



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BOSULIF® Comprimidos Recubiertos 100 mg
BOSULIF® Comprimidos Recubiertos 500 mg
(Bosutinib)

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

Bosulif® Comprimidos Recubiertos 100 mg

Bosulif® Comprimidos Recubiertos 500 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos de bosutinib de 100 mg: cada comprimido contiene bosutinib monohidrato equivalente a 100 mg de bosutinib.

Comprimidos de bosutinib de 500 mg: cada comprimido contiene bosutinib monohidrato equivalente a 500 mg de bosutinib.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Comprimido Recubierto.

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

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

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bosutinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recientemente diagnosticada.

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

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

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

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

Ajustes de dosis

En el estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se permitieron aumentos de la dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes que no mostraron una respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas o una respuesta citogenética completa (RC y C) transcurridas 12 semanas y que no tuvieran acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el producto en investigación de grado 3 o superior. Sin embargo, en el estudio de fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada tratados con 400 mg de bosutinib se permitieron aumentos de la dosis en incrementos de 100 mg hasta un máximo de 600 mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostró transcritos de BCR-ABL $\leq 10\%$ en el mes 3, no tuvo una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del aumento, y todas las toxicidades no hematológicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1.

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

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

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

Ajustes de dosis en función de las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

Si aparece toxicidad no hematológica moderada o grave, clínicamente significativa, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib, y una vez resuelta la toxicidad se puede reanudar el tratamiento a una dosis reducida en 100 mg tomada una vez al día. Si resulta adecuado desde el punto de vista clínico, puede plantearse ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis previa a la reducción de dosis tomada una vez al día (ver sección 4.4). Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.

Transaminasas hepáticas elevadas: si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib hasta que se recupere una concentración $\leq 2,5$ veces el LSN, tras lo que puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día. Si la recuperación tarda más de 4 semanas, debe considerarse el cese del tratamiento con bosutinib. Si aparecen elevaciones de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN junto con incrementos de la bilirrubina > 2 veces el LSN y en la fosfatasa alcalina < 2 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (ver sección 4.4).

Diarrea: en caso de diarrea de grado 3-4 conforme a los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés) del NCI, el tratamiento con bosutinib debe interrumpirse, y tras la recuperación hasta grado ≤ 1 , puede reanudarse el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda reducir la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia grave o persistente, tal y como se describe en la Tabla 1:

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

<p>RAN^a < 1,0 x 10⁹/l y/o Plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<p>No tratar con bosutinib hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con bosutinib a la misma dosis que antes. Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reducir la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanudar el tratamiento.</p> <p>Si vuelve a aparecer citopenia, reducir la dosis en otros 100 mg tras la recuperación, y reanudar el tratamiento.</p> <p>Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.</p>
---	---

^a RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [Cl_{Cr}] 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg al día con alimentos (ver las secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg al día con alimentos (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Se puede considerar el aumento de la dosis a 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con insuficiencia renal moderada o a 300 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave si no

experimentan reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{Cr} 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Trastornos cardiacos

En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes (por ejemplo, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva o angina inestable). En el caso de los pacientes con trastornos cardiacos importantes debe procederse con precaución (ver sección 4.4).

Trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo

En los estudios clínicos, se excluyó a los pacientes con trastorno gastrointestinal reciente o en curso clínicamente significativo (por ejemplo, vómitos y/o diarrea graves). En el caso de los pacientes con trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo, debe procederse con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Bosulif se debe tomar por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver sección 5.2). Si el paciente olvida tomar una dosis durante más de 12 horas, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática (ver las secciones 5.1 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones de la función hepática

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

Dichos aumentos se produjeron generalmente al comienzo del tratamiento (de los pacientes que experimentaron un aumento de transaminasas de cualquier grado, > 80% de dichos pacientes

experimentaron el primer evento dentro de los 3 primeros meses). Los pacientes en tratamiento con bosutinib deben hacerse pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, y según indicación clínica.

