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

Bosulif 50 mg cápsulas
Bosulif 100 mg cápsulas

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 mono-hidratada).

Bosulif 400 mg comprimidos revestidos por película

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

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

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

Bosulif 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém 50 mg de bosutinib (sob a forma mono-hidratada).

Bosulif 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de bosutinib (sob a forma mono-hidratada).

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.

Cápsula

Bosulif 50 mg cápsulas

Corpo branco/tampa cor de laranja (comprimento aprox.: 18 mm) com “BOS 50” impresso no corpo e “Pfizer” na tampa com tinta negra.

Bosulif 100 mg cápsulas

Corpo branco/tampa castanho-avermelhada (comprimento aprox.: 22 mm) com “BOS 100” impresso no corpo e “Pfizer” na tampa com tinta negra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bosulif está indicado indicado para o tratamento de:

- Doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com leucemia mieloide crónica com cromossoma Filadélfia positivo (LMC Ph+) em fase crónica (FC) recém-diagnosticada (RD).
- Doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com LMC Ph+ em FC previamente tratados com um ou mais inibidores de tirosina cinase [ITC(s)] e para quem imatinib, nilotinib e dasatinib não são considerados opções de tratamento adequadas.
- Doentes adultos com LMC Ph+ em fase acelerada (FA) e blástica (FB), previamente tratados com um ou mais inibidores de tirosina cinase [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

Posologia

Doentes adultos com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada
A dose recomendada é 400 mg de bosutinib uma vez por dia.

Doentes adultos com 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 estudos clínicos para ambas as indicações, o tratamento com bosutinib continuouaté progressão da doença ou intolerância à terapêutica.

Doentes pediátricos com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada ou com LMC Ph+ em FC com resistência ou intolerância a terapêutica anterior
A dose recomendada de bosutinib para doentes pediátricos recém-diagnosticados é de 300 mg/m^2 área de superficie corporal (ASC), uma vez por dia, por vial oral e a dose recomendada para doentes resistentes ou intolerantes (R/I) a terapêutica anterior é de 400 mg/m^2 ASC uma vez por dia, por via oral; as recomendações posológicas são apresentadas na Tabela 1. Conforme apropriado, a dose necessária pode ser obtida através da combinação de diferentes dosagens de comprimidos revestidos por película e/ou cápsulas de bosutinib.

Tabela 1 – Dose de bosutinib para doentes pediátricos com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada ou com LMC Ph+ em FC com resistência ou intolerância a terapêutica anterior

ASC	Dose recomendada para RD	Dose recomendada para R/I
0,55 - < 0,63 m^2	200 mg	250 mg
0,63 - < 0,75 m^2	200 mg	300 mg
0,75 - < 0,9 m^2	250 mg	350 mg
0,9 - < 1,1 m^2	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m^2	400 mg*	500 mg*

* dose inicial máxima (correspondendo à dose inicial máxima na indicação para adultos)
Abreviaturas: FA=fase acelerada; FB=fase blástica; ASC=área de superfície corporal; LMC=leucemia mieloide crónica; FC=fase crónica; RD=recém-diagnosticada; Ph+=cromossoma Filadélfia positivo; R/I=resistente ou intolerante.

Ajustes da dose

Em doentes adultos com LMC que são resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior, as doses podem ser aumentadas para 600 mg nos indivíduos com resposta insatisfatória ou com sinais de progressão e na ausência de quaisquer acontecimentos adversos de Grau 2 persistentes ou de Grau 3 ou 4.

Em doentes adultos com LMC em FC recém-diagnosticada, as doses podem ser aumentadas em incrementos de 100 mg, até um máximo de 600 mg uma vez por dia, se os doentes não demonstrarem transcritos BCR-ABL ≤ 10% no mês 3 e não apresentarem reações adversas de Grau 3 ou 4 no momento do aumento da dose e se todas as toxicidades não hematológicas de Grau 2 estiverem resolvidas para, pelo menos, Grau 1.

Em doentes pediátricos com uma ASC < 1,1 m^2 e uma resposta insuficiente após 3 meses, considerar aumentar a dose em incrementos de 50 mg, até um máximo de 100 mg acima da dose recomendada ajustada à ASC. Em doentes pediátricos com uma ASC ≥ 1,1 m^2 e uma resposta insuficiente após 3 meses, considerar aumentar a dose de forma semelhante às recomendações para os adultos, em incrementos de 100 mg. Se existir uma resposta clínica inadequada e não puderem ser realizados aumentos de dose adicionais em doentes pediátricos, o tratamento será interrompido.

A dose máxima em doentes pediátricos é de 600 mg uma vez por dia no caso de LMC tratada anteriormente e de 500 mg uma vez por dia no caso de LMC recém-diagnosticada.

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

Ajustes da dose para reações adversas
Se o doente desenvolver uma toxicidade não hematológica moderada ou grave 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 ≤ 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).

Em doentes pediátricos, os ajustes posológicos para toxicidades não hematológicas podem ser realizados de forma semelhante à dos adultos, contudo, os decrementos para redução de dose podem ser diferentes. Para doentes pediátricos com uma ASC < 1,1 m^2, considerar uma redução inicial da dose de 50 mg, seguida de reduções adicionais de 50 mg se a reação adversa medicamentosa (RAM) persistir, em linha com as recomendações disponibilizadas na Tabela 2. Para doentes pediátricos com uma ASC ≥ 1,1 m^2, reduzir a dose de forma semelhante à dos adultos.

