

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película
Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película
Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de bosutinib (sob a forma monohidratada).

Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de bosutinib (sob a forma monohidratada).

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de bosutinib (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, amarelo, oval (largura: 5,6 mm; comprimento: 10,7 mm), biconvexo, com “Pfizer” gravado num dos lados e “100” no outro lado.

Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, laranja, oval (largura: 8,8 mm; comprimento: 16,9 mm), biconvexo, com “Pfizer” gravado num dos lados e “400” no outro lado.

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, vermelho, oval (largura: 9,5 mm; comprimento: 18,3 mm), biconvexo, com “Pfizer” gravado num dos lados e “500” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bosulif é indicado para o tratamento de doentes adultos que tenham:

- leucemia mieloide crónica com cromossoma Filadélfia positivo (LMC Ph+) em fase crónica (FC) recém-diagnosticada.

- LMC Ph+ em fase crónica (FC), acelerada (FA) e blástica (FB), previamente tratada com um ou mais inibidores de tirosinacina [ITC(s)] e para quem o imatinib, o nilotinib e o dasatinib não são considerados opções de tratamento adequadas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Bosulif deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e no tratamento de doentes com LMC.

Posologia

LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada

A dose recomendada é 400 mg de bosutinib uma vez por dia.

LMC Ph+ em FC, FA ou FB com resistência ou intolerância a terapêutica anterior

A dose recomendada é 500 mg de bosutinib uma vez por dia.

Em ensaios clínicos para ambas as indicações, o tratamento com bosutinib durou até à progressão da doença ou até o tratamento deixar de ser tolerado.

Ajustes da dose

No ensaio clínico de Fase 1/2 realizado em doentes com LMC que eram resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior, o aumento da dose de 500 mg para 600 mg uma vez por dia com alimentos, foi permitido em doentes que não conseguiram demonstrar uma resposta hematológica completa (CHR) até à 8.^a semana ou uma resposta citogenética completa (CCyR) até à 12.^a semana e que não apresentavam acontecimentos adversos de Grau 3 ou superior possivelmente relacionados com o medicamento experimental. No entanto, no estudo de Fase 3 em doentes com LMC em FC recém-diagnosticada tratados com bosutinib 400 mg, foi permitido o aumento da dose em incrementos de 100 mg até um máximo de 600 mg uma vez por dia com alimentos em doentes que não conseguiram demonstrar transcrições BCR-ABL (*breakpoint cluster region-Abelson*) $\leq 10\%$ no mês 3, que não apresentavam reações adversas de Grau 3 ou 4 no momento do aumento da dose e que todas as toxicidades não hematológicas de Grau 2 fossem resolvidas para pelo menos Grau 1.

No ensaio clínico de Fase 1/2 realizado em doentes com LMC que eram resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior e que iniciaram o tratamento com uma dose ≤ 500 mg, 93 doentes (93/558; 16,7%) receberam aumentos de dose para 600 mg por dia.

No ensaio clínico de Fase 3 realizado em doentes com LMC em FC recém-diagnosticada que iniciaram o tratamento com uma dose de 400 mg de bosutinib, um total de 46 doentes (17,2%) receberam aumentos de dose para 500 mg. Adicionalmente, 5,6% dos doentes do grupo de tratamento com bosutinib receberam aumentos de dose adicionais para 600 mg.

Doses superiores a 600 mg/dia não foram estudadas pelo que não devem ser administradas.

Ajustes da dose para reações adversas

Reações adversas não hematológicas

Se o doente desenvolver uma toxicidade não hematológica grave ou moderada clinicamente significativa, deve-se interromper o tratamento com bosutinib, que pode ser retomado com uma dose reduzida em 100 mg tomada uma vez por dia após a toxicidade desaparecer. Se for clinicamente adequado, deve ser considerado um novo aumento da dose para a dose anterior à

redução, tomada uma vez por dia (ver secção 4.4). Foram utilizadas doses inferiores a 300 mg/dia em doentes, no entanto, a eficácia não foi estabelecida.

Transaminases hepáticas elevadas: Se ocorrerem elevações das transaminases hepáticas > 5 x o limite superior do normal (LSN) institucional, o tratamento com bosutinib deve ser interrompido até recuperação $\leq 2,5$ x LSN, podendo ser retomado depois disso com a dose de 400 mg uma vez por dia. Se a recuperação demorar mais do que 4 semanas, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com bosutinib. Se a elevação das transaminases ≥ 3 x LSN ocorrer simultaneamente com o aumento da bilirrubina > 2 x LSN e da fosfatase alcalina < 2 x LSN, o tratamento com bosutinib deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

Diarreia: Em caso de diarreia de Grau 3-4 segundo os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Cancro (NCI), o tratamento com bosutinib deve ser interrompido, podendo ser retomado com a dose de 400 mg uma vez por dia se houver recuperação para Grau ≤ 1 (ver secção 4.4).

Reações adversas hematológicas

As reduções de dose são recomendadas em caso de neutropenia e trombocitopenia graves ou persistentes de acordo com o descrito na Tabela 1:

Tabela 1 – Ajustes da dose em caso de neutropenia e trombocitopenia

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	Suspender o tratamento com bosutinib até obter um ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. Retomar o tratamento com bosutinib com a mesma dose se a recuperação ocorrer até 2 semanas. Se as contagens no sangue permanecerem baixas durante > 2 semanas, após a recuperação reduzir a dose em 100 mg e retomar o tratamento. Se ocorrer novamente citopenia, reduzir a dose em mais 100 mg após a recuperação e retomar o tratamento. Foram utilizadas doses inferiores a 300 mg/dia, no entanto, a eficácia não foi estabelecida..
--	---

^a ANC = contagem absoluta de neutrófilos

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não é necessária qualquer recomendação específica da dose para os idosos. Uma vez que as informações relativamente aos idosos são limitadas, deve ter-se precaução nestes doentes.

Compromisso renal

Os doentes com creatinina sérica $> 1,5$ x LSN foram excluídos dos estudos da LMC. Durante os estudos, observou-se um aumento da exposição (área sob a curva [AUC]) em doentes com compromisso renal moderado e grave.

LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina [CL_{Cr}] de 30 a 50 ml/min, estimada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*), a dose recomendada de bosutinib é 300 mg diariamente com alimentos (ver secções 4.4 e 5.2).

Nos doentes com compromisso renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinib é 200 mg diariamente com alimentos (ver secções 4.4 e 5.2).

Pode ser considerado o aumento da dose para 400 mg, uma vez por dia, nos doentes com compromisso renal moderado ou para 300 mg, uma vez por dia, nos doentes com compromisso renal grave se os doentes não sofreram reações adversas graves ou moderadas e persistentes, e se não obtiverem uma resposta hematológica, citogenética ou molecular adequada.

LMC Ph+ em FC, FA ou FB com resistência ou intolerância a terapêutica anterior

Nos doentes com compromisso renal moderado (CL_{Cr} de 30 a 50 ml/min, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinib é 400 mg diariamente (ver secções 4.4 e 5.2).

Nos doentes com compromisso renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinib é 300 mg diariamente (ver secções 4.4 e 5.2).

O aumento da dose para 500 mg, uma vez por dia, nos doentes com compromisso renal moderado ou para 400 mg, uma vez por dia, nos doentes com compromisso renal grave pode ser considerado nos doentes que não sofreram reações adversas graves ou moderadas e persistentes, e se não obtiverem uma resposta hematológica, citogenética ou molecular adequada.

Cardiopatias

Nos estudos clínicos, foram excluídos os doentes com cardiopatia não controlada ou significativa (por exemplo, enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva ou angina instável). Deve ter-se precaução em doentes que tenham cardiopatias relevantes (ver secção 4.4).

Anomalia gastrointestinal clinicamente significativa atual ou recente

Nos estudos clínicos, foram excluídos os doentes com anomalia gastrointestinal clinicamente significativa atual ou recente (por exemplo, vômitos e/ou diarreia graves). Deve ter-se precaução em doentes que tenham anomalias gastrointestinais clinicamente significativas, atuais ou recentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de bosutinib em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Bosulif deve ser tomado por via oral uma vez por dia e com alimentos (ver secção 5.2).