Los pacientes con aumento de las transaminasas han de manejarse mediante interrupción temporal del tratamiento con bosutinib (considerando que tras recuperación a Grado 1 o al nivel basal puede hacerse una reducción de la dosis), o mediante suspensión definitiva de bosutinib. Los aumentos de transaminasas, especialmente si tienen lugar con incrementos concomitantes de bilirrubina, pueden constituir una señal temprana de lesión hepática inducida por el medicamento, por lo que estos pacientes han de ser manejados adecuadamente (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Diarrea y vómitos

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómitos, por lo que pacientes con alteraciones gastrointestinales clínicamente significativas recientes o en curso deberían utilizar este medicamento con precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, ya que pacientes de estas características fueron excluidos de los ensayos clínicos. A los pacientes con diarrea y vómitos se les debe proporcionar el tratamiento habitual, que incluye un medicamento antidiarreico o antiemético y/o la reposición de líquidos. Además, la diarrea y los vómitos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver las secciones 4.2 y 4.8). El agente antiemético, domperidona, tiene el potencial de prolongar el intervalo QT (QTc) y de inducir arritmias - “*torsade de pointes*”; por ello, debe evitarse coadministrar domperidona. Sólo debe usarse en caso de que el resto de medicamentos no resulten eficaces. En situaciones de este tipo es obligatorio realizar una evaluación individualizada de la relación riesgo/beneficio, y debe vigilarse la posible aparición de una prolongación del intervalo QTc en los pacientes.

Mielosupresión

El tratamiento con bosutinib se asocia con mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, y a partir de ahí, mensualmente, o según indicación clínica. La mielosupresión debe o puede controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib puede asociarse a una retención de líquidos, incluyendo derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar y/o edema periférico. Los pacientes se deben monitorizar y controlar utilizando el tratamiento habitual. Además, la retención de líquidos puede controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver 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 (ver sección 4.2).

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 [sección 4.5]). 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.

Insuficiencia renal

El tratamiento con bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con bosutinib en ensayos clínicos. En pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con 400 mg, la mediana de disminución de la TFGe en relación con el valor basal fue de 4,9 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, 9,2 ml/min/1,73 m² a los 6 meses y 11,1 ml/min/1,73 m² a los 12 meses. Los pacientes no tratados previamente con LMC tratados con 500 mg mostraron una mediana de disminución de TFGe de 5,1 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, de 9,2 ml/min/1,73 m² a los 12 meses y de hasta 16,3 ml/min/1,73 m² hasta los 5 años de seguimiento para pacientes en tratamiento. Los pacientes con LMC tratada previamente y en fase avanzada tratados con 500 mg mostraron una mediana de disminución de TFGe de 5,3 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, de 7,6 ml/min/1,73 m² a los 12 meses y de hasta 10,9 ml/min/1,73 m² en un periodo de hasta 4 años de tratamiento. Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y supervisarla minuciosamente durante el tratamiento con bosutinib, prestando especial atención en el caso de aquellos pacientes que tienen una insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que puedan provocar nefrotoxicidad, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En un estudio sobre la insuficiencia renal, las exposiciones a bosutinib se aumentaron en pacientes con la función renal moderada y gravemente afectada. Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

En los estudios de LMC se excluyó a los pacientes con una creatinina sérica > 1,5 veces el LSN. De acuerdo con un análisis de las características farmacocinéticas, se observó que, al inicio del tratamiento, durante los estudios se produjo un aumento de la exposición (ABC) en los pacientes con una insuficiencia renal moderada y grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los datos clínicos son muy limitados (n = 3) para pacientes con LMC e insuficiencia renal moderada que reciben una dosis aumentada de 600 mg de bosutinib.

Reacciones cutáneas graves

Bosutinib puede provocar reacciones cutáneas graves, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la 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 (ver sección 4.8).

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con bosutinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con bosutinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A

Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib (ver sección 4.5).

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

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

Inductores del CYP3A

Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A, ya que se produciría una disminución de la concentración plasmática de bosutinib (ver sección 4.5).

Efecto de los alimentos

Debe evitarse el consumo de productos que contengan pomelo, incluyendo el zumo de pomelo, así como de otros alimentos con un efecto conocido de inhibición del CYP3A (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib

Inhibidores del CYP3A

Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inhibidores potentes del CYP3A (entre otros, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, mibefradilo, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir o productos con

pomelo, incluido el zumo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib.

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

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

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

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

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

Inductores del CYP3A

Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inductores potentes del CYP3A (entre otros, carbamacepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (entre otros, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina), ya que se produciría una disminución de la concentración plasmática de bosutinib.

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

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

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

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Debe procederse con precaución en caso de que bosutinib se administre de forma concomitante con IBP. Siempre que sea posible, debe considerarse el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBP, distanciando los momentos de administración de bosutinib y de los antiácidos (es decir, toma de bosutinib por la mañana y de los antiácidos por la noche). Bosutinib muestra solubilidad acuosa *in vitro* dependiente de pH. En un estudio que se llevó a cabo cuando se administró una dosis única, por vía oral, de bosutinib (400 mg) junto con varias dosis por vía oral de lansoprazol (60 mg) en 24 sujetos sanos en

ayunas, la C_{max} y el ABC de bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de bosutinib (400 mg) administrado sin ningún otro medicamento.

Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos

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

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

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

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

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT, incluidos los pacientes que tomen medicamentos antiarrítmicos tales como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, u otros medicamentos que puedan conducir a una prolongación del intervalo QT, tales como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Embarazo

Los datos relativos al uso de bosutinib en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar bosutinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se utiliza bosutinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con bosutinib, se la debe advertir del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En un estudio con bosutinib radiomarcado [¹⁴C] en ratas, se demostró que había excreción de radioactividad derivada del bosutinib en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo potencial en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con bosutinib.

Fertilidad

Teniendo en cuenta los hallazgos no clínicos, bosutinib podría alterar la función reproductora y la fertilidad en los seres humanos (ver sección 5.3). A los hombres que vayan a ser tratados con bosutinib se les recomienda que soliciten información sobre la preservación del espermatozoides antes de iniciar el tratamiento, por la posibilidad de que la fertilidad se vea disminuida por el tratamiento con bosutinib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 1272 pacientes con leucemia recibieron al menos una dosis de bosutinib como agente único. La mediana de la duración del tratamiento fue de 13,8 meses (intervalo: de 0,03 a 123,3 meses). Dichos pacientes tenían LMC en fase crónica recién diagnosticada, o bien LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. De dichos pacientes, 268 (dosis inicial de 400 mg) y 248 (dosis inicial de 500 mg) procedían de los 2 estudios de fase 3 realizado en pacientes con LMC no tratados previamente, 570 y 63 pacientes procedían de 2 estudios de fase 1/2 realizados en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente y 123 pacientes procedían de un estudio de fase 4 realizado en pacientes de LMC tratados previamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14,1 meses (intervalo: de 0,3 a 24,7 meses), de 61,6 meses (intervalo: de 0,03 a 99,6 meses), de 11,1 meses (intervalo: de 0,03 a 123,3 meses), de 30,2 meses (intervalo: de 0,3 a 85,6 meses) y de 5,7 meses (intervalo: de 0,07 a 17,8 meses), respectivamente. Los análisis de seguridad incluyeron datos de un estudio de extensión en curso.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1.240 (97,5%) pacientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron diarrea (78,1%), náuseas (40,8%), trombocitopenia (34,9%), dolor abdominal (34,0%), vómitos (33,0%), erupción cutánea (31,5%), anemia (25,6%), pirexia (21,8%), fatiga (21,4%) y elevación de la concentración de ALT (25,0%). Se notificó al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 814 (63,9%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (20,3%), anemia (10,2%), neutropenia (10,5%), elevación de la concentración de ALT (12,7%), diarrea (9,6%), erupción (5,0%), elevación de la concentración de lipasas (8,2%) y elevación de la concentración de AST (5,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con bosutinib (Tabla 2). Representan una evaluación de los datos de las reacciones adversas procedentes de 1272 pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada, con LMC en fase crónica, acelerada o blástica

resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores o con LLA Ph+ que habían recibido al menos una dosis de bosutinib como agente único.

Estas reacciones adversas se presentan conforme al sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

TABLA 2 - REACCIONES ADVERSAS DE BOSUTINIB

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio (incluida infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior), nasofaringitis
Frecuentes	Neumonía (incluida neumonía atípica), gripe, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Trombocitopenia (incluido recuento de plaquetas disminuido), neutropenia (incluido recuento de neutrófilos disminuido), anemia (incluida hemoglobina disminuida)
Frecuentes	Leucopenia (incluido recuento de glóbulos blancos disminuido)
Poco frecuentes	Neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación, hiperpotasemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Derrame pericárdico, intervalo QTc del electrocardiograma prolongado (incluido el síndrome de QTc largo)
Poco frecuentes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión (incluida tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disnea, tos
Frecuentes	Derrame pleural
Poco frecuentes	Hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido malestar abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal)

Frecuentes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal)
Poco frecuentes	Pancreatitis (incluida pancreatitis aguda)
Trastornos hepato biliares	
Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis, hepatitis tóxica, trastorno hepático), función hepática anormal (incluida prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas), bilirrubina en sangre elevada (incluida hiperbilirrubinemia), gamma- glutamiltransferasa elevada
Poco frecuentes	Lesión hepática (incluida lesión hepática inducida por el medicamento)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción (incluida erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa)
Frecuentes	Urticaria, acné, prurito
Poco frecuentes	Erupción exfoliativa, erupción medicamentosa
Raras	Eritema multiforme
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson **, necrólisis epidérmica tóxica **
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal agudo, fallo renal, insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, edema (incluido edema facial, edema localizado, edema periférico), fatiga (incluido malestar general)
Frecuentes	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Lipasa elevada (incluida hiperlipasemia)
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre, amilasa elevada, creatina-fosfoquinasa en sangre elevada

** Reacción adversa identificada tras la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 297 (23%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 3 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la anemia. De estos pacientes, 174 (58%) experimentaron toxicidad de grado 1 o 2 como toxicidad máxima, en 96 (32%) pacientes fue de grado 3, y en 27 (9%) pacientes fue de grado 4. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 2.633 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.529 días).

