sólidos malignos y en sujetos sanos, se desprende que la edad, el sexo o el peso corporal no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico. Los análisis farmacocinéticos poblacionales revelaron que los asiáticos tenían un aclaramiento reducido en un 18% que corresponde a un aumento de aproximadamente el 25% en la exposición a Bosutinib (AUC).

Población pediátrica

Aun no se ha estudiado Bosutinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Farmacología de seguridad

Bosutinib no ejerció efecto alguno sobre la función respiratoria. En un estudio referido al sistema nervioso central (SNC) efectuado con ratas tratadas con Bosutinib, éstas mostraron una disminución del diámetro pupilar y alteraciones de la marcha. No se determinó un nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente al diámetro pupilar, pero el NOEL correspondiente a las alteraciones de la marcha ocurrió a exposiciones de, aproximadamente, 11 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 8 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la Cmax de la fracción libre en las respectivas especies). De la actividad in vitro de Bosutinib que se observó en estudios realizados acerca de hERG (conducción nerviosa) parece desprenderse que Bosutinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (QTc). En un estudio de Bosutinib por vía oral en perros, Bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, ni arritmias

auriculares o ventriculares anómalas, ni prolongación de PR, QRS o QTc del ECG a exposiciones de hasta 3 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 2 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la Cmax de la fracción libre en las respectivas especies). Si que se observó un aumento retrasado de la frecuencia cardíaca. En un estudio por vía intravenosa en perros, se observaron aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca, disminuciones de la presión arterial y una prolongación mínima del QTc (< 10 mseg) a exposiciones comprendidas aproximadamente entre 6 y 20 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y entre 4 y 15 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la Cmax de la fracción libre en las respectivas especies). No fue posible llegar a conclusiones sobre la relación que podía existir entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento.

Toxicidad a dosis repetidas

Se llevaron a cabo estudios sobre toxicidad a dosis repetidas, de hasta 6 meses de duración en ratas y de hasta 9 meses de duración en perros, de los que se desprende que el principal sistema afectado por la toxicidad de Bosutinib es el aparato digestivo. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios en las heces, que se asociaron a una disminución de la ingesta de alimentos, así como pérdida de peso corporal que, en ocasiones, condujo a la muerte o a la eutanasia.

Histopatológicamente se observó dilatación de la luz intestinal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragias, erosión y edema del tracto intestinal, así como eritrocitosis sinusoidal y hemorragias en los ganglios linfáticos mesentéricos. El hígado también ha sido identificado en ratas como órgano afectado por la toxicidad. Las toxicidades se caracterizaron por un aumento en el peso del hígado en correlación con una hipertrofia hepatocelular, que tuvo lugar en ausencia de enzimas hepáticas elevadas o signos microscópicos de citotoxicidad hepatocelular, y cuya relevancia en el hombre es desconocida. De la comparación entre las exposiciones en especies diferentes se desprende que las exposiciones que no produjeron acontecimientos adversos en los estudios de toxicidad a 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg (teniendo en cuenta el AUC de Bosutinib libre en las respectivas especies).

Genotoxicidad

En los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos in vitro y en sistemas mamíferos in vitro e in vivo, con y sin activación metabólica, no se hallaron evidencias de potencial mutagénico de Bosutinib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

En un estudio realizado sobre la transferencia a través de la placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se evaluó la exposición fetal a la radioactividad vinculada al Bosutinib durante el embarazo. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, con dosis ≥ 30 mg/kg/día hubo una reducción en el número de crías nacidas, y con dosis de 70 mg/kg/día se produjo un aumento de la incidencia de la pérdida total de la camada y una reducción en el crecimiento de las crías tras el nacimiento. La dosis a la que no se observó ningún efecto adverso sobre el desarrollo (10 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 1,3 veces y 1,0 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y de 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta el AUC de Bosutinib libre en las respectivas especies). En un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejos con dosis tóxicas en las madres, se observaron anomalías fetales (fusión del esternón, y 2 fetos presentaron diversas anomalías viscerales), así como una ligera reducción del peso corporal de los fetos. La exposición a la dosis más alta probada en conejas (10 mg/kg/día) que no provocó efectos adversos en los fetos fue 0,9 veces y 0,7 veces la exposición en los seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o de 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta el AUC de Bosutinib libre en las respectivas especies).

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

Carcinogenicidad

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

Fototoxicidad

Se ha demostrado que Bosutinib tiene capacidad para absorber luz en las franjas UV-B y UV-A del espectro y que se difunde dentro la piel y de la úvea de las ratas pigmentadas. Sin embargo, Bosutinib no mostró potencial fototóxico para la piel ni para los ojos en ratas pigmentadas expuestas a Bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones a Bosutinib hasta 3 y 2 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg, respectivamente (teniendo en cuenta la Cmax de la fracción libre en las respectivas especies).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

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

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

Ajuste de dosis en función de las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

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

Transaminasas hepáticas elevadas: Si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con 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 ≥ 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 persistencia, tal y como se describe en la Tabla 1.

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

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

* RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] 30 a 50 mL/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 300 mg al día con alimentos.

En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min, calculado según la fórmula Cockcroft Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 200 mg al día con alimentos.

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

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30 a 50 mL/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 400 mg al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de Bosutinib es de 300 mg al día.

Se puede considerar un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o a 400 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave en los casos en los que no se hayan experimentado reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

LUNKAL® se debe tomar por vía oral una vez al día junto con alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis durante más de 12 horas, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección PRESENTACIONES.

Insuficiencia hepática.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Alteraciones de la función hepática

El tratamiento con Bosutinib se asocia con aumentos en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]).