Se falhar uma dose, durante mais de 12 horas, não se deve administrar uma dose adicional ao doente. O doente deve tomar a dose prescrita habitual no dia seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunções hepáticas

O tratamento com bosutinib está associado a elevações das transaminases séricas (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST]).

Geralmente, as elevações das transaminases ocorreram no início do tratamento (dos doentes que tiveram elevações de qualquer grau nas transaminases, >80% tiveram o seu primeiro acontecimento nos 3 primeiros meses). Os doentes que recebem bosutinib devem realizar provas da função hepática antes do início do tratamento, e mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, e conforme indicação clínica.

No caso dos doentes com elevações das transaminases o tratamento com bosutinib deve ser suspenso temporariamente (considerando a redução da dose após a recuperação para o Grau 1 ou basal) e/ou descontinuar o tratamento com bosutinib. A elevação das transaminases, particularmente quando associada a aumentos concomitantes da bilirrubina, pode ser uma indicação precoce de lesão hepática induzida pelo medicamento, pelo que estes doentes devem ser controlados adequadamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Diarreia e vômitos

O tratamento com bosutinib está associado a diarreia e vômitos, pelo que os doentes com afeções gastrointestinais clinicamente significativas, atuais ou recentes, devem ser cuidadosos ao utilizar este medicamento, e só após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício, dado que os respetivos doentes foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes com diarreia e vômitos devem ser submetidos ao tratamento padrão que inclui um medicamento antidiarreico ou antiemético e/ou reidratação. Além disso, a diarreia e os vômitos também podem ser controlados através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8). O agente antiemético, domperidona, tem potencial para elevar o prolongamento do intervalo QT (QTc) e induzir “*torsade de pointes*”- arritmias; assim, deve evitar-se a administração concomitante com domperidona. Só deve ser utilizada se outros medicamentos não se revelarem eficazes. Nestas situações é imperativo realizar uma avaliação individual da relação risco-benefício e os doentes devem ser vigiados quanto à ocorrência de prolongamento do intervalo QTc.

Mielossupressão

O tratamento com bosutinib está associado à mielossupressão, definida como anemia, neutropenia e trombocitopenia. Deve ser realizado um hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, e a seguir mensalmente, ou conforme indicação clínica. A mielossupressão deve/pode ser controlada através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Retenção de líquidos

O tratamento com bosutinib pode estar associado à retenção de líquidos, incluindo derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar e/ou edema periférico. Os doentes devem ser monitorizados e controlados com o tratamento padrão. Além disso, a retenção de líquidos também pode ser controlada através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Lipase sérica

Foi observada uma elevação da lipase sérica. É recomendada precaução em doentes que tenham antecedentes de pancreatite. Se as elevações da lipase forem acompanhadas de sintomas abdominais, o tratamento com bosutinib deve ser interrompido e devem considerar-se as medidas de diagnóstico adequadas para excluir a pancreatite (ver secção 4.2).

Infecções

Bosutinib pode predispor os doentes para infeções bacterianas, fúngicas, virais ou protozoárias.

Potencial proarrítmico

Foi observado um prolongamento de QTc em avaliações automáticas sem arritmia concomitante. Bosutinib deve ser administrado com precaução aos doentes com antecedentes ou predisposição para o prolongamento de QTc, que tenham cardiopatias não controladas ou significativas, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa, ou que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongar o QTc (por exemplo, medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que possam prolongar o QTc [ver secção 4.5]). A presença de hipocaliemia e hipomagnesemia pode aumentar ainda mais este efeito.

É aconselhável monitorizar possíveis efeitos sobre o QTc e recomenda-se um eletrocardiograma (ECG) basal antes de iniciar a terapêutica com bosutinib e conforme indicação clínica. A hipocaliemia ou hipomagnesemia têm de ser corrigidas antes da administração de bosutinib e devem ser monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

Compromisso renal

O tratamento com bosutinib pode resultar numa diminuição clinicamente significativa da função renal em doentes com LMC. Observou-se uma diminuição, ao longo do tempo, na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em doentes tratados com bosutinib em estudos clínicos. Nos doentes com LMC em FC recém-diagnosticada tratados com 400 mg, a diminuição mediana na TFGe, relativamente à condição basal foi de 4,9 ml/min/1,73 m² aos 3 meses, de 9,2 ml/min/1,73 m² aos 6 meses e de 11,1 ml/min/1,73 m² aos 12 meses. Os doentes com LMC sem tratamento prévio tratados com 500 mg mostraram uma diminuição da TFGe mediana de 5,1 ml/min/1,73 m² aos 3 meses, de 9,2 ml/min/1,73 m² aos 12 meses e até 16,3 ml/min/1,73 m² até 5 anos de acompanhamento para doentes em tratamento. Os doentes com LMC previamente tratada e em fase avançada a tomar 500 mg, mostraram uma diminuição da TFGe mediana de 5,3 ml/min/1,73 m² aos 3 meses, de 7,6 ml/min/1,73 m² aos 12 meses e até 10,9 ml/min/1,73 m² até aos 4 anos de tratamento. É importante que a função renal seja avaliada antes do início do tratamento e atentamente monitorizada durante a terapêutica com bosutinib, com especial atenção para os doentes que tenham compromisso renal pré-existente ou para os doentes que apresentem fatores de risco para disfunção renal, incluindo a utilização concomitante de medicamentos com potencial para nefrotoxicidade, tais como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), bloqueadores de recetores da angiotensina e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Num estudo sobre compromisso renal, as exposições ao bosutinib aumentaram nos indivíduos com compromisso renal moderado e grave. Recomenda-se uma redução da dose nos doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com creatinina sérica > 1,5 x LSN foram excluídos dos estudos da LMC. Com base numa análise farmacocinética populacional, observou-se, durante os estudos, um aumento da exposição (AUC) em doentes com compromisso renal moderado e grave no início do tratamento (ver secções 4.2 e 5.2).

Os dados clínicos são muito limitados (n = 3) relativamente aos doentes com LMC com compromisso renal moderado que recebem um aumento de dose para 600 mg de bosutinib.

Raça asiática

De acordo com análises de farmacocinética populacional, os indivíduos asiáticos têm uma depuração inferior, resultando num aumento da exposição. Por conseguinte, estes doentes

devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a reações adversas, especialmente em caso de aumento de dose.

Reações cutâneas graves

Bosutinib pode induzir reações cutâneas graves como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Bosutinib deve ser descontinuado permanentemente em doentes que tenham tido uma reação cutânea grave durante o tratamento.

Síndrome de lise tumoral

Devido à possibilidade de ocorrência de síndrome de lise tumoral (SLT), recomenda-se a correção da desidratação clinicamente significativa e o tratamento dos níveis elevados de ácido úrico antes de começar a tomar bosutinib (ver secção 4.8).

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B (VHB) ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante de fígado ou à morte.

Antes de iniciarem o tratamento com bosutinib os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento do VHB antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para o VHB (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com bosutinib devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Inibidores do citocromo P450 (CYP)3A

A utilização concomitante de bosutinib com inibidores fortes ou moderados da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de um aumento na concentração plasmática do bosutinib (ver secção 4.5).

Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem ou com um mínimo de potencial de inibição da CYP3A.

Se for necessário administrar um inibidor forte ou moderado da CYP3A durante o tratamento com bosutinib, deve-se considerar a interrupção da terapêutica com bosutinib ou uma redução da dose de bosutinib.

Indutores da CYP3A

A utilização concomitante de bosutinib com indutores fortes ou moderados da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de uma diminuição na concentração plasmática do bosutinib (ver secção 4.5).

Efeito dos alimentos

Devem-se evitar os produtos à base de toranja, incluindo sumo de toranja, e outros alimentos conhecidos por inibir a CYP3A (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre bosutinib

Inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de bosutinib com inibidores fortes da CYP3A (incluindo, entre outros, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, produtos à base de toranja incluindo sumo de toranja) ou inibidores moderados da CYP3A (incluindo, entre outros, fluconazol, ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) deve ser evitada, devido à ocorrência de um aumento na concentração plasmática do bosutinib.