De los 197 (15%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 15 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la neutropenia. Sesenta y tres (32%) pacientes experimentaron

acontecimientos de grado 1 o 2 como toxicidad máxima. La neutropenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 90 (46%) pacientes, y fue de grado 4 en 44 (22%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 59 días (intervalo comprendido entre 27 y 505 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 913 días).

De los 445 (35%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de trombocitopenia, a 41 (9%) pacientes se les suspendió el tratamiento con bosutinib a causa de la trombocitopenia. Ciento ochenta y seis (42%) pacientes experimentaron acontecimientos de Grado 1 o 2 como toxicidad máxima. La trombocitopenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 161 (36%) pacientes, y fue de grado 4 en 98 (22%) pacientes. En los pacientes con reacciones adversas de trombocitopenia, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.762 días).

Trastornos hepatobiliares

En los pacientes con notificaciones por reacciones adversas de elevaciones de ALT o de AST (todos los grados), la mediana del tiempo observado hasta la aparición de estos trastornos fue de 29 días, con un intervalo comprendido entre 1 y 2.465 días hasta la aparición de la elevación de la ALT y la AST. La mediana de la duración por acontecimiento fue de 18 días (intervalo comprendido entre 1 y 775 días) y de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 803) para la ALT y la AST, respectivamente.

A lo largo de todo el programa de desarrollo se produjo, sin causas alternativas, una elevación simultánea de las concentraciones de transaminasas ≥ 3 x LSN y de bilirrubina > 2 x LSN con la fosfatasa alcalina < 2 x LSN en 1/1.611 ($< 0,1\%$) de los sujetos tratados con bosutinib. Esta observación tuvo lugar en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol en una paciente con cáncer de mama metastásico.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los TKIs BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

De los 994 (78%) pacientes que experimentaron diarrea, a 10 se les retiró el tratamiento con bosutinib a causa de ese acontecimiento. Se administraron medicamentos concomitantes para tratar la diarrea en 662 (66%) pacientes. La diarrea fue de grado 1 o 2 como toxicidad máxima en el 88% de los pacientes y de grado 3 en el 12% de los pacientes; 1 paciente ($< 1\%$) sufrió un acontecimiento de grado 4. En los pacientes con diarrea, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2.415 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2.511 días).

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

Trastornos cardiacos

Cuatro pacientes (0,3%) sufrieron una prolongación del intervalo QTcF (superior a 500 milisegundos). Nueve (0,8%) pacientes experimentaron un aumento del QTcF desde el nivel basal que excedió los 60 milisegundos. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades

cardiovasculares no controladas o importantes, incluyendo prolongación del QTc en los electrocardiogramas basales (ver las secciones 5.1 y 5.3).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos realizados, la experiencia de sobredosis con bosutinib se limitó a casos aislados. A los pacientes que tomen una sobredosis de bosutinib se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01XE14.

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

De los datos de este estudio se desprende que bosutinib no prolonga el QTc en sujetos sanos a una dosis de 500 mg al día con alimentos, ni en condiciones que den lugar a la elevación supratrapéutica de las concentraciones plasmáticas. Tras la administración de una dosis única, por vía oral, de bosutinib 500 mg (dosis terapéutica) y de bosutinib 500 mg junto con 400 mg de ketoconazol (para alcanzar concentraciones

supraterapéuticas de bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95% en torno al cambio promedio del intervalo QTc, fue inferior a 10 ms en todos los momentos posteriores a la administración de la dosis, y no se observaron acontecimientos adversos que pudieran sugerir una prolongación del QTc.

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

No se puede descartar que bosutinib tenga potencial proarrítmico. Eficacia clínica

Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en FC no tratados previamente

Estudio con bosutinib 400 mg

Se llevó a cabo un estudio de superioridad, multicéntrico, de dos grupos, de fase 3, abierto, para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 400 mg una vez al día comparado con imatinib 400 mg una vez al día en pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada. En el estudio se aleatorizaron 536 pacientes (268 en cada grupo de tratamiento) con LMC en FC recién diagnosticada Ph+ o Ph- (población por intención de tratar [ITT]), incluidos 487 pacientes con LMC Ph+ que tenían transcritos de b2a2 y/o b3a2, y copias de BCR-ABL iniciales > 0 (población de análisis por intención de tratar modificada [ITTm, por sus siglas en inglés]).

