



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Bosutinib tabletas
Fecha de CDS que reemplaza: 08 de junio de 2020
Fecha Efectiva: 14 de febrero de 2022;
25 de enero de 2023;
14 de mayo de 2024
CDS versión: 18.0; 19.0; 21.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif® (bosutinib) 100 mg tabletas.
Bosulif® (bosutinib) 500 mg tabletas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tabletas de bosutinib de 100 mg: cada tableta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 100 mg de bosutinib.

Tabletas de bosutinib de 500 mg: cada tableta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 500 mg de bosutinib.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Tableta.

Concentración de 100 mg: Tableta recubierta de color amarillo con la inscripción “Pfizer” en un lado y “100” en el lado opuesto.

Concentración de 500 mg: Tableta recubierta de color rojo con la inscripción “Pfizer” en un lado y “500” en el lado opuesto.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

El bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2. Posología y método de administración

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos.

Los pacientes deben tomar la dosis de bosutinib aproximadamente a la misma hora todos los días.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Escalonamiento de la dosis

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC Ph+, se permitió el escalonamiento de la dosis por incrementos de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día en pacientes que no obtuvieron una respuesta hematológica, citogenética o molecular y que no tuvieron reacciones adversas de Grado 3 o mayores a la dosis de inicio recomendada.

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas

Ajustes en la dosis en función de reacciones adversas no hematológicas

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (consulte la Sección 4.4).

Diarrea: Para diarrea de grado 3/4^a, (incremento ≥ 7 evacuaciones/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 (consulte la Sección 4.4).

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.

^a Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (versión 3)

Ajustes en la dosis en función de reacciones adversas hematológicas

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 1).

Tabla 1. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia

| | |
|---|---|
| ANC ^a <1,0 × 10 ⁹ /L o Plaquetas <50 × 10 ⁹ /L | Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥50 × 10 ⁹ /L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg adicionales tras la recuperación y reanude el tratamiento. Se han utilizado dosis menores a 300 mg/día en pacientes, sin embargo, no se ha establecido la eficacia. |
|---|---|

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años.

Administración en pacientes con deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg al día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C, respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg al día (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Administración a pacientes con deterioro renal

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es de 400 mg al día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL<30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es de 300 mg al día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El aumento de manera escalonada a una dosis de 500 mg al día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (consulte la Sección 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de administración

Anormalidades de la función hepática

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]).

En estudios clínicos en pacientes con LMC o leucemias Ph+, las elevaciones de transaminasas ocurrieron por lo general al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos de bosutinib en pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 2/1711 (0,1%) pacientes sin causas alternativas (consulte las Secciones 4.2, Ajustes en la dosis en función de reacciones adversas no hematológicas, y 4.8).

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Diarrea/vómitos

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con eventos de diarrea y vémitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante el tratamiento de cuidado estándar, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Mielosupresión

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma completo cada semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con la retención de líquidos, que incluye derrame pericardial y pleural y edema pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante el tratamiento de cuidado estándar. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Lipasa sérica

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

Infecciones

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

Potencial proarrítmico

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

miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del QTc (por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTc). La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede potenciar este efecto.

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

Deterioro hepático

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial) (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

Toxicidad cardiovascular

Bosutinib puede causar toxicidad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca y eventos isquémicos cardíacos. Los eventos de insuficiencia cardíaca ocurrieron con más frecuencia en pacientes tratados previamente que en pacientes con LMC recientemente diagnosticada y fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada o con factores de riesgo, incluyendo antecedentes médicos previos de insuficiencia cardíaca. Los eventos isquémicos cardíacos ocurrieron tanto en pacientes tratados previamente como en pacientes con LMC recientemente diagnosticada y fueron más comunes en pacientes con factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de diabetes, índice de masa corporal superior a 30, hipertensión y trastornos vasculares.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca e isquemia cardíaca y tratarlos según esté clínicamente indicado. La toxicidad cardiovascular también puede manejarse interrumpiendo, reduciendo y/o descontinuando la dosis de bosutinib.

Disfunción renal

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

El tratamiento con bosutinib puede resultar en una disminución en la función renal clínicamente significativa en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución en la TFGe a lo largo del tiempo en pacientes tratados con bosutinib en estudios clínicos. Los pacientes con LMC tratados con 500 mg que no habían recibido tratamiento anteriormente mostraron una mediana de la disminución de la TFGe de 9,2 mL/min/1,73 m² en un año, 12,0 mL/min/1,73 m² a los 5 años y 16,6 mL/min/1,73 m² a los 10 años para los pacientes en tratamiento. En pacientes tratados anteriormente con fase crónica (FC) y LMC de etapa avanzada tratados con 500 mg, la mediana de la disminución de la TFGe fue de 7,6 mL/min/1,73 m² en un año, 12,3 mL/min/1,73 m² a los 5

años y 15,9 mL/min/1,73 m² a los 10 años para los pacientes en tratamiento. En los pacientes tratados con 500 mg con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más inhibidores de tirosina quinasa (TKI(s) por sus siglas en inglés), la mediana de la disminución de la TFG_e desde el periodo inicial fue de 9,2 mL/min/1,73 m² en un año y 14,5 mL/min/1,73 m² a los 4 años para los pacientes en tratamiento.

Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

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 de la hepatitis B

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosina quinasa de región de clúster de punto de ruptura-Abelson (BCR-ABL). Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante que llevaron a trasplante de hígado o a un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que resulten positivos para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser estrechamente vigilados por signos y síntomas de infección activa por HBV durante la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

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

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados (consulte la Sección 4.5).

Inductores de CYP3A

La exposición al bosutinib disminuye cuando se administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados (consulte la Sección 4.5).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre el bosutinib

Inhibidores de CYP3A

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados de la toronja imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Cuando sea posible, se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial o con un potencial mínimo de inhibición de enzimas.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis

única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP; los tiempos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la $C_{\text{máx}}$ ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínicamente.

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib en el metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib en el metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Los estudios *in vitro* indican que bosutinib tiene un bajo potencial de inhibir la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés, sistémicamente), polipéptido transportador de aniones orgánico (OATP, por sus siglas en inglés) OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) OAT1, OAT3 y transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) OCT2 en concentraciones relevantes clínicamente, pero puede tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto intestinal y OCT1.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT, incluidos los pacientes que tomen medicamentos antiarrítmicos tales como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, u otros medicamentos que puedan conducir a una prolongación del intervalo QT, tales como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Según hallazgos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

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.

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.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día, disminuciones en las implantaciones y en los embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces,

respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0,4 y 0,2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Embarazo

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Existen datos limitados de mujeres embarazadas que utilizan bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas a exposiciones de hasta 10 mg/kg/día equivalentes a 1,6 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 1,2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (basada en el ABC no unida en las respectivas especies). En un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas, hubo un número reducido de crías nacidas a ≥ 30 mg/kg/día, una mayor incidencia de pérdida total de camada y un menor crecimiento de crías después del nacimiento ocurrido a 70 mg/kg/día. La dosis a la que no se observaron efectos adversos en el desarrollo (10 mg/kg/día) dio lugar a exposiciones equivalentes a 1,3 y 1,0 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basada en el ABC no unido en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la dosis tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternebras fusionadas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg/día) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 0,7 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 500 mg (basada en el ABC no unida en las respectivas especies).

Lactancia

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes.

Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [^{14}C] a ratas Sprague-Dawley en periodo de lactancia, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la

leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de bosutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aquellos pacientes que consuman bosutinib que presenten mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un efecto potencial en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria de manera segura deben abstenerse de realizar estas actividades mientras estas reacciones adversas persistan.

4.8. Reacciones adversas

Perfil de seguridad

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib

En el estudio clínico de fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia al tratamiento anterior. La población de seguridad (que recibió al menos 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ en FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de intensidad de la dosis fue de 436 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ en FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 TKIs incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib, cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses, y cuya mediana de intensidad de la dosis fue de 427 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ en FA, LMC en FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia al menos al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 4 meses; la mediana de intensidad de la dosis fue de 453 mg/día.

Después de un mínimo de 120 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\geq 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82,1%), náuseas (47,4%), trombocitopenia (41,4%), vómitos (39,6%), dolor abdominal (39,1%), erupción (34,7%), fatiga (33,7%), anemia (31,8%), pirexia (28,6%) y dolor de cabeza (20,7%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, la mediana del tiempo de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosutinib fue de 3 (rango 1-268). Con base en las reacciones adversas reportadas, la mediana de tiempo de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 36 y 42 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 21 días y 21 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, 3 pacientes (0,5%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

LMC Ph+ tratada previamente con 1 o más TKI(s)

En un estudio clínico de fase 4 no aleatorizado, abierto, de un solo grupo, un total de 163 pacientes con LMC Ph+ en FC, FA y FB previamente tratados con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) recibieron al menos una dosis de 500 mg de bosutinib como agente único. La mediana de duración de la terapia fue de 37,8 meses (rango: 0,2-50,1 meses); la mediana de intensidad de la dosis fue de 308,8 mg/día.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas para ≥20% de los pacientes fueron diarrea (89,0% de los pacientes), fatiga (47,9%), dolor abdominal (44,8%), náusea (43,0%), vómito (33,7%), dolor de cabeza (28,8%), aumento de ALT (27,0%), disnea (23,9%), artralgia (22,7%), erupción (22,7%), edema (20,9%), y aumento de AST (20,2%). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 reportadas para ≥5% de los pacientes fueron diarrea (16,6 %), aumento de ALT (14,7 %), aumento de la lipasa (8,6%), trombocitopenia (8,0%), derrame pleural (7,4%), dolor abdominal (5,5%) y erupción (5,5%).