Deve-se ter cuidado no caso de uma utilização concomitante de inibidores ligeiros da CYP3A com bosutinib.

Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem ou com um mínimo de potencial de inibição da enzima CYP3A.

Se for necessário administrar um inibidor forte ou moderado da CYP3A durante o tratamento com bosutinib, deve-se considerar a interrupção da terapêutica com bosutinib ou uma redução da dose de bosutinib.

Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis a quem foram administradas 5 doses diárias de 400 mg de cetoconazol (um inibidor forte da CYP3A) concomitantemente com uma única dose de 100 mg de bosutinib em jejum, o cetoconazol aumentou a C_{max} do bosutinib em 5,2 vezes e a AUC do bosutinib no plasma em 8,6 vezes, em comparação com a administração isolada de bosutinib.

Num estudo realizado com 20 indivíduos saudáveis a quem foi administrada uma dose única de 125 mg de aprepitant (um inibidor moderado da CYP3A) concomitantemente com uma dose única de 500 mg de bosutinib com alimentos, o aprepitant aumentou a C_{max} do bosutinib em 1,5 vezes e a AUC do bosutinib no plasma em 2 vezes, em comparação com a administração isolada de bosutinib.

Indutores da CYP3A

A utilização concomitante de bosutinib com indutores fortes da CYP3A (incluindo, entre outros, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, erva de São João) ou indutores moderados da CYP3A (incluindo, entre outros, bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) deve ser evitada, devido à ocorrência de uma diminuição na concentração plasmática do bosutinib.

Com base na acentuada redução da exposição ao bosutinib que ocorreu com a administração concomitante de bosutinib com rifampicina, é pouco provável que o aumento da dose de bosutinib no caso de uma administração concomitante com indutores fortes ou moderados da CYP3A compense suficientemente a perda de exposição.

Deve ser exercida precaução no caso de uma utilização concomitante de indutores ligeiros da CYP3A com bosutinib.

No seguimento da administração concomitante de uma única dose de bosutinib com 6 doses diárias de 600 mg de rifampicina após as refeições, em 24 indivíduos saudáveis, a exposição ao bosutinib (C_{max} e AUC no plasma) diminuiu para 14% e 6%, respetivamente, dos valores resultantes da administração isolada de 500 mg de bosutinib.

Inibidores da bomba de prótons (IBP)

Deve ser exercida precaução no caso de uma administração concomitante de bosutinib com IBP. Deve ser considerada como alternativa aos IBP os antiácidos de ação rápida e, sempre que possível, a administração de bosutinib e de antiácidos deve ser separada (i.e. tomar bosutinib de manhã e os antiácidos à noite). O bosutinib apresenta uma solubilidade aquosa *in vitro* dependente do pH. Quando se administrou uma única dose oral de bosutinib (400 mg) concomitantemente com várias doses orais de lansoprazol (60 mg) num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis em jejum, a C_{max} e a AUC do bosutinib diminuíram para 54% e 74%, respetivamente, dos valores resultantes da administração isolada de bosutinib (400 mg).

Efeitos de bosutinib sobre outros medicamentos

Num estudo realizado com 27 indivíduos saudáveis a quem foi administrada uma dose única de 500 mg de bosutinib concomitantemente com uma dose única de 150 mg de mesilato de etexilato de dabigatrano (um substrato da glicoproteína P [gp-P]) com alimentos, o bosutinib não aumentou a C_{max} ou a AUC do dabigatrano no plasma, em comparação com a administração isolada de mesilato de etexilato de dabigatrano. Os resultados do estudo indicam que o bosutinib não apresenta efeitos inibidores da gp-P clinicamente relevantes.

Um estudo *in vitro* indica que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas quando se administram doses terapêuticas como resultado da indução pelo bosutinib no metabolismo de medicamentos que são substratos da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Os estudos *in vitro* indicam que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas clínicas quando se administram doses terapêuticas como resultado da inibição pelo bosutinib no metabolismo de medicamentos que são substratos da CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5.

Os estudos *in vitro* indicam que o bosutinib tem um baixo potencial para inibir a proteína resistente do cancro da mama (BCRP, sistemicamente), o polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, o transportador de aniões orgânicos (OAT)1, OAT3, o transportador de catiões orgânicos (OCT)2 em concentrações clinicamente relevantes, mas pode ter potencial para inibir a BCRP no trato gastrointestinal e o OCT1.

Medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que podem prolongar o QT

Bosutinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento de QT, incluindo aqueles que tomam medicamentos antiarrítmicos como, por exemplo, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol ou outros medicamentos que possam provocar o prolongamento de QT, tais como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona e moxifloxacina (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com bosutinib e durante, pelo menos, 1 mês após a última dose e a evitar ficar grávidas enquanto tomam bosutinib. Além disso, a doente deve ser alertada para o facto de que os vómitos ou a diarreia podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, impedindo a sua absorção completa.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de bosutinib em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Bosutinib não é recomendado

durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Se bosutinib for utilizado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto estiver a tomar bosutinib, esta deve ser informada sobre os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o bosutinib e respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Um estudo do bosutinib radiomarcado [¹⁴C], realizado em ratos, demonstrou a excreção de radioatividade derivada do bosutinib no leite materno (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com bosutinib.

Fertilidade

Com base em dados não clínicos, o bosutinib pode comprometer a função reprodutiva e a fertilidade no ser humano (ver secção 5.3).

Os homens em tratamento com bosutinib devem procurar aconselhamento sobre a preservação de esperma antes do início do tratamento, devido à possibilidade de diminuição da fertilidade com a terapêutica com bosutinib.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de bosutinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, se um doente a tomar bosutinib sentir tonturas, fadiga, insuficiência visual ou outros efeitos indesejáveis com um potencial impacto sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, o doente deve abster-se destas atividades enquanto os efeitos indesejáveis persistirem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Um total de 1.272 doentes com leucemia recebeu, pelo menos, 1 dose de bosutinib em monoterapia. A duração mediana da terapêutica foi de 13,8 meses (intervalo: 0,03 a 123,3 meses). Estes doentes tinham sido recém-diagnosticados com LMC em FC, ou eram resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior com LMC em fase crónica, acelerada ou blástica, ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. Destes doentes, 268 (dose inicial de 400 mg) e 248 (dose inicial de 500 mg) são provenientes dos 2 estudos de Fase 3 em doentes com LMC sem tratamento prévio, 570 e 63 são provenientes de 2 estudos de Fase 1/2 em leucemias Ph+ com tratamento prévio e 123 doentes são provenientes de um estudo de Fase 4 de LMC com tratamento prévio. A duração mediana da terapêutica foi de 14,1 meses (intervalo: 0,3 a 24,7 meses), 61,6 meses (0,03 a 99,6 meses), 11,1 meses (intervalo: 0,03 a 123,3 meses), 30,2 meses (intervalo: 0,3 a 85,6 meses) e 5,7 meses (intervalo: 0,07 a 17,8 meses), respetivamente. As análises de segurança incluíram dados de um estudo de extensão em curso.

Observou-se pelo menos 1 reação adversa de qualquer grau de toxicidade em 1.240 (97,5%) doentes. As reações adversas mais frequentes, observadas em $\geq 20\%$ dos doentes, foram diarreia (78,1%), náuseas (40,8%), trombocitopenia (34,9%), dor abdominal (34,0%), vômitos (33,0%), erupção cutânea (31,5%), anemia (25,6%), pirexia (21,8%), fadiga (21,4%) e ALT aumentada (25,0%). Observou-se pelo menos 1 reação adversa de Grau 3 ou 4 em 814 (63,9%) doentes. As reações adversas de Grau 3 ou 4 observadas em $\geq 5\%$ dos doentes foram trombocitopenia (20,3%), anemia (10,2%), neutropenia (10,5%), ALT aumentada (12,7%), diarreia (9,6%), erupção cutânea (5,0%), lipase aumentada (8,2%) e AST aumentada (5,8%).