La variable principal de eficacia fue la proporción que mostró una respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses (48 semanas) en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con la del grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm. La RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3.000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la RMM a los 18 meses, la duración de la RMM, la RCyC a los 12 meses, la duración de la RCyC, la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) y la supervivencia global (SG). La respuesta citogenética completa en el mes 12, una variable secundaria, se definió como la ausencia de metafases en el Ph+ en el bandeado cromosómico de ≥ 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o una RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada. Los valores-p para variables distintas de la RMM a los 12 meses y la RCyC a los 12 meses no se han ajustado para comparaciones múltiples.

Las características basales para la población por ITTm estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a la edad (la mediana de edad fue de 52 años para el grupo de bosutinib y de 53 años para el grupo de imatinib con el 19,5% y el 17,4% de los pacientes con 65 años o más, respectivamente); sexo (42,3% y 44,0% de mujeres, respectivamente); y raza (77,6% y 77,2% de raza caucásica, 12,2% y 12,4% de raza asiática, 4,1% y 4,1% de raza negra o afroamericana, y 5,7% y 5,8% de otras razas, respectivamente, además de 1 con raza desconocida en cada grupo).

Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento en la población por ITTm, el 77,6% de los pacientes tratados con bosutinib (N = 241) y el 72,4% de los pacientes tratados con imatinib (N = 239) seguían recibiendo tratamiento de primera línea.

Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento en la población por ITTm, las interrupciones debidas a la progresión de la enfermedad a LMC en FA o en FB para los pacientes tratados con bosutinib fueron del 0,4% comparado con el 1,7% de los pacientes tratados con imatinib. En 5 pacientes con bosutinib y 7 pacientes con imatinib tuvieron lugar transformaciones a LMC en FA o LMC en FB. Las interrupciones debidas a una respuesta insuficiente o al fracaso del tratamiento según lo evaluado por el investigador ocurrieron en el 2,0% de los pacientes en el grupo tratado con bosutinib comparado con el 6,3% de los pacientes en el grupo tratado con imatinib. Un paciente con bosutinib y 7 pacientes con imatinib murieron mientras estaban en el estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 - Resumen de la RMM a los 12 y 18 meses y la RCyC a los 12 meses, por grupo de tratamiento en la población por ITTm

Respuesta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Valor-p unilateral
Respuesta molecular mayor (n, %)			
RMM a los 12 meses (IC del 95%)	116 (47,2) ^a (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 ^a
RMM a los 18 meses (IC del 95%)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 ^b
Respuesta citogenética completa a los 12 meses (n, %)			
RCyC (IC del 95%)	190 (77,2) ^a (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 ^a

Nota: La respuesta molecular mayor se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3.000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central. La respuesta citogenética completa se definió como la ausencia de metafases en el Ph⁺ en el bandeado cromosómico de ≥ 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o una RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada.

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RCyC = respuesta citogenética completa; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N/n = número de pacientes; Ph⁺ = cromosoma Filadelfia positivo.

^a Comparación estadísticamente significativa en el nivel de significancia especificado previamente; basada en la prueba de CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.

^b Basada en la prueba de CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.

En el mes 12, la tasa de RM⁴ (definida como $\leq 0,1\%$ BCR-ABL [que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 4 respecto al valor basal estándar] con un mínimo de 9.800 transcritos) fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (20,7% [IC del 95%: 15,7%; 25,8%] frente al 12,0% [IC del 95%: 7,9%; 16,1%], respectivamente, valor-p unilateral = 0,0052).

En los meses 3, 6 y 9, la proporción de pacientes con RMM fue más alta en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib (Tabla 4).

Tabla 4 - Comparación de la rmm en los meses 3, 6 y 9 por tratamiento en la población por ITTm

Tiempo	Número (%) de sujetos con RMM		Valor-p unilateral ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mes 3 (IC del 95%)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
Mes 6 (IC del 95%)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
Mes 9 (IC del 95%)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Nota: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3.000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LMC = leucemia mieloide crónica; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo.

^a Valor-p basado en la prueba de CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.