La mediana de tiempo para la aparición de diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue de 9 días. La mediana de tiempo observada para la aparición ya sea de elevaciones de ALT o AST (todos los grados) fue de 50 y 55 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 24 y 23 días, respectivamente.

Hubo 1 paciente que experimentó un intervalo QT corregido con el método de Fridericia (QTcF) mayor de 500 ms.

Resumen tabulado de reacciones adversas (Tabla 2)

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes dentro de los estudios clínicos de bosutinib. Los estudios representan una evaluación de los datos de eventos adversos de 1621 pacientes que recibieron al menos 1 dosis única de bosutinib con diagnóstico de LMC en FC recientemente diagnosticada, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, otras leucemias Ph+ y tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan por clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas al medicamento

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas al medicamento |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Neumonía (que incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrotizante, neumonía estreptocócica), Infección de las vías respiratorias (que incluye infección en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias inferiores, infección viral en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias, infección viral en tracto respiratorio), Influenza (que incluye influenza, influenza H1N1), Bronquitis, Nasofaringitis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia (que incluye anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos), Neutropenia febril, Neutropenia (incluyendo neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos), Granulocitopenia, Leucopenia (que incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos), Trombocitopenia (que incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia) |
| Trastornos del sistema inmunológico | Choque anafiláctico, Hipersensibilidad al medicamento |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Hipercalemia (que incluye aumento del potasio sanguíneo, hipercalemia), Hipofosfatemia (que incluye fósforo sanguíneo disminuido, hipofosfatemia), Deshidratación, Disminución del apetito |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza, Mareos, Disgeusia |
| Trastornos del oído y del canal auditivo | Tinnitus |
| Trastornos cardíacos | Derrame pericárdico, Pericarditis, Insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico, síndrome cardiorenal, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia ventricular izquierda), Eventos isquémicos cardíacos (que incluye síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, angina inestable, arteriosclerosis de la arteria coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, aumento de troponina) |
| Trastornos vasculares | Hipertensión* (que incluye presión arterial aumentada, presión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Insuficiencia respiratoria, Edema pulmonar agudo (que incluye edema pulmonar agudo, edema pulmonar), |

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas al medicamento

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas al medicamento |
|--|---|
| | Hipertensión pulmonar (que incluye hipertensión arterial pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar), Disnea, Derrame pleural, Enfermedad pulmonar intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | Hemorragia gastrointestinal (que incluye hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intestinal, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia del tracto gastrointestinal superior), Pancreatitis aguda (que incluye pancreatitis, pancreatitis aguda), Diarrea, Vómito, Dolor abdominal (que incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), Náusea, Gastritis |
| Trastornos hepatobiliares | Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno hepático), Lesión hepática (que incluye lesión hepática inducida por medicamentos, lesión hepatocelular, lesión hepática), Función hepática anormal (que incluye aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de la prueba de función hepática, aumento de las transaminasas) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Síndrome de Stevens-Johnson*, Eritema multiforme, Erupción exfoliativa, Erupción medicamentosa, Urticaria, Prurito, Acné, Erupción (que incluye erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción papular, erupción macular) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, Dolor de espalda, Mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Lesión renal aguda, Insuficiencia renal, Deterioro renal |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Fatiga (que incluye malestar, astenia, fatiga), Pirexia, Edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico, edema generalizado, edema periorbital, edema de párpado, hinchazón periorbital, hinchazón periférica, hinchazón, hinchazón del párpado), Dolor torácico (que incluye molestias y dolor en el pecho), Dolor |
| Investigaciones | Aumento de la lipasa (que incluye hiperlipasemia, aumento de la lipasa), Aumento de ALT (que incluye aumento de ALT, ALT anormal), Aumento de AST, Aumento de creatinina en sangre, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (que incluye prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome del |

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas al medicamento

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas al medicamento |
|--------------------------------------|---|
| | intervalo QT largo, taquicardia ventricular), Aumento de la amilasa (que incluye aumento de la amilasa, hiperamilasemia), Aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre, Aumento de GGT, Aumento de bilirrubina en la sangre (que incluye aumento de bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina en sangre, Aumento de bilirrubina no conjugada en sangre, hiperbilirrubinemia) |

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma glutamiltransferasa.

*RAM identificada posterior a la comercialización.

Nota: Los términos preferidos mostrados entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más precisa.

Tabla 3 - Reacciones adversas al medicamento (10% o mayor) representadas para cada indicación para la Población de Seguridad del estudio de fase 1/2 en pacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa (Estudio B1871006)

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido | FC2L (N=284) | | FC3L (N=119) | | ADV (N=167) | |
|--|------------------|------------|------------------|-----------|------------------|------------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Cualquier evento adverso | 283 (99,6) | 200 (70,4) | 119 (100,0) | 75 (63,0) | 164 (98,2) | 129 (77,2) |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | 165 (58,1) | 109 (38,4) | 61 (51,3) | 37 (31,1) | 111 (66,5) | 97 (58,1) |
| Trombocitopenia | 118 (41,5) | 72 (25,4) | 45 (37,8) | 31 (26,1) | 73 (43,7) | 64 (38,3) |
| Anemia | 88 (31,0) | 40 (14,1) | 28 (23,5) | 8 (6,7) | 65 (38,9) | 43 (25,7) |
| Neutropenia | 46 (16,2) | 28 (9,9) | 25 (21,0) | 19 (16,0) | 36 (21,6) | 33 (19,8) |
| Leucopenia | 37 (13,0) | 15 (5,3) | 5 (4,2) | 1 (0,8) | 25 (15,0) | 20 (12,0) |
| Trastornos gastrointestinales | 261 (91,9) | 44 (15,5) | 110 (92,4) | 14 (11,8) | 145 (86,8) | 25 (15,0) |
| Diarrea | 245 (86,3) | 28 (9,9) | 99 (83,2) | 11 (9,2) | 124 (74,3) | 7 (4,2) |
| Náusea | 132 (46,5) | 5 (1,8) | 58 (48,7) | 1 (0,8) | 80 (47,9) | 3 (1,8) |
| Dolor abdominal | 130 (45,8) | 7 (2,5) | 43 (36,1) | 1 (0,8) | 50 (29,9) | 10 (6,0) |
| Vómito | 107 (37,7) | 11 (3,9) | 47 (39,5) | 1 (0,8) | 72 (43,1) | 6 (3,6) |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración | 177 (62,3) | 23 (8,1) | 59 (49,6) | 2 (1,7) | 105 (62,9) | 22 (13,2) |
| Fatiga | 108 (38,0) | 12 (4,2) | 35 (29,4) | 2 (1,7) | 49 (29,3) | 9 (5,4) |
| Pirexia | 80 (28,2) | 3 (1,1) | 19 (16,0) | 0 | 64 (38,3) | 5 (3,0) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido | FC2L (N=284) | | FC3L (N=119) | | ADV (N=167) | |
|--|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Edema | 56 (19,7) | 3 (1,1) | 22 (18,5) | 0 | 33 (19,8) | 2 (1,2) |
| Dolor en el pecho | 25 (8,8) | 5 (1,8) | 7 (5,9) | 0 | 19 (11,4) | 2 (1,2) |
| Infeciones e infestaciones | 114 (40,1) | 22 (7,7) | 39 (32,8) | 3 (2,5) | 52 (31,1) | 20 (12,0) |
| Infección en vías respiratorias | 45 (15,8) | 1 (0,4) | 18 (15,1) | 1 (0,8) | 15 (9,0) | 0 |
| Nasofaringitis | 40 (14,1) | 0 | 14 (11,8) | 0 | 9 (5,4) | 0 |
| Influenza | 33 (11,6) | 3 (1,1) | 13 (10,9) | 1 (0,8) | 6 (3,6) | 0 |
| Neumonía | 28 (9,9) | 17 (6,0) | 5 (4,2) | 0 | 30 (18,0) | 20 (12,0) |
| Investigaciones | 117 (41,2) | 54 (19,0) | 38 (31,9) | 14 (11,8) | 42 (25,1) | 18 (10,8) |
| Aumento de alanina aminotransferasa | 67 (23,6) | 24 (8,5) | 19 (16,0) | 8 (6,7) | 17 (10,2) | 7 (4,2) |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | 59 (20,8) | 11 (3,9) | 10 (8,4) | 3 (2,5) | 17 (10,2) | 5 (3,0) |
| Aumento de creatinina en sangre | 36 (12,7) | 2 (0,7) | 16 (13,4) | 0 | 10 (6,0) | 1 (0,6) |
| Aumento de lipasa | 30 (10,6) | 21 (7,4) | 9 (7,6) | 7 (5,9) | 9 (5,4) | 4 (2,4) |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | 66 (23,2) | 12 (4,2) | 25 (21,0) | 2 (1,7) | 42 (25,1) | 8 (4,8) |
| Disminución de apetito | 42 (14,8) | 2 (0,7) | 15 (12,6) | 1 (0,8) | 21 (12,6) | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 92 (32,4) | 4 (1,4) | 38 (31,9) | 4 (3,4) | 43 (25,7) | 5 (3,0) |
| Artralgia | 60 (21,1) | 4 (1,4) | 25 (21,0) | 2 (1,7) | 28 (16,8) | 1 (0,6) |
| Dolor de espalda | 43 (15,1) | 1 (0,4) | 15 (12,6) | 3 (2,5) | 16 (9,6) | 3 (1,8) |
| Trastornos del sistema nervioso | 72 (25,4) | 0 | 40 (33,6) | 4 (3,4) | 52 (31,1) | 8 (4,8) |
| Dolor de cabeza | 54 (19,0) | 0 | 32 (26,9) | 4 (3,4) | 32 (19,2) | 7 (4,2) |
| Mareos | 26 (9,2) | 0 | 18 (15,1) | 0 | 22 (13,2) | 1 (0,6) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | 97 (34,2) | 18 (6,3) | 39 (32,8) | 9 (7,6) | 64 (38,3) | 18 (10,8) |
| Tos | 70 (24,6) | 0 | 26 (21,8) | 0 | 33 (19,8) | 0 |
| Disnea | 37 (13,0) | 7 (2,5) | 14 (11,8) | 3 (2,5) | 32 (19,2) | 9 (5,4) |
| Derrame pleural | 36 (12,7) | 11 (3,9) | 22 (18,5) | 7 (5,9) | 17 (10,2) | 7 (4,2) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 129 (45,4) | 30 (10,6) | 45 (37,8) | 7 (5,9) | 62 (37,1) | 9 (5,4) |
| Erupción | 109 (38,4) | 26 (9,2) | 36 (30,3) | 5 (4,2) | 53 (31,7) | 8 (4,8) |
| Prurito | 29 (10,2) | 2 (0,7) | 20 (16,8) | 1 (0,8) | 10 (6,0) | 0 |
| Trastornos vasculares | 33 (11,6) | 10 (3,5) | 11 (9,2) | 2 (1,7) | 13 (7,8) | 5 (3,0) |
| Hipertensión | 33 (11,6) | 10 (3,5) | 11 (9,2) | 2 (1,7) | 13 (7,8) | 5 (3,0) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido | FC2L (N=284) | | FC3L (N=119) | | ADV (N=167) | |
|---|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Abreviaturas: FC2L = fase crónica en segunda línea; FC3L = fase crónica en tercera línea; ADV = avanzada. | | | | | | |
| Fecha de corte de datos: B1871006 - 02OCT2015. B1871040 - 02SEP2020 (se excluyeron todos los sujetos de China) | | | | | | |
| Nota: La clasificación de los eventos adversos está basada en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 23.1). | | | | | | |
| El 10% del corte está basado en cualquier cohorte, en la columna "Todos los grados" | | | | | | |
| a. El total del número de sujetos en un nivel más alto no es necesariamente la suma de aquellos en los niveles más bajos, ya que un sujeto puede reportar dos o más eventos adversos diferentes en la categoría de un nivel más alto. | | | | | | |
| SOC para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. | | | | | | |
| PFIZER CONFIDENCIAL Fuente de los datos: ADAE. Nombre del reporte: ae4t_adr_commonality_derived_smpc_10_1006.htm. Fecha de creación del conjunto de datos reportados: 10FEB2021. Fecha de generación de la tabla: 16DIC2021 (11:40). | | | | | | |