Lista tabular das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas em doentes nos estudos clínicos de bosutinib

(Tabela 2). Representam uma avaliação dos dados de reações adversas de 1.272 doentes com LMC em FC recém-diagnosticada, ou com LMC em fase crónica, acelerada ou blástica resistente ou intolerante à terapêutica anterior ou com LLA Ph+ que receberam pelo menos 1 dose de bosutinib em monoterapia. Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 - Reações adversas de bosutinib

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção das vias respiratórias (incluindo infeção das vias respiratórias inferiores, infeção viral das vias respiratórias, infeção das vias respiratórias superiores, infeção viral das vias respiratórias superiores), nasofaringite
Frequentes	Pneumonia (incluindo pneumonia atípica), gripe, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	
Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral**
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Trombocitopenia (incluindo redução do número de plaquetas), neutropenia (incluindo redução do número de neutrófilos), anemia (incluindo redução da hemoglobina)
Frequentes	Leucopenia (incluindo redução do número de glóbulos brancos)
Pouco frequentes	Neutropenia febril, granulocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Choque anafilático, hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Apetite diminuído
Frequentes	Desidratação, hipercaliemia, hipofosfatemia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia
Frequentes	Tonturas, disgeusia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	Acufenos
Cardiopatias	
Frequentes	Derrame pericárdico, intervalo QTc prolongado no eletrocardiograma (incluindo síndrome de QTc longo)
Pouco frequentes	Pericardite
Vasculopatias	
Frequentes	Hipertensão (incluindo tensão arterial aumentada, tensão arterial sistólica aumentada, hipertensão essencial, crise hipertensiva)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Dispneia, tosse
Frequentes	Derrame pleural

Pouco frequentes	Hipertensão pulmonar, insuficiência respiratória, edema pulmonar agudo
Afeções gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal (incluindo mal-estar abdominal, dor na parte inferior do abdômen, dor na parte superior do abdômen, hipersensibilidade dolorosa do abdômen, dor gastrointestinal)
Frequentes	Gastrite, hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia retal)
Pouco frequentes	Pancreatite (incluindo pancreatite aguda)
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada
Frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo hepatite, hepatite tóxica, doença hepática), função hepática anormal (incluindo teste de função hepática anormal, teste de função hepática aumentada, transaminases aumentadas), bilirrubinemia aumentada (incluindo hiperbilirrubinemia), gama-glutamiltransferase aumentada
Pouco frequentes	Lesão hepática (incluindo lesão hepática induzida por medicamentos)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção pruriginosa)
Frequentes	Urticária, acne, prurido
Pouco frequentes	Erupção exfoliativa, erupção medicamentosa
Raros	Eritema multiforme
Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson **, necrólise epidérmica tóxica **
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgia, dorsalgia
Frequentes	Mialgia
Afeções renais e urinárias	
Frequentes	Lesão renal aguda, insuficiência renal, compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia, astenia, edema (incluindo edema facial, edema localizado, edema periférico), fadiga (incluindo mal-estar geral)
Frequentes	Dor torácica (incluindo mal-estar torácico), dor
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Lipase aumentada (incluindo hiperlipasemia)
Frequentes	Creatininemia aumentada, amilasemia aumentada, creatinafosfoquinase no sangue aumentada

** Reações adversas identificadas pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

As descrições abaixo baseiam-se na população de segurança de 1.272 doentes que receberam, pelo menos, 1 dose de bosutinib para LMC em FC recém-diagnosticada ou para LMC em FC, FA ou FB resistente ou intolerante à terapêutica anterior ou para LLA Ph+.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Dos 297 (23%) doentes com relatos de reações adversas de anemia, 3 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a anemia. Entre estes doentes, foi observada uma toxicidade máxima de Grau 1 ou 2 em 174 (58%) doentes, de Grau 3 em 96 doentes (32%) e de Grau 4 em 27 (9%) doentes. Nestes doentes, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 2.633 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 1.529 dias).

Dos 197 (15%) doentes com relatos de reações adversas de neutropenia, 15 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido à neutropenia. Foram observados acontecimentos com toxicidade máxima de Grau 1 ou 2 em 63 (32%) doentes. Foi observada uma neutropenia com toxicidade máxima de Grau 3 em 90 (46%) doentes e de Grau 4 em 44 (22%) doentes. O tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 59 dias (intervalo: 27 a 505 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 913 dias).

Dos 445 (35%) doentes em que se observaram reações adversas de trombocitopenia, 41 (9%) abandonaram o tratamento com bosutinib devido à trombocitopenia. Foram observados acontecimentos com toxicidade máxima de Grau 1 ou 2 em 186 (42%) doentes. Foi observada uma trombocitopenia com toxicidade máxima de Grau 3 em 161 (36%) doentes e de Grau 4 em 98 (22%) doentes. Nos doentes com reações adversas de trombocitopenia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 1.688 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 1.762 dias).

Afeções hepatobiliares

Nos doentes em que se observaram reações adversas de elevações da ALT ou da AST (todos os graus), o tempo mediano para aparecimento de reação adversa foi de 29 dias com um intervalo para o aparecimento inicial de 1 a 2.465 dias para ALT e para AST. A duração mediana de um acontecimento foi de 18 dias (intervalo: 1 a 775 dias) e 15 dias (intervalo: 1 a 803 dias) para ALT e AST, respetivamente.

Em todo o programa de desenvolvimento, ocorreram elevações simultâneas das transaminases $\geq 3 \times \text{LSN}$ e da bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$ com fosfatase alcalina $< 2 \times \text{LSN}$, sem uma causa alternativa, em 1/1.611 ($< 0,1\%$) dos doentes tratados com bosutinib. Estes dados fazem parte de um estudo de bosutinib em associação com letrozole numa doente com cancro da mama metastático.

Reativação da Hepatite B

Foi notificada a reativação da Hepatite B associada a ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver secção 4.4).

Doenças gastrointestinais

Dos 994 (78%) doentes que tiveram diarreia, 10 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a este acontecimento. Foram prescritos medicamentos concomitantes para o tratamento de diarreia a 662 (66%) doentes. A toxicidade máxima da diarreia foi de Grau 1 ou 2 em 88% dos doentes e de Grau 3 em 12% dos doentes; 1 doente ($< 1\%$) teve um acontecimento de Grau 4. Nos doentes com diarreia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 2 dias (intervalo: 1 a 2.415 dias) e a duração mediana de qualquer grau de diarreia foi de 2 dias (intervalo: 1 a 2.511 dias).

Entre os 994 doentes com diarreia, 180 (18%) doentes interromperam o tratamento, dos quais 170 (94%) foram reexpostos a bosutinib. Dos que foram reexpostos, 167 (98%) não tiveram acontecimentos subsequentes nem abandonaram o tratamento com bosutinib devido a um acontecimento subsequente de diarreia.

Cardiopatias

Quatro doentes (0,3%) tiveram um prolongamento do intervalo QTcF (superior a 500 ms). Nove doentes (0,8%) tiveram um aumento do QTcF a partir do valor basal superior a 60 ms. Doentes com doença cardiovascular não controlada ou significativa, incluindo prolongamento do QTc, antes do início do tratamento, não foram incluídos em estudos clínicos (ver secções 5.1 e 5.3).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem de bosutinib em estudos clínicos limitou-se a casos isolados. Os doentes expostos a uma sobredosagem de bosutinib devem ser observados e receber o tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores de proteína cinase, código ATC: L01XE14.

Mecanismo de ação

O bosutinib pertence a uma classe farmacológica de medicamentos conhecidos por inibidores de cinase. O bosutinib inibe a cinase anormal de BCR-ABL que promove a LMC. Os estudos de modelação indicam que o bosutinib se liga ao domínio da cinase de BCR-ABL. O bosutinib também é um inibidor das cinases da família Src, incluindo Src, Lyn e Hck. O bosutinib inibe minimamente o recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o c-Kit.