La incidencia acumulada de la RMM ajustando por riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin RMM fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (45,1% [IC del 95%: 38,8%; 51,2%] frente al 33,7% [IC del 95%: 27,8%; 39,6%] en la semana 48; cociente de riesgo [CR] de un modelo estratificado de riesgos subdistribucionales proporcionales: 1,35 [IC del 95%: 1,07; 1,70], valor-p unilateral = 0,0086). La mediana del tiempo hasta una RMM para los respondedores fue de 24,7 semanas frente a 36,3 semanas para los grupos de tratamiento con bosutinib y con imatinib, respectivamente, en la población por ITTm.

La incidencia acumulada de la RCyC ajustada por riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin RCyC fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (79,1% [IC del 95%: 73,4%; 83,7%] frente al 67,3% [IC del 95%: 60,9%; 72,8%] en la semana 48; CR: 1,38; [IC del 95%: 1,13; 1,68]; valor-p unilateral = 0,0003). La mediana del tiempo hasta la RCyC (solo en los respondedores) fue de 23,9 semanas en el grupo de bosutinib comparado con 24,3 semanas en el grupo de imatinib.

Las estimaciones de la SG usando el método de Kaplan-Meier a las 48 semanas para los pacientes tratados con bosutinib e imatinib en la población por ITTm fueron del 99,6% (IC del 95%: 97,1%; 99,9%) y 97,9% (IC del 95%: 95,0%; 99,1%), respectivamente.

No hubo muertes ni cambios adicionales en la población por ITT.

Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en FC, FA y FB resistente o con intolerancia a imatinib

Se llevó a cabo un estudio de fase 1/2, multicéntrico, abierto, de un único brazo para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 500 mg una vez al día, en pacientes con LMC resistente a imatinib o con intolerancia al mismo, tratados previamente con un TKI (imatinib) o con más de un TKI (imatinib seguido de dasatinib y/o nilotinib), empleando cohortes independientes para la enfermedad en fase crónica, acelerada y blástica.

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).

La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (RCyM) en la semana 24 en los pacientes con LMC en fase crónica resistente a imatinib, tratados previamente con un único TKI (imatinib). Otras variables de eficacia incluyeron la tasa acumulada de RCyM, el tiempo hasta la RCyM y la duración de ésta, el tiempo hasta la RHC y la duración de ésta en pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con un único TKI (imatinib). En el caso de los pacientes tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional, las variables de eficacia fueron la tasa acumulada de RCyM, el tiempo hasta la RCyM y la duración de ésta y el tiempo hasta la RHC y la duración de ésta. En el caso de pacientes con LMC en fase aguda y fase blástica, tratados previamente al menos con un TKI (imatinib), las variables de eficacia fueron la respuesta hematológica global (RHG) acumulada, el tiempo hasta la RHG y la duración de ésta. Otras variables de eficacia incluyeron la transformación a fase aguda/fase blástica, la supervivencia libre de progresión y la SG en todas las cohortes.

FC

En la Tabla 5 se presentan los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional (seguimiento mínimo de 48 meses, una mediana de duración de tratamiento de 9 meses y un 24,4% todavía en tratamiento a los 48 meses) y los resultados de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica tratados previamente con imatinib únicamente (seguimiento mínimo de 60 meses, una mediana de duración de tratamiento de 26 meses y un 40,5% todavía en tratamiento a los 60 meses).

Pacientes con LMC en FA y FB

Los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en FA (seguimiento mínimo de 48 meses, una mediana de duración de tratamiento de 10 meses y un 17,7% todavía en tratamiento a los 48 meses) y en FB (seguimiento mínimo de 48 meses, una mediana de duración de tratamiento de 2,8 meses y un 3,1% todavía en tratamiento a los 48 meses) se presentan en la Tabla 5.

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 sólo 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	N=262	N=112	N=72	N=54
RCyM, % (IC del 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)
RCyC, % (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)
Tiempo hasta la RCyM sólo para respondedores^b, semanas (IC del 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)
Duración de la RCyM^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M en el año 1/2, % (IC del 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 en el año 4/5, % (IC del 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 del 95%)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Respuesta hematológica Acumulada^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Global, % (IC del 95%)	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Mayor, % (IC del 95%)	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Completa, % (IC del 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)
Tiempo hasta la RHG sólo para respondedores, semanas (IC del 95%)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Duración de la RHC/RHG^e	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M en el año 1/2, % (IC del 95%)^c	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
K-M en el año 4/5, % (IC del 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)
Mediana, semanas (IC del 95%)	N/R	N/R	207,0 (63,1; N/E)	32,0 (29,0; 54,6)
Transformación en FA/FB^f Transformación durante el tratamiento, n	N=284, 15	N=119, 5	N=79, 3	N/A
Supervivencia sin progresión^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M en el año 1/2, % (IC del 95%)^c	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
K-M en el año 4/5, % (IC del 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)
Mediana, meses (IC del 95%)	N/R	N/R	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)
Supervivencia global^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M en el año 1/2, % (IC del 95%)^c	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
K-M en el año 4/5, % (IC del 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)
Mediana, meses (IC del 95%)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

* Ver en el texto anterior los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes correspondientes a la indicación aprobada.