Tabla 4 - Reacciones adversas al medicamento (10% o mayor) en pacientes con LMC Ph+ tratada previamente con 1 o más TKI(s) (Estudio B1871039)

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido | AP (N=4) | | Ph- (N=3) | | Total (N=163) | |
|--|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|------------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Cualquier evento adverso | 4 (100,0) | 1 (25,0) | 3 (100,0) | 2 (66,7) | 162 (99,4) | 114 (69,9) |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | 1 (25,0) | 0 | 2 (66,7) | 2 (66,7) | 42 (25,8) | 23 (14,1) |
| Anemia | 0 | 0 | 2 (66,7) | 2 (66,7) | 29 (17,8) | 8 (4,9) |
| Trombocitopenia | 1 (25,0) | 0 | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 19 (11,7) | 13 (8,0) |
| Trastornos gastrointestinales | 4 (100,0) | 0 | 2 (66,7) | 0 | 152 (93,3) | 39 (23,9) |
| Diarrea | 4 (100,0) | 0 | 2 (66,7) | 0 | 145 (89,0) | 27 (16,6) |
| Dolor abdominal | 2 (50,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 73 (44,8) | 9 (5,5) |
| Náusea | 1 (25,0) | 0 | 0 | 0 | 70 (42,9) | 4 (2,5) |
| Vómito | 0 | 0 | 1 (33,3) | 0 | 55 (33,7) | 7 (4,3) |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración | 2 (50,0) | 0 | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 100 (61,3) | 16 (9,8) |
| Fatiga | 2 (50,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 78 (47,9) | 7 (4,3) |
| Edema | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 (20,9) | 1 (0,6) |
| Pirexia | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 (19,6) | 5 (3,1) |
| Infecciones e infestaciones | 0 | 0 | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 59 (36,2) | 6 (3,7) |
| Nasofaringitis | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 (16,0) | 0 |
| Investigaciones | 1 (25,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 77 (47,2) | 42 (25,8) |
| Aumento de alanina aminotransferasa | 0 | 0 | 0 | 0 | 44 (27,0) | 24 (14,7) |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 (20,2) | 7 (4,3) |
| Aumento de creatinina en sangre | 1 (25,0) | 0 | 0 | 0 | 27 (16,6) | 2 (1,2) |
| Aumento de lipasa | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 (15,3) | 14 (8,6) |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | 2 (50,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 31 (19,0) | 3 (1,8) |
| Disminución de apetito | 1 (25,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 23 (14,1) | 2 (1,2) |

| Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido | AP (N=4) | | Ph- (N=3) | | Total (N=163) | |
|--|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 0 | 0 | 1 (33,3) | 0 | 66 (40,5) | 7 (4,3) |
| Artralgia | 0 | 0 | 1 (33,3) | 0 | 37 (22,7) | 1 (0,6) |
| Dolor de espalda | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 (17,8) | 4 (2,5) |
| Mialgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 (14,1) | 3 (1,8) |
| Trastornos del sistema nervioso | 2 (50,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 63 (38,7) | 1 (0,6) |
| Dolor de cabeza | 2 (50,0) | 0 | 0 | 0 | 47 (28,8) | 1 (0,6) |
| Mareos | 0 | 0 | 1 (33,3) | 0 | 27 (16,6) | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | 1 (25,0) | 0 | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 68 (41,7) | 19 (11,7) |
| Disnea | 0 | 0 | 1 (33,3) | 0 | 39 (23,9) | 6 (3,7) |
| Tos | 1 (25,0) | 0 | 1 (33,3) | 0 | 31 (19,0) | 1 (0,6) |
| Derrame pleural | 0 | 0 | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 31 (19,0) | 12 (7,4) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 0 | 0 | 0 | 0 | 50 (30,7) | 11 (6,7) |
| Erupción | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 (22,7) | 9 (5,5) |
| Prurito | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (11,0) | 2 (1,2) |

Abreviaturas: FA = fase acelerada; Ph- = cromosoma Filadelfia negativo

Fecha de corte de los datos: 23NOV2020.

Nota: El 10% del corte está basado en la columna “Todos los grados”.

Nota: La clasificación de los eventos adversos está basada en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 23.1).

a. El total del número de sujetos en un nivel más alto no es necesariamente la suma de aquellos en los niveles más bajos, ya que un sujeto puede reportar dos o más eventos adversos diferentes en la categoría de un nivel más alto. SOC para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA.

PFIZER CONFIDENCIAL Fuente de los datos: ADAE. Nombre del reporte:

ae4t_adr_common_derived_smpe_10_1039. Fecha de creación del conjunto de datos reportados: 10FEB2021.

Fecha de generación de la tabla: 16DIC2021 (11:29).

4.9. Sobredosis

La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de eventos adversos graves asociados con las sobredosis. A los pacientes que hayan tomado una sobredosis de bosutinib se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Bosutinib pertenece a una clase farmacológica de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la aparición de LMC.

Los estudios de modelado indican que el bosutinib se une al dominio de quinasa de BCR-ABL. Bosutinib también es un inhibidor de la familia Src de quinasas que incluye Src, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe mínimamente al receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y al c-Kit.

En estudios *in vitro*, Bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares de LMC establecidas, líneas celulares de LLA Ph+ y células de LMC primitivas primarias derivadas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de las 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 (sin pelo), e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes a imatinib. Bosutinib también inhibe los receptores de las tirosinas quinasas 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 tirosina quinasa no receptora Csk, las quinasas serina/treonina de la familia Ste20 y 2 proteínas quinasas dependientes de la calmodulina.