Em estudos *in vitro*, o bosutinib inibe a proliferação e sobrevivência das linhas celulares estabelecidas da LMC, das linhas celulares da LLA Ph+ e das células primárias primitivas da LMC dos doentes. O bosutinib inibiu 16 de 18 formas resistentes ao imatinib do BCR-ABL expresso em linhas celulares mieloides murinas. O tratamento com bosutinib reduziu o tamanho dos tumores de LMC em ratinhos *nude* e inibiu o crescimento de tumores mieloides murinos que expressam formas do BCR-ABL resistentes ao imatinib. O bosutinib também inibe recetores de tirosina-cinase c-Fms, recetores EphA e B, cinases da família Trk, cinases da família Axl, cinases da família Tec, alguns membros da família ErbB, não recetores de tirosinacinasase Csk, serina/treonina-cinases da família Ste20 e 2 proteína cinases dependentes da calmodulina.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito da administração de bosutinib 500 mg no QTc foi avaliado num estudo aleatorizado de dose única, em dupla ocultação (relativamente a bosutinib), transversal, controlado por placebo e por moxifloxacina como tratamento aberto, realizado em indivíduos saudáveis.

Os dados deste estudo indicam que o bosutinib não prolonga o QTc em indivíduos saudáveis com a dose de 500 mg, tomada uma vez por dia com alimentos, e em condições que originam concentrações plasmáticas supraterapêuticas. Após a administração de uma única dose oral de bosutinib 500 mg (dose terapêutica) e de bosutinib 500 mg com 400 mg de cetoconazol (para obter concentrações supraterapêuticas de bosutinib) a indivíduos saudáveis, o limite superior do intervalo de confiança (IC) unilateral de 95% em torno da alteração média do QTc foi inferior a 10 ms em todos os momentos pós-dose e não foram observados acontecimentos adversos que sugerissem um prolongamento do QTc.

Num estudo realizado em indivíduos com compromisso hepático, observou-se uma frequência crescente do prolongamento de QTc > 450 ms com uma diminuição da função hepática. No estudo clínico de Fase 1/2 realizado em doentes com leucemias Ph+ previamente tratadas, foram observadas alterações no intervalo QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 6 (1,1%) dos 562 doentes. No estudo clínico de Fase 3 realizado em doentes com LMC em FC recém-diagnosticada tratados com bosutinib 400 mg, não foram observados doentes no grupo de tratamento com bosutinib com um aumento > 60 ms relativamente à condição basal quando o intervalo QT foi corrigido utilizando a fórmula de Fridericia (QTcF). No estudo clínico de Fase 3 realizado em doentes com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada tratados com bosutinib 500 mg, foram observadas alterações no intervalo QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 2 (0,8%) dos 248 doentes a receberem bosutinib. Não pode ser excluído um potencial proarrítmico de bosutinib.

Eficácia clínica

Estudo clínico da LMC em FC não tratada previamente

Estudo de bosutinib 400 mg

Foi realizado um ensaio de Fase 3, multicêntrico, aberto, de superioridade com 2 braços para avaliar a eficácia e segurança de bosutinib 400 mg administrado uma vez por dia em monoterapia comparativamente ao imatinib 400 mg administrado uma vez por dia em monoterapia, em doentes adultos com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada. O ensaio aleatorizou 536 doentes (268 em cada grupo de tratamento) com LMC Ph+ ou Ph- em FC recém-diagnosticada (população de intenção de tratar [ITT]), incluindo 487 doentes com LMC Ph+ com transcritos b2a2 e/ou b3a2 e cópias do BCR-ABL na condição basal > 0 (população de intenção de tratar modificada [mITT]).

O parâmetro de avaliação principal da eficácia foi a proporção que demonstrava uma resposta molecular *major* (MMR) aos 12 meses (48 semanas) no grupo de tratamento com bosutinib comparativamente à do grupo de tratamento com imatinib na população mITT. A MMR foi definida como uma relação BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 3 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3.000 transcritos de ABL conforme avaliado pelo laboratório central. Os parâmetros de avaliação secundários da eficácia incluíram a MMR aos 18 meses, a duração da MMR, a CCyR aos 12 meses, a duração da CCyR, a sobrevivência livre de acontecimentos (SLA) e a sobrevivência global (SG). A resposta citogenética completa ao Mês 12, um parâmetro de avaliação secundário, foi definida como a ausência de metafases Ph+ na análise de bandas cromossómicas ≥ 20 metafases derivadas de aspirado de medula óssea ou MMR caso não estivesse disponível

uma avaliação citogenética adequada. Os valores p dos outros parâmetros de avaliação além da MMR aos 12 meses e da CCyR aos 12 meses não foram ajustados para comparações múltiplas.

As características na condição basal da população mITT estavam bem equilibradas entre os 2 grupos de tratamento no que respeita à idade (a mediana da idade foi 52 anos para o grupo bosutinib e de 53 anos para o grupo imatinib onde 19,5% e 17,4% dos doentes tinham uma idade igual ou superior a 65 anos, respetivamente), ao género (mulheres 42,3% e 44,0%, respetivamente) e à raça (caucasianos 77,6% e 77,2%, asiáticos 12,2% e 12,4%, negros ou afro-americanos 4,1% e 4,1% e outros 5,7% e 5,8%, respetivamente, e 1 desconhecido em cada grupo).

Após um acompanhamento mínimo de 12 meses da população mITT, 77,6% dos doentes tratados com bosutinib (N=241) e 72,4% dos doentes tratados com imatinib (N=239) ainda estavam a receber tratamento de primeira linha.

Após um acompanhamento mínimo de 12 meses da população mITT, a descontinuação devida à progressão da doença para LMC em FA ou FB para os doentes tratados com bosutinib foi de 0,4% em comparação a 1,7% para os doentes tratados com imatinib. Cinco doentes tratados com bosutinib e 7 doentes tratados com imatinib foram re-diagnosticados com LMC em FA ou LMC em FB. A descontinuação devida a resposta subótima ou falha do tratamento, conforme avaliado pelo investigador, ocorreu em 2,0% dos doentes do grupo tratado com bosutinib em comparação com 6,3% dos doentes do grupo tratado com imatinib. Um doente tratado com bosutinib e 7 doentes tratados com imatinib morreram durante o estudo.

Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Resumo da MMR aos 12 e 18 meses e CCyR aos 12 meses, por grupo de tratamento na população mITT

Resposta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Valor p unilateral
Resposta molecular <i>major</i> (n, %)			
MMR aos 12 meses (IC 95%)	116 (47,2) ^a (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 ^a
MMR aos 18 meses (IC 95%)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 ^b
Resposta citogenética completa aos 12 meses (n, %)			
CCyR (IC 95%)	190 (77,2) ^a (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 ^a

Nota: A MMR foi definida como uma relação BCR-ABL/ABL \leq 0,1% pela escala internacional (correspondente a uma redução \geq 3 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3000 transcritos ABL conforme avaliado pelo laboratório central. A resposta citogenética completa foi definida como a ausência de metafases Ph+ na análise de bandas cromossómicas \geq 20 metafases derivadas de aspirado de medula óssea ou MMR caso não estivesse disponível uma avaliação citogenética adequada. Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; IC=intervalo de confiança; CMH=*Cochran-Mantel-Haenszel*; CCyR=resposta citogenética completa; mITT=intenção de tratar modificada; MMR=resposta molecular *major*; N/n=número de doentes; Ph+=cromossoma Filadéfica positivo.

^a Comparação estatisticamente significativa no nível de significância previamente especificado, baseada no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

^b Baseado no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

Aos 12 meses, a taxa de MR⁴ (definida como BCR-ABL \leq 0,01% [correspondente a uma redução \geq 4 log em relação à condição basal padronizada] com um mínimo de 9.800 transcritos

de ABL) foi superior no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com o grupo de tratamento com imatinib na população mITT (20,7% [IC 95%: 15,7%, 25,8%] *versus* 12,0% [IC 95%: 7,9%, 16,1%], respetivamente, valor p unilateral = 0,0052).