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

Los pacientes con aumento de las transaminasas han de manejarse mediante interrupción temporal del tratamiento con Bosutinib (considerando que tras recuperación a Grado 1 o al nivel basal puede hacerse una reducción de la dosis), o mediante suspensión definitiva de Bosutinib. Los aumentos de transaminasas, especialmente si tienen lugar con incrementos concomitantes de bilirrubina, pueden constituir una señal temprana de lesión hepática inducida por el medicamento, por lo que estos pacientes han de ser manejados adecuadamente.

Mielosupresión

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

Retención de líquidos

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

Lipasa sérica

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

Infecciones

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

Potencial proarrítmico

Se ha observado prolongación de la repolarización cardiaca ventricular (intervalo QTc) según la lectura automática realizada por el electrocardiógrafo, sin arritmia concomitante. Bosutinib debe administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que tengan una cardiopatía no controlada o significativa incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, 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.

Raza asiática

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

Reacciones cutáneas graves

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Fotosensibilidad

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

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de Bosutinib.

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

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

Inductores del CYP3A

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría una disminución de la concentración plasmática de Bosutinib.

Efecto de los alimentos

Debe evitarse el consumo de productos que contengan pomelo, incluyendo el zumo de pomelo, así como de otros alimentos con un efecto conocido de inhibición del CYP3A.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 100 mg, 400 mg o 500 mg. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente "exento de sodio".

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Bosutinib

Inhibidores del CYP3A4

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inhibidores potentes del CYP3A (entre otros, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromicina, Telitromicina, Nefazodona, Mibefradilo, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir o productos con pomelo, incluido el zumo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre otros, Fluconazol, Ciprofloxacino, Eritromicina, Diltiazem, Verapamilo, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Crizotinib o Imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de Bosutinib.

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

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

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

En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, a quienes se administraron 5 dosis diarias de 400 mg de Ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A) junto con una dosis única de 100 mg de Bosutinib en ayunas, Ketoconazol multiplicó por 5,2 la C_{max} de Bosutinib, y por 8,6 el AUC de Bosutinib en plasma, en comparación con la administración de Bosutinib sin ningún otro medicamento.

En un estudio con 20 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 125 mg de Aprepitant (un inhibidor moderado del CYP3A) junto con una dosis única de 500 mg de Bosutinib después de recibir alimentos, el Aprepitant aumentó 1,5 veces la C_{max} de Bosutinib y 2,0 veces el AUC de Bosutinib en el plasma, en comparación con la administración de Bosutinib solo.

Inductores del CYP3A4

Debe evitarse el uso concomitante de Bosutinib con inductores potentes del CYP3A (entre otros, Carbamacepina, Fenitoína, Rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (entre otros, Bosentan, Efavirenz, Etravirina, Modafinilo o Nalclilina), ya que se produciría una disminución de la concentración plasmática de Bosutinib.

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

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

Tras la administración concomitante de una dosis única de Bosutinib con 6 dosis diarias de 600 mg de Rifampicina en 24 sujetos sanos que habían recibido alimentos, la exposición al Bosutinib (C_{max} y AUC en plasma) se redujo en un 14% y un 6% respectivamente, respecto a los valores de Bosutinib 500 mg administrado sin ningún otro medicamento.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Debe procederse con precaución en caso de que Bosutinib se administre de forma concomitante con IBP. Siempre que sea posible, debe considerarse el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBP, distanciando los momentos de administración de Bosutinib y de los

antiácidos (es decir, toma de Bosutinib por la mañana y de los antiácidos por la noche). Bosutinib muestra solubilidad acuosa *in vitro* dependiente de pH. En un estudio que se llevó a cabo cuando se administró una dosis única, por vía oral, de Bosutinib (400 mg) junto con varias dosis por vía oral de Lansoprazol (60 mg) en 24 sujetos sanos en ayunas, la C_{max} y el AUC de Bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de Bosutinib (400 mg) administrado sin ningún otro medicamento.

Efectos de Bosutinib sobre otros medicamentos

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

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

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

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

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT, incluidos los pacientes que tomen medicamentos antiarrítmicos tales como Amiodarona, Disopiramida, Procainamida, Quinidina y Sotalol, u otros medicamentos que puedan conducir a una prolongación del intervalo QT, tales como Cloroquina, Halofantrina, Clarithromicina, Domperidona, Haloperidol, Metadona y Moxifloxacino.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Bosutinib y durante al menos 1 mes después de la última dosis y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Bosutinib. Además, se debe advertir a estas pacientes que los vómitos o la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales ya que impiden que se absorban en su totalidad.

Embarazo

Los datos relativos al uso de Bosutinib en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Bosutinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se utiliza Bosutinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Bosutinib, se la debe advertir del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En un estudio con Bosutinib radiomarcado [14C] en ratas, se demostró que había excreción de radioactividad derivada de Bosutinib en la leche materna. No se puede excluir el riesgo potencial en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Bosutinib.

Fertilidad

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1.349 (98,3%) pacientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron diarrea (80,4%), náuseas (41,5%), dolor abdominal (35,6%), trombocitopenia (34,4%), vómitos (33,7%), erupción cutánea (32,8%), ALT elevada (28,0%), anemia (27,2%), parestia (23,4%), AST elevada (22,5%), fatiga (32,0%) y cefalea (20,3%). Se notificó al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 943 (68,7%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (19,7%), ALT aumentada (14,6%), neutropenia (10,6%), diarrea (10,6%), anemia (10,3%), lipasa elevada (10,1%), AST elevada (6,7%) y erupción cutánea (5,0%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES"

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández" División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIONES

LUNKAL® 100 mg: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos de color blanco.
LUNKAL® 400 mg: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos de color amarillo.
LUNKAL® 500 mg: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos de color rosa.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.
TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 60.313
Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK),
Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Última revisión: Septiembre 2023.



VARIFARMA