Prolongación de QT

Se evaluó el efecto de la administración de bosutinib 500 mg en el intervalo QT corregido (QTc) en un estudio aleatorizado, de dosis única, doble ciego (con respecto a bosutinib), cruzado, controlado con placebo y moxifloxacina abierto en 60 sujetos sanos.

Los datos de este estudio indican que el bosutinib no prolonga el intervalo QT en sujetos sanos con la dosis recomendada de 500 mg al día con alimentos y bajo condiciones que den origen a concentraciones plasmáticas supraterapéuticas. Tras la administración de una dosis única oral de bosutinib 500 mg (dosis terapéutica) y bosutinib 500 mg con ketoconazol 400 mg (para lograr concentraciones supraterapéuticas de bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95% alrededor del cambio medio en el intervalo QTc fue menor de 10 ms en todos los puntos temporales posteriores a la dosis. El cambio medio máximo (IC unilateral del 95%) en el intervalo QTc (del periodo inicial y ajustado de control) fue de 2,56 (0,54; 4,57) ms para el grupo de bosutinib y de 4,48 (2,14; 6,82) ms para el grupo de bosutinib más ketoconazol. No hubo una prolongación en el intervalo QT > 450 ms o un aumento con respecto al valor inicial para el intervalo QTc > 30 ms, ni en el grupo con bosutinib ni en el grupo con bosutinib más ketoconazol.

En un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático, se observó una frecuencia creciente de prolongación del intervalo QTc >450 ms, a medida que la función hepática disminuía. En el estudio clínico de fase 1/2 realizado en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente con bosutinib 500 mg, se observó en 9 (1,6%) de 570 pacientes un aumento de QTcF >60 ms respecto al periodo inicial. En el estudio clínico de fase 4 en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más TKI(s) tratados con bosutinib 500 mg (N=163), no hubo pacientes con un aumento de QTcF > 60 ms con respecto al periodo inicial. No se puede descartar que bosutinib tenga potencial proarrítmico.

Estudios clínicos

Estudio clínico de fase 1/2 en *LMC Ph+* en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al Imatinib

Se realizó un estudio de un solo grupo, abierto, de fase 1/2, multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 500 mg una vez al día en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib con cohortes separadas para la enfermedad de fase crónica, acelerada y blástica tratada previamente con 1 TKI (imatinib) o más de 1 TKI (imatinib seguido de dasatinib y/o nilotinib). La definición de la resistencia a imatinib incluyó imposibilidad de alcanzar una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética (a los 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses); o la progresión de la enfermedad después de una respuesta hematológica o citogenética previa; o la presencia de una mutación genética en el gen BCR-ABL asociado con la resistencia al imatinib. La intolerancia al imatinib se definió como la incapacidad de tolerar 400 mg o más de imatinib por día o la interrupción del tratamiento con imatinib debido a la toxicidad. Las definiciones de resistencia e intolerancia tanto al dasatinib como al nilotinib fueron similares a las del imatinib.

En este estudio hubo 570 pacientes tratados con bosutinib, incluyendo pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con un único TKI (imatinib), pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con imatinib y con al menos un TKI adicional (dasatinib y/o nilotinib), pacientes con LMC en fase acelerada o blástica tratados previamente con al menos un TKI (imatinib) y pacientes con LLA Ph+ tratados previamente con al menos un TKI (imatinib). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento, 52,6% eran hombres, 65,8% eran caucásicos y el 20,9% tenían 65 años o más.

La variable primaria de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (MCyR) en la semana 24 en los pacientes con LMC en fase crónica resistente a imatinib, tratados previamente con 1 TKI (imatinib). Otras variables de eficacia incluyeron las tasas de respuesta citogenética y molecular acumuladas, el tiempo y la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la respuesta en mutaciones basales, la transformación a fase aguda/fase blástica, la supervivencia libre de progresión y la SG en todas las cohortes. Para los pacientes con LMC en FA y FB tratados previamente con al menos 1 TKI (imatinib), se agregaron las respuestas hematológicas como variables.

Los pacientes que todavía estaban recibiendo bosutinib al final del estudio de fase 1/2 y se estaban beneficiando del tratamiento con bosutinib a juicio del investigador, así como aquellos pacientes que ya habían suspendido el tratamiento con bosutinib como parte del estudio de fase 1/2 y estaban en seguimiento a largo plazo para la supervivencia o habían finalizado el estudio de fase 1/2, fueron elegibles para participar en el estudio de extensión. Cada paciente permaneció en el estudio de extensión, ya fuera en tratamiento con bosutinib o en el seguimiento de la supervivencia a largo plazo, hasta que el último paciente alcanzó los 10 años de seguimiento, calculados a partir de la fecha de su primera dosis de bosutinib recibida en el estudio de fase 1/2.

Las variables de eficacia del estudio de extensión incluyeron la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la transformación a FA/FB, la supervivencia libre de progresión y la SG.

Los análisis de eficacia incluyeron datos de este estudio de extensión finalizado.

Pacientes con LMC en FC

En la Tabla 5 se presentan los resultados de eficacia a largo plazo correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 9 meses (rango: 0,23 a 164, 28 meses) y un 20,2% y 7,6% todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) y los resultados de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica tratados previamente con imatinib únicamente (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 26 meses (rango: 0,16 a 170,49 meses) y un 40,5% y 19,4% todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente).

La MCyR para la semana 24 era de 40,1% (IC del 95%: 34,1%, 46,3%) y de 25,9% (IC del 95%: 18,1%, 35,0%) para los pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con imatinib únicamente y pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional, respectivamente. Después de un seguimiento mínimo de 60 meses para pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con imatinib únicamente y de 48 meses para pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional, la MCyR acumulada fue de 59,5% (IC del 95%: 53,3%, 65,5%) y de 40,2% (IC del 95%: 31,0%, 49,9%), respectivamente. Algunos pacientes respondieron inicialmente después de estos seguimientos respectivos como se muestra en la Tabla 5 para el seguimiento a los 120 meses.

Pacientes con LMC en FA y FB

Los resultados de eficacia a largo plazo de los pacientes con LMC Ph+ en FA (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 10 meses [rango: 0,10 a 156,15 meses] y un 12,7% y 7,6% todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) y en FB (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 2,8 meses [rango: 0,03 a 71,38 meses] y un 3,1% y 0% todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) se presentan en la Tabla 5.

La respuesta hematológica completa (CHR, por sus siglas en inglés) y la respuesta hematológica global (OHR, por sus siglas en inglés [respuesta hematológica mayor + retorno a la fase crónica (RCP)]) para la semana 48 en pacientes con LMC en FA fue de 30,6% (IC del 95%: 20,2; 42,5) y 56,9% (44,7; 68,6), respectivamente, y para pacientes con LMC en FB fue de 16,7% (IC del 95%: 8,3%; 28,5%) y 28,3% (17,5%; 41,4%), respectivamente.

Tabla 5 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC en fase crónica y en fase avanzada previamente tratados

| | LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo solo con imatinib | LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib | Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib | Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib |
|---|---|---|---|--|
| Respuesta citogenética acumulada^a MCyR, % (IC del 95%) | N=262 59,9 (53,7; 65,9) | N=112 42,0 (32,7; 51,7) | N=72 40,3 (28,9; 52,5) | N=54 37,0 (24,3; 51,3) |
| CCyR, % (IC del 95%) | 49,6 (43,4; 55,8) | 32,1 (23,6; 41,6) | 30,6 (20,2; 42,5) | 27,8 (16,5; 41,6) |
| Respuesta molecular acumulada^a MMR, % (IC del 95%) | N=197 42,1 (35,1; 49,4) | N=107 17,8 (11,0; 26,3) | N=54 16,7 (7,9; 29,3) | N=48 10,4 (3,5; 22,7) |
| MR⁴, % (IC del 95%) | 37,1 (30,3; 44,2) | 15,0 (8,8; 23,1) | 13,0 (5,4; 24,9) | 10,4 (3,5; 22,7) |
| Tiempo hasta la MCyR solo para respondedores^b, mediana (rango), semanas | 12,3 (4,0; 346,0) | 12,3 (3,9; 550,6) | 12,0 (3,9; 144,7) | 8,2 (3,9; 25,1) |
| Duración de la MCyR^b K-M en el año 5, % (IC del 95%) K-M en el año 10, % (IC del 95%) Mediana, semanas (IC del 95%) | N=157 70,7 (63,1; 78,3) 65,3 (56,6; 74,0) N/R | N=47 66,6 (51,5; 81,7) 55,3 (36,3; 74,4) N/R | N=29 40,8 (20,9; 60,7) 40,8 (20,9; 60,7) 84,0 (24,0; N/E) | N=20 21,2 (0,1; 42,3) N/E 29,1 (11,9; 38,3) |
| Tiempo hasta la CCyR solo para respondedores^b, mediana (rango), semanas | 24,0 (7,7; 240,6) | 24,0 (11,6; 216,0) | 23,8 (4,1; 120,0) | 8,4 (3,9; 25,1) |
| Duración de la CCyR^b K-M en el año 5, % (IC del 95%) K-M en el año 10, % (IC del 95%) Mediana, semanas (IC del 95%) | N=130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8) N/R | N=36 54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; N/E) | N=22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; N/E) | N=15 24,9 (0,9; 48,9) N/E 20,0 (9,1; 29,6) |
| Tiempo hasta la MMR solo para respondedores^b, mediana (rango), semanas | 35,6 (3,1; 367,1) | 12,4 (4,0; 171,7) | 36,1 (12,1; 144,1) | 4,7 (3,9; 168,9) |
| Duración de la MMR^b K-M en el año 5, % (IC del 95%) K-M en el año 10, % (IC del 95%) Mediana, semanas (IC del 95%) | N=83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/R | N=19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/R | N=9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/R | N=5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/R |

| | LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo solo con imatinib | LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib | Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib | Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib |
|---|---|---|---|--|
| Tiempo hasta la MR⁴ solo para respondedores^b, mediana (rango), semanas | 28,0 (3,1; 583,1) | 23,8 (4,0; 240,1) | 24,1 (22,9; 96,0) | 4,7 (3,9; 284,9) |
| Duración de la MR^{4b,e} K-M en el año 5, % (IC del 95%) K-M en el año 10, % (IC del 95%) Mediana, semanas (IC del 95%) | N=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/R | N/A | N/A | N/A |
| Transformación a FA/FB^c Transformación durante el tratamiento, n | N=284 15 | N=119 5 | N=79 3 | N/A |
| Supervivencia libre de progresión^c Cumlnc en el año 5, % (IC del 95%)^d Cumlnc en el año 10, % (IC del 95%)^d | N=284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5) | N=119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2) | N=79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,2) | N=64 67,2 (56,6; 79,7) N/E |
| Supervivencia global^c K-M en el año 5, % (IC del 95%) K-M en el año 10, % (IC del 95%) Mediana, meses (IC del 95%) | N=284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/R | N=119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/R | N=79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/R | N=64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7) |

Fecha de la recopilación de datos: Estudio de fase 1/2, 02 de octubre de 2015; estudio de extensión, 02 septiembre de 2020.

Criterios aplicados a la respuesta citogenética: la MCyR incluyó las respuestas citogenéticas completas [0% de metafases Ph+ de médula ósea o <1% de células positivas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH)] o parciales (1%-35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases Ph+ de ≥20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. Si no se disponía de ≥20 metafases para realizar las evaluaciones citogenéticas posteriores a la evaluación basal se podía usar el análisis FISH (≥200 células). En el estudio de extensión, la CCyR se imputó a partir de la MMR si no se disponía de una evaluación citogenética válida en una fecha específica.

Criterios aplicados a la respuesta molecular: en el estudio de fase 1/2, MMR/MR⁴ se definió como ≤0,1/0,01% de transcritos de BCR-ABL según lo evaluado por el laboratorio central (no según la escala internacional). En el estudio de extensión, a los respondedores se les indicó MMR/MR⁴ en el cuaderno de recolección de datos según lo evaluado por un laboratorio local.

Abreviaturas: FA = fase acelerada; FB = fase blástica; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; K-M = Kaplan-Meier, N/n = número de pacientes; N/A = No aplicable, N/R = No alcanzado en el tiempo mínimo de seguimiento, N/E = No estimable, IC = intervalo de confianza, MCyR = respuesta citogenética mayor, CCyR = respuesta citogenética completa, Cumlnc = incidencia acumulada, MMR = respuesta molecular mayor, BCR-ABL = región de clúster de punto de ruptura-Abelson.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida para la respuesta citogenética y pacientes que no eran de China, Sudáfrica, India o Rusia para la respuesta molecular, ya que las muestras no se pudieron exportar para la evaluación molecular en esos países. Los resultados de los análisis permiten incluir como pacientes respondedores

a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento. Tiempo mínimo de seguimiento (tiempo desde que se administró al último paciente su primera dosis hasta la fecha en que se recopilaron los datos) de 120 meses.

^b Incluye a los pacientes (N) que lograron y mantuvieron una respuesta.

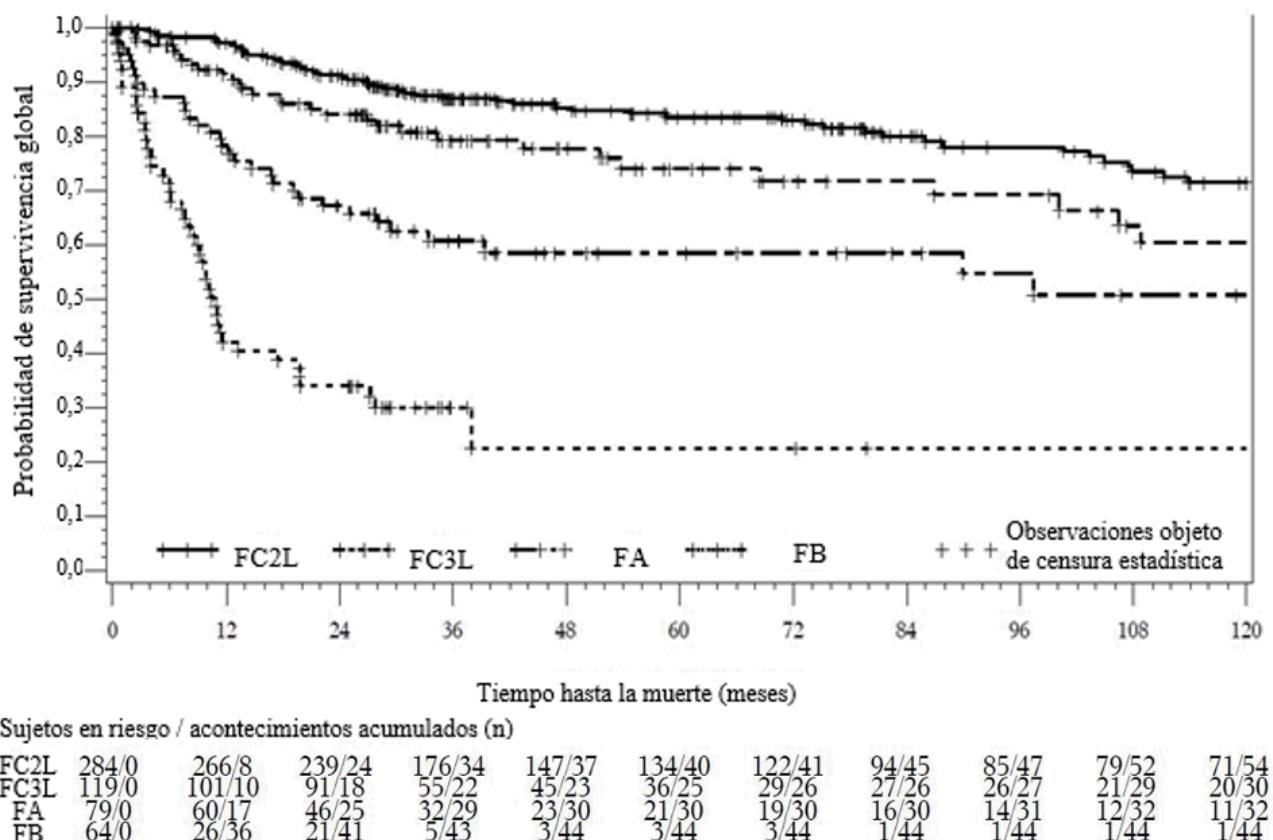
^c Incluye a los pacientes (N) que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib.

^d Análisis de incidencia acumulada que se ajusta al riesgo competitivo de la interrupción del tratamiento sin el acontecimiento.

^e No analizado para grupos con números limitados.

La supervivencia global en las cohortes FC, FA y FB se muestra gráficamente en la Figura 1.

Figura 1 - Estimación de Kaplan Meier de la supervivencia global (SG) en FC2L, FC3L, FA y FB



Con base en la información clínica limitada del estudio de fase 1/2, se observó alguna evidencia de actividad clínica en pacientes con mutaciones BCR-ABL (consulte la Tabla 6).

Tabla 6 – Respuesta en función del periodo inicial de mutación BCR-ABL en población evaluable con LMC en FC: tratamiento previo con imatinib y dasatinib y/o nilotinib (tercera línea)

| Estado de mutación BCR-ABL en el periodo inicial | Incidencia en el periodo inicial n (%) ^a | MCyR alcanzada o mantenida Resp/Eval ^b (%) N= 112 |
|--|--|--|
| Mutación evaluada | 98 (100,0) | 36/92 (39,1) |
| Sin mutación | 59 (60,2) | 23/55 (41,8) |
| Al menos 1 mutación | 39 (39,8) | 13/37 (35,1) |
| Mutaciones resistentes a dasatinib | 10 (10,2) | 1/9 (11,1) |
| E255K/V | 2 (2,0) | 0/2 |
| F317L | 8 (8,2) | 1/7 (14,3) |
| Mutaciones resistentes a nilotinib ^c | 13 (13,3) | 8/13 (61,5) |
| Y253H | 6 (6,1) | 5/6 (83,3) |
| E255K/V | 2 (2,0) | 0/2 |
| F359C/I/V | 7 (7,1) | 5/7 (71,4) |

Fecha de la recopilación de datos: Estudio de Fase 1/2: 02 de octubre de 2015; Estudio de extensión: 02 de septiembre de 2020

Nota: Las mutaciones en el periodo inicial se identificaron antes de la administración de la primera dosis al paciente del medicamento en investigación.