Aos 3, 6 e 9 meses, a proporção de doentes com MMR foi superior no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com o grupo de tratamento com imatinib (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação da MMR aos 3, 6 e 9 meses por tratamento na população mITT

Tempo	Número (%) de indivíduos com MMR		Valor p unilateral ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mês 3 (IC 95%)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
Mês 6 (IC 95%)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
Mês 9 (IC 95%)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Nota: As percentagens são baseadas no número de doentes em cada grupo de tratamento. A MMR foi definida como uma relação BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 3 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3.000 transcritos de ABL conforme avaliado pelo laboratório central.

Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; IC=intervalo de confiança;

CMH=*Cochran-Mantel-Haenszel*; LMC=leucemia mieloide crónica; mITT=intenção de tratar modificada;

MMR=resposta molecular *major*; Ph+=cromossoma Filadéfia positivo.

^a valor p baseado no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

A incidência cumulativa da MMR ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem MMR foi superior no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com o grupo de tratamento com imatinib na população mITT (45,1% [IC 95%: 38,8%, 51,2%] *versus* 33,7% [IC 95%: 27,8%, 39,6%] na semana 48; *hazard ratio* [HR] de um modelo de riscos proporcionais de subdistribuição estratificado: 1,35 [IC 95%: 1,07; 1,70], valor p unilateral=0,0086). A mediana do tempo para MMR para os respondedores foi de 24,7 semanas *versus* 36,3 semanas para os grupos de tratamento com bosutinib e imatinib, respetivamente, na população mITT.

A incidência cumulativa da CCyR ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem CCyR foi superior no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com o grupo de tratamento com imatinib na população mITT (79,1% [IC 95%: 73,4%, 83,7%] *versus* 67,3% [IC 95%: 60,9%, 72,8%] na semana 48; HR: 1,38, [IC 95%: 1,13; 1,68]; valor p unilateral=0,0003). A mediana do tempo para CCyR (apenas respondedores) foi de 23,9 semanas no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com 24,3 semanas no grupo de tratamento com imatinib.

As estimativas de *Kaplan Meier* para a SG às 48 semanas para doentes tratados com bosutinib e imatinib na população mITT foram de 99,6% (IC 95%: 97,1%, 99,9%) e de 97,9% (IC 95%: 95,0%, 99,1%), respetivamente.

Não ocorreram mortes ou transformações adicionais na população ITT.

Ensaio Clínico da LMC Intolerante ou Resistente ao Imatinib, nas FC, FA e FB

Foi realizado um ensaio multicêntrico, aberto, de Fase 1/2 com braço único para avaliar a eficácia e segurança de bosutinib 500 mg administrado uma vez por dia a doentes com LMC intolerante ou resistente ao imatinib, com coortes separadas para a doença em fase crónica,

acelerada e blástica previamente tratada com um ITC (imatinib) ou com mais do que um ITC (imatinib seguido de dasatinib e/ou nilotinib).

Neste ensaio 570 indivíduos foram tratados com bosutinib, incluindo doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com apenas 1 ITC (imatinib), doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com imatinib e, pelo menos, 1 outro ITC (dasatinib e/ou nilotinib), doentes com LMC em fase acelerada ou blástica previamente tratados com, pelo menos, 1 ITC (imatinib) e doentes com LLA Ph+ previamente tratados com, pelo menos, 1 ITC (imatinib).

O parâmetro de avaliação final de eficácia principal do estudo consistiu na taxa de resposta citogenética *major* (MCyR) obtida na 24^a semana em doentes com LMC em fase crónica resistente ao imatinib, previamente tratados com apenas 1 ITC (imatinib). Outros parâmetros de avaliação final de eficácia incluem a taxa cumulativa de MCyR, o tempo necessário para obter a MCyR e a respetiva duração, bem como o tempo necessário para obter a resposta hematológica completa (CHR) e a respetiva duração, em doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com apenas 1 ITC (imatinib). No caso dos doentes previamente tratados com imatinib e pelo menos 1 ITC adicional, os parâmetros de avaliação final incluem a taxa cumulativa de MCyR, o tempo necessário para obter a MCyR e a respetiva duração, bem como o tempo necessário para obter a CHR e a respetiva duração. No caso dos doentes com LMC em fase acelerada e blástica previamente tratados com pelo menos 1 ITC (imatinib), os parâmetros de avaliação final consistiram na resposta hematológica global (OHR) cumulativa, bem como no tempo necessário para obter a OHR e na respetiva duração. Outros parâmetros de avaliação final de eficácia incluem a transformação em fase acelerada/fase blástica, a sobrevivência livre de progressão e a SG para todas as coortes.

FC

Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica, previamente tratados com imatinib e pelo menos 1 ITC adicional (acompanhamento mínimo de 48 meses, uma duração mediana de tratamento de 9 meses e 24,4% ainda sob tratamento aos 48 meses), e relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica anteriormente tratados apenas com imatinib (acompanhamento mínimo de 60 meses, duração mediana do tratamento de 26 meses e 40,5% ainda sob tratamento aos 60 meses), são apresentados na Tabela 5.

Doentes com LMC nas FA e FB

Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em FA (acompanhamento mínimo de 48 meses, duração mediana do tratamento de 10 meses e 17,7% ainda sob tratamento aos 48 meses) e FB (acompanhamento mínimo de 48 meses, duração mediana do tratamento de 2,8 meses e 3,1% ainda sob tratamento aos 48 meses) são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Resultados de eficácia em doentes com LMC nas fases crónica e avançada previamente tratados*

	LMC Ph+ em FC com tratamento prévio apenas com imatinib	LMC Ph+ em FC com tratamento prévio com imatinib e dasatinib ou nilotinib	Fase acelerada com tratamento prévio pelo menos com imatinib	Fase blástica com tratamento prévio pelo menos com imatinib
Resposta citogenética cumulativa^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (IC 95%)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (IC 95%)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,64)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Tempo para a MCyR relativamente aos respondedores^b apenas, semanas (IC 95%)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
Duração da MCyR^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M no 1º/2º anos, % (IC 95%)^c	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
K-M no 4º/5º anos, % (IC 95%)^c	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
Mediana, semanas (IC 95%)	N/O	N/O	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Resposta hematológica cumulativa^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Global, % (IC 95%)	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Major, % (IC 95%)	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Completa, % (IC 95%)	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
Tempo para OHR relativamente aos respondedores apenas, semanas (IC 95%)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)

	LMC Ph+ em FC com tratamento prévio apenas com imatinib	LMC Ph+ em FC com tratamento prévio com imatinib e dasatinib ou nilotinib	Fase acelerada com tratamento prévio pelo menos com imatinib	Fase blástica com tratamento prévio pelo menos com imatinib
Duração da CHR/OHR^c	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M no 1º/2º anos, %	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
(IC 95%)^c	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
K-M no 4º/5º anos, %	N/O	N/O	207,0 (63,1; N/E)	32,0 (29,0; 54,6)
(IC 95%)^c				
Mediana, semanas (IC 95%)				
Transformação em fase acelerada/fase blástica^f	N=284	N=119	N=79	N/A
Transformação durante o tratamento, n	15	5	3	
Sobrevivência livre de progressão^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M no 1º/2º anos, %	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
(IC 95%)^c	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
K-M no 4º/5º anos, %	N/O	N/O	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)
(IC 95%)^c				
Mediana, meses (IC 95%)				
Sobrevivência global^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M no 1º/2º anos, %	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
(IC 95%)^c	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
K-M no 4º/5º anos, %	N/O	N/O	N/O	10,9 (8,7; 19,7)
(IC 95%)^c				
Mediana, meses (IC 95%)				

*Para os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada ver o texto acima.

Data de resumo: 2 out 2015

Crítérios da Resposta Citogenética: a Resposta Citogenética *Major* incluía respostas citogenéticas completas [0% de metafases Ph+ da medula óssea ou < 1% de células positivas identificadas por hibridização fluorescente *in situ* (FISH)] ou parciais (1%-35%). As respostas citogenéticas baseavam-se na percentagem de metafases Ph+ entre ≥ 20 células em metafase de cada amostra de medula óssea. A análise de FISH (≥ 200 células) poderia ser utilizada para avaliações citogenéticas após o início do estudo se não estivessem disponíveis ≥ 20 metafases.