Fecha de la recopilación de datos: 02 de octubre de 2015

Criterios aplicados a la respuesta citogenética: la respuesta citogenética mayor 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).

Respuesta hematológica global (RHG) = respuesta hematológica mayor (respuesta hematológica completa + ausencia de pruebas de leucemia) o regreso a la fase crónica (RFC). Todas las respuestas se confirmaron transcurridas cuatro semanas. Respuesta hematológica completa (RHC) en LMC en FA y FB: recuento leucocitario inferior o igual al límite superior normal (LSN) del centro, recuento plaquetario superior o igual a $100.000/\text{mm}^3$ e inferior a $450.000/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) superior o igual a $1,0 \times 10^9/\text{l}$, ausencia de blastos/promielocitos en la sangre periférica, menos de un 5% de mielocitos + metamielocitos en médula ósea, menos de un 20% de basófilos en sangre periférica, y ausencia de afectación extramedular.

Ausencia de pruebas de leucemia (APL): cumple con todos los demás criterios para entrar en la categoría de RHC, pero puede haber trombocitopenia (recuento plaquetario superior o igual a $20.000/\text{mm}^3$ e inferior a $100.000/\text{mm}^3$) y/o neutropenia (RAN

superior o igual a $0,5 \times 10^9/l$ e inferior a $1,0 \times 10^9/l$). Regreso a la fase crónica (RFC) = desaparición de las características definitorias de las fases acelerada o blástica, pero todavía en fase crónica.

Abreviaturas: FA = fase acelerada; FB = fase blástica; Ph+ = cromosoma Filadelfia 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, RCyM = respuesta citogenética mayor, RCyC = respuesta citogenética completa, RHG = respuesta hematológica global, RHC = respuesta hematológica completa.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida. 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 60 meses para FC en tratamiento sólo con imatinib y 48 meses para FC en tratamiento con imatinib y con al menos otro TKI en FA y FB.

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

^c Dos años (mes 24) y 5 años (60 meses) para pacientes en FC tratados solo con imatinib y 1 año (mes 12) y 4 años (48 meses) para pacientes en FC tratados con imatinib y con al menos otro TKI en FA y FB.

^d El tamaño de la muestra (N) incluye a los pacientes con una evaluación hematológica basal válida. Estos análisis permiten incluir como pacientes respondedores a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento.

^e Incluye a los pacientes (N) que lograron o mantuvieron una RHC en el caso de los pacientes en FC, y una RHG en los casos de los pacientes en FA y en FB.

^f Incluidos los pacientes (N) que recibieron al menos una dosis de bosutinib.

De acuerdo con la información clínica limitada del estudio de fase 1/2, se observó una cierta evidencia de actividad clínica en pacientes con mutaciones BCR-ABL (ver Tabla 6).

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

Estado basal de mutación BCR-ABL	Incidencia en el momento basal n (%) ^a	RCyM alcanzada o mantenida Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutación evaluada	96 (100,0)	34/92 (37,0)
No mutación	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Al menos 1 mutación	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutaciones resistentes a dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutaciones resistentes a 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)

Fecha de la recopilación de datos: 02 de octubre de 2015

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

Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; RCyM = 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 RHC 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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bosulif en uno o más grupos de la población pediátrica en LMC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año, y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34%. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) de 6 horas. Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de ABC y de C_{max} , a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg. La ingesta de alimentos multiplicó por 1,8 la C_{max} de bosutinib y por 1,7 el ABC de bosutinib, con relación a la administración en ayunas. En pacientes con LMC en estado estacionario, la C_{max} (media geométrica, coeficiente de variación [CV]%) fue de 145 (14) ng/ml y el ABC_{ee} (media geométrica, CV%) fue de 2.700 (16) ng•h/ml tras la administración diaria de 400 mg de bosutinib con alimentos. Tras la administración diaria de 500 mg de bosutinib con alimentos, la C_{max} fue de 200 (6) ng/ml y el ABC_{ee} fue de 3.640 (12) ng•h/ml. La solubilidad de bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico (ver sección 4.5).