Abreviaturas: BCR-ABL = región de clúster de punto de ruptura-Abelson; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; MCyR = respuesta citogenética mayor; N/n = número de pacientes; Resp = respondedores, Eval = evaluable.

^a El porcentaje se basa en el número de pacientes con evaluación de mutación basal.

^b La población evaluable incluye pacientes que tuvieron una evaluación válida de la enfermedad basal.

^c Dos pacientes tuvieron más de 1 mutación en esta categoría.

Un paciente con la mutación E255V, tratado previamente con nilotinib, alcanzó una CHR como mejor respuesta.

Los ensayos *in vitro* mostraron que bosutinib tuvo una actividad limitada frente a las mutaciones T315I o V299L. Por lo tanto, no es de esperar que haya actividad clínica en pacientes con estas mutaciones.

Estudio clínico de fase 4 realizado en pacientes con LMC Ph+ previamente tratada con 1 o más TKI(s)

Se llevó a cabo un estudio de fase 4, multicéntrico, abierto, no aleatorizado y de un único grupo para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 500 mg una vez al día en pacientes con LMC resistentes a TKI o con intolerancia a TKI empleando cohortes independientes para la enfermedad en FC, FA o FB previamente tratada con uno o más TKIs.

En este estudio hubo 163 pacientes tratados con bosutinib, incluidos 46 pacientes con LMC Ph+ en FC y tratados previamente con 1 TKI (imatinib o dasatinib o nilotinib), 61 pacientes con LMC

Ph+ en FC tratados previamente con 2 TKI (imatinib y/o dasatinib y/o nilotinib), 49 pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 3 TKI (imatinib y dasatinib y nilotinib), 4 pacientes con LMC Ph+ en FA tratados previamente con al menos 1 TKI (2 pacientes tratados con 2 TKI previos y 2 pacientes tratados con 3 TKI previos) y 3 pacientes con LMC Ph- tratados con al menos 1 TKI previo. Entre todos los pacientes tratados, el 54,0% de los pacientes eran hombres, 87,7% eran caucásicos y el 38,0% tenían 65 años o más.

La variable primaria de eficacia del estudio fue la MCyR acumulada confirmada al año (semana 52) en pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 1 o 2 TKI y pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 3 TKI. Para los pacientes con LMC Ph+ en FA y FB con cualquier tratamiento previo con TKI, la variable primaria de eficacia fue la respuesta hematológica global (OHR [CHR + RCP]) acumulada confirmada al año (semana 52). Otras variables de eficacia en pacientes con LMC Ph+ en FC incluyeron la respuesta citogenética y molecular acumulada, la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la respuesta en mutaciones en el periodo inicial, la transformación a FA/FB, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG. Las variables adicionales en la cohorte Ph+ FA/FB incluyeron las tasas acumuladas de respuestas citogenéticas y moleculares, la SLP y la SG.

Pacientes con LMC en FC

La variable primaria de la tasa acumulada de MCyR confirmada (IC del 95%) al año (52 semanas) fue del 76,5% (66,9; 84,5) en los pacientes tratados con 1 o 2 TKI previos y del 62,2% (46,5; 76,2) en los pacientes tratados con 3 TKI previos.

Los resultados de eficacia adicionales al cierre del estudio, después de un seguimiento mínimo de 3 años, en pacientes con LMC Ph+ en FC tratados con 1 (mediana de la duración del tratamiento de 47,6 meses [rango: de 0,9 a 50,1 meses] y 60,9% todavía en tratamiento), 2 (mediana de la duración del tratamiento de 41,9 meses [rango: de 0,4 a 48,9 meses] y 45,9% todavía en tratamiento) y 3 (mediana de la duración del tratamiento de 20,0 meses [rango: de 0,2 a 48,9 meses] y 38,8% todavía en tratamiento) TKI previo(s) se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica previamente tratados

| | LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo | LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos | LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos | Cohorte total de LMC Ph+ en FC |
|---|--|---|---|--------------------------------|
| MCyR^a acumulada confirmada al año, % (IC del 95%) | N=43 83,7 (69,3; 93,2) | N=55 70,9 (57,1; 82,4) | N=45 62,2 (46,5; 76,2) | N=143 72,0 (63,9; 79,2) |
| Respuesta citogenética acumulada^{a,b} | N=43 | N=55 | N=45 | N=143 |

| | LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo | LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos | LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos | Cohorte total de LMC Ph+ en FC |
|---|--|---|---|--------------------------------|
| MCyR, % (IC del 95%) | 88,4 (74,9; 96,1) | 85,5 (73,3; 93,5) | 77,8 (62,9; 88,8) | 83,9 (76,9; 89,5) |
| CCyR, % (IC del 95%) | 86,0 (72,1; 94,7) | 83,6 (71,2; 92,2) | 73,3 (58,1; 85,4) | 81,1 (73,7; 87,2) |
| Respuesta molecular acumulada^{a,b} | N=46 | N=55 | N=48 | N=149 |
| MMR, % (IC del 95%) | 82,6 (68,6; 92,2) | 76,4 (63,0; 86,8) | 56,3 (41,2; 70,5) | 71,8 (63,9; 78,9) |
| MR⁴, % (IC del 95%) | 73,9 (58,9; 85,7) | 63,6 (49,6; 76,2) | 41,7 (27,6; 56,8) | 59,7 (51,4; 67,7) |
| MR^{4,5}, % (IC del 95%) | 58,7 (43,2; 73,0) | 50,9 (37,1; 64,6) | 35,4 (22,2; 50,5) | 48,3 (40,1; 56,6) |
| Tiempo hasta la respuesta citogenética solo para respondedores^b, mediana (rango), meses | | | | |
| MCyR | 3,0 (1,0; 11,8) | 2,9 (0,3; 6,4) | 3,0 (1,8; 8,8) | 3,0 (0,3; 11,8) |
| CCyR | 3,0 (1,0; 17,6) | 2,9 (0,3; 6,4) | 3,0 (1,8; 8,8) | 3,0 (0,3; 17,6) |
| Duración de la respuesta citogenética^b | | | | |
| MCyR, K-M en el año 3, % (IC del 95%) | 96,6 (77,9; 99,5) | 94,4 (79,2; 98,6) | 96,9 (79,8; 99,6) | 95,6 (88,7; 98,4) |
| CCyR, K-M en el año 3, % (IC del 95%) | 96,4 (77,2; 99,5) | 94,4 (79,2; 98,6) | 100,0 (100,0; 100,0) | 96,5 (89,5; 98,9) |
| Tiempo hasta la respuesta molecular solo para respondedores, mediana (rango), meses | | | | |
| MMR | 3,0 (2,8; 23,3) | 3,0 (1,0; 35,9) | 3,1 (1,8; 9,3) | 3,0 (1,0; 35,9) |
| MR⁴ | 6,0 (2,8; 47,4) | 3,1 (1,0; 36,1) | 3,2 (1,8; 47,9) | 5,5 (1,0; 47,9) |
| MR^{4,5} | 9,2 (2,8; 47,6) | 6,0 (2,8; 36,2) | 5,8 (1,8; 18,0) | 6,0 (1,8; 47,6) |

| | LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo | LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos | LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos | Cohorte total de LMC Ph+ en FC |
|--|--|---|---|--------------------------------|
| Duración de la respuesta molecular^b | | | | |
| MMR, K-M en el año 3, % (IC del 95%) | 90,7 (73,9; 96,9) | 81,5 (63,2; 91,3) | 90,2 (65,9; 97,5) | 87,2 (78,0; 92,7) |
| MR⁴, K-M en el año 3, % (IC del 95%) | 89,5 (70,9; 96,5) | 68,7 (48,0; 82,5) | 85,2 (51,9; 96,2) | 80,7 (69,4; 88,1) |
| Supervivencia libre de progresión^c | | | | |
| CumInc en el año 4, % (IC del 95%)^d | 4,3 (0,8;13,1) | 6,6 (2,1;14,6) | 4,1 (0,8;12,3) | 5,1 (2,4;9,4) |
| Supervivencia global^c | | | | |
| K-M en el año 4, % (IC del 95%) | 88,9 (75,4;95,2) | 87,7 (75,7;93,9) | 88,5 (74,5;95,1) | 88,3 (81,8;92,6) |

Fecha de la recopilación de datos: 23 de noviembre de 2020.

Abreviaturas: Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; K-M = Kaplan-Meier; N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; MCyR = respuesta citogenética mayor, CCyR = respuesta citogenética completa; MMR = respuesta molecular mayor; MR⁴ = reducción logarítmica ≥ 4 de transcritos de BCR-ABL respecto al valor en el periodo inicial estándar; MR^{4,5} = reducción logarítmica $\geq 4,5$ de transcritos de BCR-ABL respecto al valor en el periodo inicial estándar.

Criterios aplicados a la MCyR acumulada confirmada: La respuesta se confirmó con 2 evaluaciones consecutivas con al menos 28 días de diferencia. Para ser considerado un respondedor, el paciente debe haber mantenido una respuesta inicial durante al menos 52 semanas o haber mejorado con respecto al periodo inicial. Los pacientes con una respuesta citogenética parcial (PCyR) al inicio del tratamiento deben lograr una CCyR en el tratamiento para ser considerados respondedores citogenéticos. Los pacientes con al menos una MMR y una respuesta molecular más profunda que la del periodo inicial se consideran con una CCyR confirmada.