Resposta hematológica global (OHR) = resposta hematológica *major* (resposta hematológica completa + nenhum sinal de leucemia) ou regresso à fase crónica (RFC). Todas as respostas foram confirmadas após

4 semanas. Resposta hematológica completa (CHR) para a LMC em fase acelerada e blástica: contagem dos glóbulos brancos inferior ou igual ao limite superior do normal (LSN) institucional, número de plaquetas superior ou igual a 100.000/mm³ e inferior a 450.000/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) superior ou igual a 1,0 x 10⁹/l, ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico, menos de 5% de mielócitos + metamielócitos na medula óssea, menos de 20% de basófilos no sangue periférico e ausência de envolvimento extramedular. Nenhum sinal de leucemia (NSL): cumpre todos os outros critérios para a CHR, salvo a possibilidade de trombocitopenia (número de plaquetas superior ou igual a 20.000/mm³ e inferior a 100.000/mm³) e/ou neutropenia (ANC superior ou igual a 0,5 x 10⁹/l e inferior a 1,0 x 10⁹/l). Regresso à fase crónica (RFC) =desaparecimento de características que definem as fases acelerada e blástica, mas ainda em fase crónica.

Abreviaturas: FA=fase acelerada; FB=fase blástica; Ph+=cromossoma Filadélfia positivo; FC=fase crónica; LMC=leucemia mieloide crónica; K-M=*Kaplan-Meier*; N/n=número de doentes; N/A=não aplicável; N/O=não obtida durante o tempo de acompanhamento mínimo; N/E=não estimável; IC=intervalo de confiança; MCyR=resposta citogenética *major*; CCyR=resposta citogenética completa; OHR=resposta hematológica global; CHR=resposta hematológica completa.

- a. Inclui os doentes (N) com uma avaliação válida no início do estudo. As análises permitem que os respondedores iniciais que mantiveram a resposta após o início do estudo sejam respondedores. Tempo de acompanhamento mínimo (tempo entre a primeira dose do último doente e a data de resumo dos dados) de 60 meses para a fase crónica tratada apenas com imatinib e de 48 meses para a fase crónica tratada com imatinib e pelo menos 1 outro ITC, FA e FB.
- b. Inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a MCyR.
- c. 2 anos (24 meses) e 5 anos (60 meses) para FC tratada apenas com imatinib e 1 ano (12 meses) e 4 anos (48 meses) para FC tratada com imatinib e pelo menos 1 outro ITC, FA e FB
- d. O tamanho da amostra (N) inclui doentes com uma avaliação hematológica válida no início do estudo. Estas análises permitem que os respondedores iniciais que mantiveram a resposta após o início do estudo sejam respondedores.
- e. Inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a CHR no caso dos doentes em fase crónica e a OHR no caso dos doentes em fase acelerada e blástica.
- f. Incluindo os doentes (N) que receberam pelo menos uma dose de bosutinib.

Com base nas informações clínicas limitadas do estudo de Fase 1/2, foi observada alguma evidência de atividade clínica em doentes com mutações BCR-ABL (ver Tabela 6).

Tabela 6 – Resposta de acordo com a mutação BCR-ABL na condição basal, na população avaliável com LMC em fase crónica: imatinib anterior e dasatinib e/ou nilotinib (terceira linha)

Mutação BCR-ABL na condição basal	Incidência na condição basal n (%) ^a	MCyR atingido ou mantido Resp/Aval ^b (%) N=112
Mutação avaliada	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Sem mutação	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Com pelo menos 1 mutação	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutações resistentes ao dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutações resistentes ao nilotinib ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Data de resumo: 2 outubro 2015

Nota: As mutações na condição basal foram identificadas antes da primeira administração do fármaco do estudo ao doente.

Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; FC=fase crónica; LMC=leucemia mieloide crónica; MCyR=resposta citogenética *major*; N/n=número de doentes; Resp=respondedores; Aval = avaliável.

^a A percentagem baseia-se no número de doentes com avaliação de mutações na condição basal.

^b A população avaliável inclui doentes com uma avaliação da doença válida na condição basal.

^c 2 doentes tiveram mais do que 1 mutação nesta categoria.

Um doente com mutação E255V previamente tratado com nilotinib atingiu CHR como a melhor resposta.

Testes *in vitro* indicaram que o bosutinib tinha atividade limitada nas mutações T315I ou V299L. Deste modo, não se espera atividade clínica em doentes com estas mutações.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bosulif em um ou mais subgrupos da população pediátrica na LMC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de introdução no mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma única dose de bosutinib (500 mg) com alimentos a indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta foi de 34%. A absorção foi relativamente lenta, com um tempo mediano até à concentração máxima (t_{max}) após 6 horas. O bosutinib apresenta aumentos proporcionais à dose em termos de AUC e C_{max} , no intervalo de doses de 200 a 600 mg. Em comparação com o estado de jejum, a administração da dose com alimentos

aumentou a C_{max} do bosutinib em 1,8 vezes e a AUC do bosutinib em 1,7 vezes. Em doentes com LMC no estado estacionário, a C_{max} (média geométrica, % do coeficiente de variação [CV]) foi de 145 (14) ng/ml, e a AUC_{ss} (média geométrica, % CV) foi de 2.700 (16) ng•h /ml após a administração diária de 400 mg de bosutinib com alimentos. Após a administração diária de 500 mg de bosutinib com alimentos, a C_{max} foi de 200 (6) ng/ml, e a AUC_{ss} de 3.640 (12) ng•h/ml. A solubilidade do bosutinib é dependente do pH e a absorção é reduzida quando o pH gástrico aumenta (ver secção 4.5).

Distribuição

Após a administração intravenosa de uma única dose de 120 mg de bosutinib a voluntários saudáveis, o bosutinib teve um volume de distribuição médio (% coeficiente de variação [CV]) de 2,331 (32) l, o que sugere que o bosutinib é extensivamente distribuído ao tecido extravascular.

O bosutinib ligou-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (94%) e *ex vivo* em indivíduos saudáveis (96%), sendo que a ligação foi independente da concentração.

Biotransformação

Os estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o bosutinib (substância ativa) é submetido a um metabolismo predominantemente hepático no ser humano. Após a administração de uma ou várias doses de bosutinib (400 ou 500 mg) a indivíduos, os principais metabolitos circulantes foram o bosutinib oxidesclorado (M2) e *N*-desmetilado (M5), com o bosutinib *N*-óxido (M6) como metabolito circulante secundário. A exposição sistémica do metabolito *N*-desmetilado correspondeu a 25% da substância ativa e a do metabolito oxidesclorado a 19% da substância ativa. Os 3 metabolitos apresentaram uma atividade $\leq 5\%$ da atividade do bosutinib num ensaio de proliferação, independente da fixação, dos fibroblastos transformados em Src. Nas fezes, o bosutinib e o bosutinib *N*-desmetilado foram os principais componentes relacionados com o fármaco. Os estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicaram que a principal isozima do citocromo P450 envolvida no metabolismo do bosutinib é a CYP3A4, e os estudos de interação medicamentosa demonstraram que o cetoconazole e a rifampicina têm um efeito marcado na farmacocinética do bosutinib (ver secção 4.5). Não foi observado qualquer metabolismo do bosutinib com as CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A5.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, após uma única dose intravenosa de 120 mg de bosutinib, a média (% CV) da semi-vida de eliminação terminal foi de 35,5 (24) horas e a média (% CV) da depuração foi de 61,9 (26) l/h. Num estudo de balanço de massas com bosutinib administrado oralmente, uma média de 94,6% do total da dose foi recuperada em 9 dias; as fezes (91,3%) foram a principal via de excreção, com 3,29% da dose recuperada na urina. Setenta e cinco por cento da dose foi recuperada em 96 horas. A excreção de bosutinib inalterado na urina foi baixa, com aproximadamente 1% da dose, tanto em indivíduos saudáveis como nos que tinham tumores sólidos malignos avançados.