Distribución

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

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

Biotransformación

De los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* se desprende que, en los seres humanos, bosutinib (compuesto original) sufre una metabolización predominantemente hepática. Se observó que, tras la administración de una dosis única o de varias dosis de bosutinib (400 o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales fueron bosutinib oxidesclorado (M2) y bosutinib *N*-desmetilado (M5), y como metabolito circulante secundario, apareció *N*-óxido de bosutinib (M6). La exposición sistémica al metabolito *N*-

desmetilado se cifró en un 25% respecto del compuesto inalterado, mientras que la del metabolito oxidodeclorado fue un 19% respecto del compuesto inalterado. Los 3 metabolitos mostraron una actividad inferior o igual al 5% de la de bosutinib en un estudio de proliferación independiente de anclaje en fibroblastos transformados con Src. En heces, los principales compuestos relacionados con el medicamento fueron bosutinib y bosutinib *N*-desmetilado. De los estudios realizados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, se desprende que la principal isoenzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de bosutinib es CYP3A4, y en los estudios de interacción de medicamentos se ha observado que ketoconazol y rifampicina tuvieron un marcado efecto sobre la farmacocinética de bosutinib (ver sección 4.5). No se observó metabolismo de bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A5.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En un estudio sobre la insuficiencia renal se administraron 200 mg de bosutinib con alimento a 26 sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave y a 8 voluntarios sanos. La insuficiencia renal se basaba en un Cl_{Cr} (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) de < 30 ml/min (insuficiencia renal grave), $30 \leq Cl_{Cr} \leq 50$ ml/min (insuficiencia renal moderada) o $50 < Cl_{Cr} \leq 80$ ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del ABC con respecto a los voluntarios sanos del 35% frente al 60%. La exposición máxima C_{max} aumentó un 28% y un 34% en los grupos moderados y graves, respectivamente. La exposición a bosutinib no aumentó en sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de eliminación del bosutinib en sujetos con insuficiencia renal fue similar a la de los sujetos sanos.

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

Edad, sexo y raza

No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. De los análisis de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph⁺ o con tumores sólidos malignos, se desprende que la edad, el sexo, el peso corporal o la raza no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico.

Población pediátrica

Aún no se ha estudiado Bosulif en niños menores de 18 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Farmacología de seguridad

Bosutinib no ejerció efecto alguno sobre la función respiratoria. En un estudio referido al sistema nervioso central (SNC) efectuado con ratas tratadas con bosutinib, éstas mostraron una disminución del diámetro pupilar y alteraciones de la marcha. No se determinó un nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente al diámetro pupilar, pero el NOEL correspondiente a las alteraciones de la marcha ocurrió a exposiciones de, aproximadamente, 11 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 8 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{\max} de la fracción libre en las respectivas especies). De la actividad *in vitro* de bosutinib que se observó en estudios realizados acerca de hERG (conducción nerviosa) parece desprenderse que bosutinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (QTc). En un estudio de bosutinib por vía oral en perros, bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, ni arritmias auriculares o ventriculares anómalas, ni prolongación de PR, QRS o QTc del ECG a exposiciones de hasta 3 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 2 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{\max} de la fracción libre en las respectivas especies). Sí que se observó un aumento retrasado de la frecuencia cardíaca. En un estudio por vía intravenosa en perros, se observaron aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca, disminuciones de la presión arterial y una prolongación mínima del QTc (< 10 msec) a exposiciones comprendidas aproximadamente entre 6 y 20 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y entre 4 y 15 veces la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta la C_{\max} de la fracción libre en las respectivas especies). No fue posible llegar a conclusiones sobre la relación que podía existir entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento.

Toxicidad a dosis repetidas

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

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

dosis clínica de 400 mg o 500 mg (teniendo en cuenta el ABC del bosutinib libre en las respectivas especies).

Genotoxicidad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó una ligera disminución de la fertilidad en ratas machos. En ratas hembras se observó un aumento de las reabsorciones de embriones, así como reducciones del número de implantaciones y de embriones viables. La dosis a la que no se observó ningún efecto adverso sobre la reproducción en las ratas machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) corresponde a exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 0,5 veces y 0,2 veces respectivamente, la exposición en seres humanos a la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta el ABC desligado en las respectivas especies). No se puede excluir un efecto sobre la fertilidad masculina (ver sección 4.6).

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

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

Carcinogenicidad

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

Fototoxicidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Poloxámero 188
Povidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio
Macrogol 3350
Talco

Adicionalmente, para Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro amarillo (E172)

Adicionalmente, para Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Ninguna

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 25 °C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Botellas de HPDE con desecante y tapa de polipropileno.

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile, S.A
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, torre 6, piso 16, Las Condes, Santiago
Teléfono: 2-22412035