Criterios aplicados a la respuesta citogenética acumulada: La respuesta citogenética mayor incluyó respuestas citogenéticas completas [0% de metafases Ph+ de médula ósea o <1% de células positivas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH)] o parciales (1%-35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases Ph+ de ≥ 20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. Si no se disponía de ≥ 20 metafases para evaluar la CCyR se podía usar el análisis FISH (≥ 200 células). Los pacientes sin una evaluación válida de médula ósea o FISH y con al menos una MMR se consideraron con CCyR.

Criterios aplicados a la respuesta molecular acumulada: RMM, MR⁴ y MR^{4,5} se definieron como $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,0032\%$ del cociente BCR-ABL/ABL en la escala internacional, respectivamente (correspondientes a una reducción logarítmica ≥ 3 , ≥ 4 y $\geq 4,5$ del valor en el periodo inicial estándar) con un mínimo de 10.000, 10.000 y 32.000 transcritos de ABL evaluados por el laboratorio central, respectivamente.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación en el periodo inicial válida. Tiempo mínimo de seguimiento (tiempo desde que se administró al último paciente su primera dosis hasta la fecha en que se recopilaron los datos) de 36 meses.

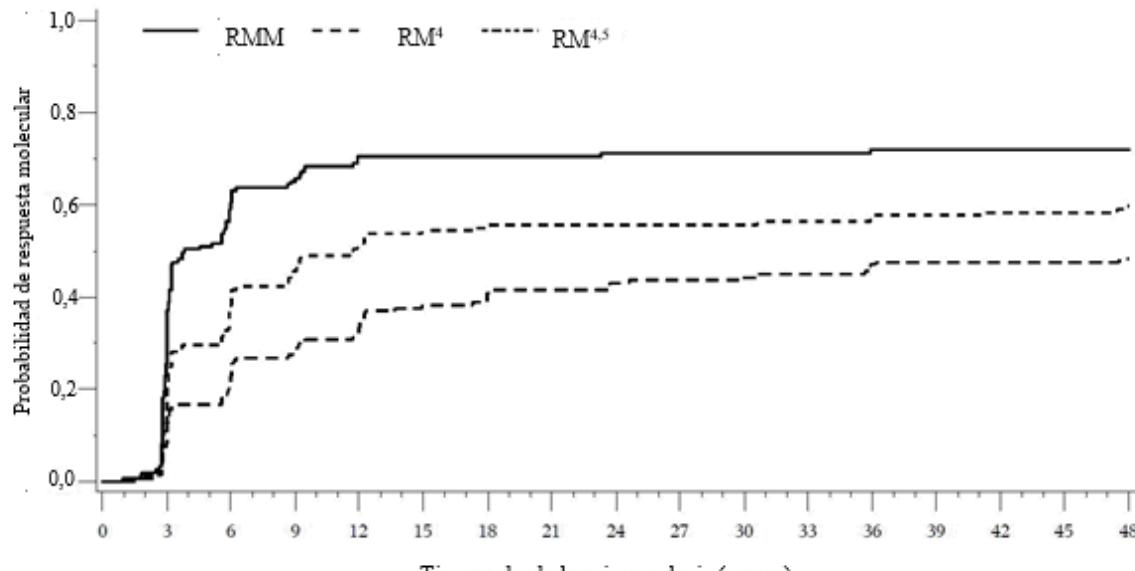
^b Incluye a los pacientes (N) que lograron o mantuvieron la respuesta.

^c Incluye pacientes (N) que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib.

^d Análisis de incidencia acumulada que se ajusta al riesgo competitivo de la interrupción del tratamiento sin el acontecimiento.

La incidencia acumulada de MMR, MR⁴ y MR^{4,5} ajustada al riesgo competitivo de la interrupción del tratamiento sin el acontecimiento se muestra en la Figura 2.

Figura 2 – Incidencia acumulada de la respuesta molecular (población en FC evaluable)



| | | Sujetos en riesgo / acontecimientos acumulados (n) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|--|--|
| | | 149/0 | 95/42 | 35/90 | 22/98 | 8/105 | 7/105 | 7/105 | 6/106 | 6/106 | 6/106 | 6/106 | 5/107 | 5/107 | 5/107 | 4/107 | 3/107 | | | |
| | | RM ^{MM} | 115/21 | 66/57 | 47/68 | 31/76 | 25/81 | 23/83 | 22/83 | 21/83 | 21/83 | 20/84 | 19/85 | 18/86 | 16/87 | 15/87 | 5/89 | | | |
| | | RM ^{4,5} | 122/13 | 87/34 | 69/43 | 54/50 | 46/57 | 42/61 | 38/62 | 35/64 | 34/65 | 32/66 | 31/67 | 27/70 | 26/71 | 25/71 | 24/71 | 8/72 | | |

Las respuestas moleculares logradas por línea de tratamiento se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8 – Respuestas moleculares logradas

| | LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo | LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos | LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos | Cohorte total de LMC Ph+ en FC |
|---|--|---|---|--------------------------------|
| Pacientes sin MMR basal^a | N=25 | N=28 | N=26 | N=79 |
| MMR, % (IC del 95%) | 76,0 (54,9; 90,6) | 64,3 (44,1; 81,4) | 38,5 (20,2; 59,4) | 59,5 (47,9; 70,4) |
| Pacientes sin RM⁴ basal^a | N=37 | N=38 | N=37 | N=112 |
| RM⁴, % (IC del 95%) | 70,3 (53,0, 84,1) | 55,3 (38,3; 71,4) | 32,4 (18,0; 49,8) | 52,7 (43,0; 62,2) |
| Pacientes sin RM^{4,5} basal^a | N=42 | N=46 | N=43 | N=131 |
| MR^{4,5}, % (IC del 95%) | 54,8 (38,7; 70,2) | 43,5 (28,9; 58,9) | 30,2 (17,2; 46,1) | 42,7 (34,1; 51,7) |
| Pacientes con MMR basal^a | N=21 | N=27 | N=22 | N=70 |
| MR profunda, % (IC del 95%) | 85,7 (63,7; 97,0) | 66,7 (46,0; 83,5) | 63,6 (40,7; 82,8) | 71,4 (59,4; 81,6) |

Fecha de la recopilación de datos: 23 de noviembre de 2020.

Abreviaturas: Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; MMR = respuesta molecular mayor; MR = respuesta

molecular; MR^4 = reducción logarítmica ≥ 4 de transcritos de BCR-ABL respecto al valor basal estándar; $MR^{4,5}$ = reducción logarítmica $\geq 4,5$ de transcritos de BCR-ABL respecto al valor basal estándar.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida. Para ser considerado un respondedor, el paciente debe haber logrado una mejor respuesta respecto al valor basal. Criterios aplicados a la respuesta molecular: MMR, MR^4 y $MR^{4,5}$ se definieron como $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,0032\%$ del cociente BCR-ABL/ABL en la escala internacional, respectivamente (correspondientes a una reducción logarítmica ≥ 3 , ≥ 4 y $\geq 4,5$ del valor en el periodo inicial estándar) con un mínimo de 10.000, 10.000 y 32.000 transcritos de ABL evaluados por el laboratorio central, respectivamente.

En los pacientes en FC, no hubo progresiones durante el tratamiento a LMC en FA o FB.

Pacientes con LMC en FA

En pacientes con LMC Ph+ en FA, la mediana de la duración del tratamiento fue de 22,1 meses (rango: de 1,6 a 50,1 meses), la OHR acumulada confirmada en 1 año (52 semanas) fue del 75,0% (IC del 95%: 19,4; 99,4), al igual que la tasa acumulada de CCyR, los 3 pacientes mantuvieron la CCyR durante el tratamiento.

Respuesta por mutaciones BCR-ABL en el periodo inicial

Diez pacientes en la cohorte FC presentaron mutaciones en el periodo inicial (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 cada una], Y253F y G250E [n = 2 cada una]). Un paciente de la cohorte FC presentó una mutación F359I que fue identificada el día 8 del estudio. Un paciente de la cohorte FA presentó 2 mutaciones (F311L y L387F) en el periodo inicial. En la cohorte FC, entre los pacientes con mutaciones, se observaron respuestas moleculares en 4/11 (36,4%) pacientes, 1 paciente con una mutación E255V logró una MMR y 3 pacientes con F359I, Y253F y A365V, respectivamente lograron una $MR^{4,5}$. El paciente con mutaciones en la cohorte FA no logró ninguna respuesta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de 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, y la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ($t_{máx}$) se alcanzó a las 6 horas. El valor medio (SD) de la $C_{máx}$ fue 90 (24) ng/mL, y el ABC media fue 2060 (448) ng•h/mL después de una única dosis de bosutinib (400 mg) con alimentos; y el valor medio (SD) de la $C_{máx}$ fue 112 (29) ng/mL, y el ABC media (SD) fue 2740 (790) ng•h/mL después de una única dosis de bosutinib (500 mg) con alimentos en pacientes sanos, respectivamente. El bosutinib presenta aumentos proporcionales a la dosis en el ABC y en la $C_{máx}$ en el rango de dosis de 200 mg a 800 mg. El consumo de alimentos aumentó la $C_{máx}$ del bosutinib 1,8 veces y el ABC 1,7 veces, en comparación con el estado de ayuno. El valor medio de la $C_{máx}$ (SD) fue 146 (20) ng/mL y el ABC_{tau} media (SD) fue 2720 (442) ng•h/mL luego de 15 dosificaciones diarias de tabletas de bosutinib (400 mg) con alimentos; y el valor medio (SD) de la $C_{máx}$ fue 200 (12) ng/mL y el ABC_{tau} media (SD) fue 3650 (425) ng•h/mL después de 15 dosificaciones diarias de tabletas de bosutinib (500 mg) con alimentos en pacientes con LMC.