Populações especiais

Compromisso hepático

Avaliou-se a administração de uma dose de 200 mg de bosutinib com alimentos numa coorte de 18 indivíduos com compromisso hepático (classes A, B e C de Child-Pugh) e 9 indivíduos saudáveis equivalentes. A C_{max} do bosutinib no plasma aumentou 2,4 vezes, 2 vezes e 1,5 vezes, respetivamente, nas classes A, B e C de Child-Pugh e a AUC do bosutinib no plasma aumentou 2,3 vezes, 2 vezes e 1,9 vezes, respetivamente. O $t_{1/2}$ do bosutinib aumentou nos doentes com compromisso hepático em comparação com os indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

Num estudo sobre compromisso renal, administrou-se uma dose única de 200 mg de bosutinib com alimentos a 26 indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave e a 8 voluntários saudáveis equivalentes. O compromisso renal baseava-se numa CL_{Cr} (calculada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*) <30 ml/min (compromisso renal grave), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (compromisso renal moderado) ou $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (compromisso renal ligeiro). Os indivíduos com compromisso renal moderado e grave apresentaram um aumento da AUC, em comparação com os voluntários saudáveis, de 35% e 60%, respetivamente. A C_{max} de exposição máxima aumentou 28% e 34% nos grupos do compromisso renal moderado e grave, respetivamente. A exposição ao bosutinib não aumentou nos indivíduos com compromisso renal ligeiro. A semivida de eliminação do bosutinib em indivíduos com compromisso renal foi semelhante à verificada nos indivíduos saudáveis.

Os ajustes da dose para o compromisso renal basearam-se nos resultados deste estudo e na farmacocinética linear conhecida do bosutinib no intervalo de dose entre 200 e 600 mg.

Idade, sexo e raça

Não foram realizados estudos formais para avaliar os efeitos destes fatores demográficos. As análises farmacocinéticas populacionais realizadas em doentes com leucemia Ph + ou com tumor sólido maligno e em participantes saudáveis indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes devido à idade, ao sexo ou ao peso corporal. Análises de farmacocinética populacional revelaram que os indivíduos asiáticos tinham uma depuração 18% inferior, correspondendo a um aumento de aproximadamente 25% na exposição (AUC) ao bosutinib.

População pediátrica

Bosulif ainda não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O bosutinib foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e fototoxicidade.

Farmacologia de segurança

O bosutinib não teve efeitos sobre as funções respiratórias. Num estudo do sistema nervoso central (SNC), os ratos tratados com bosutinib apresentaram uma diminuição do tamanho das pupilas e uma alteração na marcha. Não foi estabelecido um nível sem efeitos observáveis (NOEL) para o tamanho das pupilas, mas o NOEL relativo à alteração na marcha ocorreu com exposições de aproximadamente 11 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e de 8 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na C_{max} não ligada nas respetivas espécies). A atividade *in vitro* do bosutinib em ensaios do hERG sugeriu um potencial para o prolongamento da repolarização cardíaca ventricular (QTc). Num estudo oral do bosutinib realizado em cães, o bosutinib não produziu alterações na tensão arterial, arritmias ventriculares ou auriculares anormais nem prolongamento do intervalo PR, QRS ou QTc no ECG com exposições até 3 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e de 2 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na C_{max} não ligada nas respetivas espécies). Observou-se um aumento retardado da frequência cardíaca. Num estudo intravenoso realizado em cães, foram observados aumentos transitórios na frequência cardíaca e diminuições na tensão arterial, bem como um prolongamento mínimo do QTc (<10 ms), com exposições variando entre aproximadamente 6 a 20 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 4 a 15 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na C_{max} não ligada nas respetivas espécies). A relação entre os efeitos observados e o tratamento com o medicamento foi inconclusiva.

Toxicidade de dose repetida

Os estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratos com uma duração máxima de 6 meses e em cães com uma duração máxima de 9 meses revelaram que o sistema gastrointestinal é o principal órgão alvo da toxicidade do bosutinib. Os sinais clínicos de toxicidade incluíam alterações fecais e foram associados ao consumo diminuído de alimentos e à perda de peso corporal, o que provocou ocasionalmente a morte ou a eutanásia eletiva.

A nível histopatológico, observaram-se dilatação luminal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragia, erosão e edema do tubo digestivo, bem como eritrocitose sinusal e hemorragia nos gânglios linfáticos mesentéricos. O fígado também foi identificado como órgão alvo nos ratos. As toxicidades foram caracterizadas por um aumento no peso dos fígados em correlação com hipertrofia hepatocelular que ocorreu na ausência de enzimas hepáticas elevadas ou sinais microscópicos de citotoxicidade hepatocelular, e tem uma relevância desconhecida para o ser humano. A comparação de exposição entre as espécies indica que a exposição que não provocou acontecimentos adversos nos estudos de toxicidade de 6 e 9 meses realizados em ratos e cães, respetivamente, foi semelhante à exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg ou 500 mg (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies).

Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em mamíferos *in vitro* e *in vivo*, com e sem ativação metabólica, não revelaram qualquer sinal de potencial mutagénico do bosutinib.

Toxicidade reprodutiva e toxicidade de desenvolvimento

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, a fertilidade diminuiu ligeiramente nos machos. Nas fêmeas observaram-se reabsorções embrionárias aumentadas e com diminuições de implantações e de embriões viáveis. A dose na qual não foram observados efeitos reprodutivos adversos nos machos (30 mg/kg/dia) e nas fêmeas (3 mg/kg/dia) resultou em exposições iguais a 0,6 vezes e 0,3 vezes, respetivamente, a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 0,5 vezes e 0,2 vezes, respetivamente, a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies). Não pode ser excluído um efeito na fertilidade masculina (ver secção 4.6).

A exposição fetal à radioatividade derivada do bosutinib durante a gravidez foi demonstrada num estudo de transferência placentária realizado em ratos fêmea Sprague-Dawley grávidas. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos, observou-se uma redução do número de crias nascidas com uma dose ≥ 30 mg/kg/dia, um aumento da incidência de perda total da ninhada e uma diminuição do crescimento das crias após o nascimento com uma dose de 70 mg/kg/dia. A dose com a qual não se observaram efeitos adversos ao nível do desenvolvimento (10 mg/kg/dia) resultou em exposições iguais a 1,3 vezes e 1,0 vezes à exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 500 mg, respetivamente (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies). Num estudo de toxicidade de desenvolvimento realizado em coelhos com a dose maternalmente tóxica, foram observadas anomalias fetais (esternebras fundidas e 2 fetos tiveram várias observações viscerais) e uma ligeira diminuição do peso corporal dos fetos. A exposição com a dose máxima testada em coelhos (10 mg/kg/dia) que não provocou efeitos fetais adversos era igual a 0,9 vezes e 0,7 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg ou 500 mg, respetivamente (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies).

No seguimento de uma única administração oral (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado [^{14}C] a ratos fêmea Sprague-Dawley lactantes, a radioatividade foi rapidamente excretada no leite materno, apenas 0,5 h após a administração. A concentração de radioatividade no leite foi até 8

vezes superior do que no plasma. Tal permitiu que concentrações de radioatividade mensuráveis aparecessem no plasma das crias.

Carcinogenicidade

O bosutinib não se revelou carcinogénico no estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado em ratos.

Fototoxicidade

O bosutinib demonstrou a capacidade de absorver luz na gama do UV-B e UV-A que é distribuída na pele e no trato uveal dos ratos pigmentados. No entanto, o bosutinib não demonstrou um potencial para a fototoxicidade da pele ou dos olhos em ratos pigmentados expostos ao bosutinib na presença de radiação UV com exposições ao bosutinib até 3 vezes e 2 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg ou 500 mg, respetivamente (com base na C_{max} não ligada nas respetivas espécies).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmelose sódica (E468)

Poloxamero 188

Povidona (E1201)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister branco opaco de 3 camadas (PVC/Policlorotrifluoroeteno/PVC), selado com laminado perfurável, com 14 ou 15 comprimidos.

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 28, 30 ou 112 comprimidos.

Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 28 ou 30 comprimidos.

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 28 ou 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de março de 2013

Data da última renovação: 13 de fevereiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.