El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. El lansoprazol disminuye la exposición al bosutinib (consulte la Sección 4.5).

Distribución

Tras la administración de una dosis única (120 mg) de bosutinib intravenoso (IV) a pacientes sanos, el bosutinib presentó un volumen medio de distribución (SD) de 2441 (796) L, lo que indica que el bosutinib se distribuye extensamente al tejido extravascular. El bosutinib estaba fuertemente unido a las proteínas del plasma humano *in vitro* (94%) y *ex vivo* en pacientes sanos (96%), y la unión no era dependiente de la concentración.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que el bosutinib (compuesto primario) experimenta predominantemente el metabolismo hepático en los seres humanos. Despues de la administración de dosis únicas o múltiples de bosutinib (400 mg o 500 mg) a seres humanos, los metabolitos circulantes principales parecieron ser bosutinib oxidoclorado (M2) y *N*-desmetilado (M5), y el bosutinib *N*-óxido (M6) pareció ser un metabolito circulante menor. La exposición sistémica del metabolito *N*-desmetilado fue del 25% del compuesto primario, mientras que el metabolito oxidoclorado fue del 19% del compuesto primario. Los 3 metabolitos mostraron actividad que fue ≤5% de la del bosutinib en un ensayo de proliferación independiente del anclaje de fibroblastos transformados por Src. En las heces, el bosutinib y el bosutinib *N*-desmetil fueron los principales componentes relacionados con el medicamento. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que la isoenzima (CYP) importante del citocromo 450 involucrada en el metabolismo del bosutinib es la CYP3A4. No se observó metabolismo del bosutinib con las CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A5. Las enzimas monoxigenasas que contienen flavina (FMO1, FMO3 y FMO5) son capaces de metabolizar el bosutinib a su metabolito *N*-óxido.

Eliminación

En 14 sujetos sanos a quienes se administró una única dosis IV de bosutinib (120 mg), la media (SD) de vida media ($t_{1/2}$) de eliminación en fase terminal fue de 35,5 (8,5) horas y la media (SD) de eliminación (Cl) fue de 63,6 (14,1) L/h. En 6 sujetos masculinos sanos a quienes se administró una única dosis oral de bosutinib radiomarcado con [C^{14}], se recuperó un promedio del 94,6% de la radiactividad total administrada en 9 días; las heces (91,3% de la dosis) constituyeron la vía de excreción importante, y el 3,29% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción fue rápida; el 75% de la dosis se recuperó dentro de las 96 horas. La excreción del bosutinib inalterado en la orina fue lenta, aproximadamente, del 1% de la dosis administrada, en sujetos sanos.

Poblaciones Especiales

Deterioro Hepático

En un estudio de una única dosis oral, se evaluó el bosutinib (200 mg) administrado con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con deterioro hepático sin LMC (clases A, B y C de Child-Pugh) y

9 sujetos sanos emparejados. El valor de la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib en plasma se incrementó 2,4 veces, 2 veces y 1,5 veces, respectivamente, en las clases A, B y C de Child-Pugh; y el ABC de bosutinib en plasma se incrementó 2,3 veces, 2 veces y 1,9 veces, respectivamente. La $t_{1/2}$ de bosutinib aumentó en pacientes con deterioro hepático en comparación con los sujetos sanos.

Deterioro Renal

En un ensayo de deterioro renal específico, se administró una única dosis de bosutinib 200 mg con alimentos a 26 sujetos sin LMC con deterioro renal leve, moderado o severo y a 8 voluntarios sanos similares. El deterioro renal se basó en la CL_{Cr} (calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault) de $<30 \text{ mL/min}$ (deterioro renal severo), $30 \leq CL_{\text{Cr}} \leq 50 \text{ mL/min}$ (deterioro renal moderado) o $50 < CL_{\text{Cr}} \leq 80 \text{ mL/min}$ (deterioro renal leve). En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con deterioro renal moderado y severo presentaron un aumento en el ABC del 35% y 60%, respectivamente. No se modificó la exposición al bosutinib en los sujetos con deterioro renal leve. La vida media del bosutinib en sujetos con deterioro renal fue similar a la vida media en sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

El bosutinib ha sido evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y fototoxicidad.

El bosutinib no tuvo efectos en las funciones respiratorias. En un estudio del sistema nervioso central (SNC), las ratas tratadas con bosutinib exhibieron una disminución en el tamaño de la pupila y dificultad de la marcha. No se estableció un nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) para el tamaño de la pupila, pero el NOEL para la dificultad de la marcha se produjo a exposiciones aproximadas de 11 veces la exposición en humanos resultante de la dosis clínica de 400 mg y de 8 veces la exposición en humanos resultante de la dosis clínica de 500 mg (con base en la $C_{\text{máx}}$ no unida en las respectivas especies). La actividad del bosutinib *in vitro* en ensayos de hERG indica un potencial para la prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En un estudio de bosutinib oral en perros, el bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, arritmias auriculares o ventriculares anormales ni prolongación del intervalo PR, QRS o QTc del electrocardiograma (ECG) a exposiciones hasta 3 veces la exposición en humanos resultante de la dosis clínica de 400 mg y de 2 veces la exposición en humanos resultante de la dosis clínica de 500 mg (con base en la $C_{\text{máx}}$ no unida en las respectivas especies). Se observó un incremento retrasado en la frecuencia cardíaca. En un estudio intravenoso en perros, se observaron aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca y disminuciones en la presión arterial, y una mínima prolongación del intervalo QTc ($<10 \text{ ms}$) a exposiciones que oscilan de aproximadamente 5,8 y 20 veces la exposición en humanos resultante de la dosis clínica de 400 mg y de entre 4,2 y 14,6 veces la exposición en humanos resultante de la dosis clínica de 400 mg de 500 mg (con base en la $C_{\text{máx}}$ no unida en las respectivas especies). La relación entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento no fue concluyente.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y de hasta 9 meses de duración en perros revelaron que el sistema gastrointestinal es el órgano objetivo

primario de la toxicidad del bosutinib. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios en las heces y se asociaron a la disminución en la ingesta de alimentos y la pérdida de peso corporal que, en ocasiones, llevó a la muerte o a la eutanasia electiva. Las comparaciones de exposición indican que las exposiciones que no generaron efectos adversos en los estudios de toxicidad de 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición en humanos resultantes de las dosis clínicas de 400 mg o de 500 mg (con base en la C_{máx} no unida en las respectivas especies).

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, no revelaron ninguna evidencia de un potencial mutagénico del bosutinib.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó ligeramente en los machos tratados con bosutinib, mientras que se observaron aumentos en las resorciones embrionarias y disminuciones en las implantaciones y los embriones viables en las hembras tratadas con bosutinib. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, hubo una reducción en el número de crías nacidas, un aumento en la incidencia de la pérdida total de camada y un menor crecimiento de las crías después del nacimiento. En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos a una dosis tóxica para la madre, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos con diversas observaciones viscerales) y un leve descenso en el peso del feto. Un estudio en ratas en periodo de lactancia demostró la excreción de la radiactividad derivada del bosutinib en la leche materna a niveles suficientes para permitir concentraciones mensurables en el plasma de crías lactantes.

Se demostró que el bosutinib absorbe la luz en los rangos UV-B y UV-A y se distribuye en la piel y en el tracto uveal de ratas pigmentadas. Sin embargo, el bosutinib no demostró un potencial de fototoxicidad de la piel ni de los ojos en ratas pigmentadas expuestas al bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones de bosutinib al menos 3,0 a 2,2 veces mayores que la exposición en humanos resultantes de las dosis clínicas de 400 mg o de 500 mg (con base en la C_{máx} no unida en las respectivas especies).

Bosutinib no fue carcinogénico en ratas ni ratones transgénicos. El estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas se realizó con dosis de bosutinib de hasta 25 mg/kg en machos y 15 mg/kg en hembras. Las exposiciones a estas dosis fueron 1,5 veces (machos) y 3,1 veces (hembras) la exposición en humanos a la dosis de 400 mg y 1,2 veces (machos) y 2,4 veces (hembras) la exposición en humanos a la dosis de 500 mg. El estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos RasH2 se realizó con dosis de bosutinib de hasta 60 mg/kg. La exposición a esta dosis fue de 11,9 veces la exposición en humanos a la dosis de 400 mg y de 9,3 veces la exposición en humanos a la dosis de 500 mg.