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 2:

Tabela 2 – Ajustes da dose em caso de neutropenia e trombocitopenia em doentes adultos e pediátricos

ANC[a] < 1,0 x 10^9/l e/ou Plaquetas <50 x 10^9/l	Bosutinib deve ser suspenso até obter um ANC ≥ 1,0x 10^9/l e plaquetas ≥ 50 x 10^9/l. Retomar o tratamento com bosutinib com a mesma dose se a recuperação ocorrer em2 semanas. Se as contagens no sangue permanecerem baixas durante > 2 semanas, após a recuperação reduzir a dose em 100 mg em doentes adultos e pediátricos com uma ASC ≥ 1,1 m^2 ou em 50 mg em doentes pediátricos com uma ASC < 1,1 m^2 e retomar o tratamento. Se ocorrer novamente citopenia, reduzir a dose em mais 100 mg em doentes adultos e pediátricos com uma ASC ≥ 1,1 m^2 após a recuperação ou em 50 mg adicionais em doentes pediátricos com uma ASC < 1,1 m^2 e retomar o tratamento. Foram utilizadas doses inferiores a 300 mg/dia em doentes adultos e pediátricos com uma ASC ≥ 1,1 m^2, no entanto, a eficácia não foi estabelecida. Foram utilizadas doses inferiores a 300 mg/m^2 em doentes pediátricos, mas a sua eficácia não foi estabelecida.

[a] ANC = contagem absoluta de neutrófilos; ASC = área de superfície corporal

Dose esquecida
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.

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 adultos 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 adultos 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 adultos 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 adultos 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 adultos 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, vómitos 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 doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada ou resistente ou intolerante não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. A informação de doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos é demasiado limitada, pelo que não pode ser feita uma recomendação de dose (ver secção 5.1).

<u>Modo de administração</u>

Bosulif deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2).
Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros. Não cortar, esmagar, dividir ou mastigar os comprimidos revestidos por película.

As cápsulas podem ser engolidas inteiras. Para doentes incapazes de engolir a(s) cápsula(s) inteira(s), cada cápsula pode ser aberta e o seu conteúdo misturado com puré de maçã ou iogurte. Misturar o

conteúdo da cápsula com puré de maçã ou iogurte não é um substituto de uma refeição adequada; a dose deve ser tomada com alimentos para aumentar a tolerabilidade gastrointestinal.

Se a dose for misturada com puré de maçã ou iogurte, os doentes devem consumir toda a mistura imediatamente, sem mastigar. A mistura não deve ser conservada para utilizar mais tarde. Se não for engolida toda a preparação, não se deve administrar uma dose adicional, e é aconselhável aguardar até ao dia seguinte para retomar a toma. De modo a facilitar a administração, o volume recomendado de puré de maçã ou iogurte está indicado na Tabela 3.

Tabela 3 – Dose de bosutinib utilizando as cápsulas e os volumes de alimento mole

Dose	Volume de puré de maçã ou iogurte
200 mg	20 ml (4 colheres de chá)
250 mg	25 ml (5 colheres de chá)
300 mg	30 ml (6 colheres de chá)
350 mg	30 ml (6 colheres de chá)
400 mg	35 ml (7 colheres de chá)
500 mg	45 ml (9 colheres de chá)

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 em doentes adultos e pediátricos 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 vómitos

O tratamento com bosutinib em doentes adultos e pediátricos está associado a diarreia e vómitos, 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 vómitos devem ser submetidos ao tratamento padrão que inclui um medicamento antidiarreico ou antiemético e/ou reidratação. Além disso, a diarreia e os vómitos 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 em doentes adultos e pediátricos 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 em doentes adultos pode estar associado à retenção de líquidos, incluindo derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar e/ou edema periférico. O tratamento com bosutinib em doentes pediátricos pode estar associado a derrame pericárdico e edema periférico de baixo grau.

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).

Infeções

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

Toxicidade cardiovascular

Bosulif pode causar toxicidade cardiovascular, incluindo acontecimentos de insuficiência cardíaca e de isquemia cardíaca. Os acontecimentos de insuficiência cardíaca ocorreram com mais frequência em doentes anteriormente tratados do que em doentes com LMC recém-diagnosticada e foram mais frequentes em doentes com idade avançada ou fatores de risco, incluindo história clínica de insuficiência cardíaca. Os acontecimentos de isquemia cardíaca ocorreram tanto em doentes anteriormente tratados como em doentes com LMC recém-diagnosticada e foram mais frequentes em doentes com fatores de risco para doença arterial coronária, incluindo antecedentes de diabetes, índice de massa corporal superior a 30, hipertensão e doenças vasculares.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas consistentes com insuficiência cardíaca e isquemia cardíaca e devem ser tratados conforme clinicamente indicado. A toxicidade cardiovascular também pode ser controlada através da interrupção da dose, redução da dose e/ou descontinuação do bosutinib.

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 adultos e pediátricos 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 (ver secção 4.8).

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 preexistente 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 de LMC (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).

Fotossensibilidade

A exposição à luz solar direta ou à radiação ultravioleta (UV) deve ser evitada ou minimizada devido ao risco de fotossensibilidade associado ao tratamento com bosulif. Os doentes devem ser instruídos a adotar medidas, tais como, o uso de vestuário protetor e protetor solar com elevado fator de proteção solar (FPS).

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).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película de 100 mg, 400 mg ou 500 mg e por cápsula de 50 mg ou 100 mg. Os doentes a fazer dietas com baixo teor em sódio devem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

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 protões (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 contracetivos 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 contracetivos orais, impedindo a sua absorção completa.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de bosutinib em mulheres grávidas é limitada. 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 contracetivos. 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 [^{14}C], 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 1372 doentes adultos com leucemia recebeu, pelo menos, 1 dose de bosutinib em monoterapia. A duração mediana da terapêutica foi de 26,30 meses (intervalo: 0,03 a 170,49 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+. As análises de segurança incluíram dados de um estudo de extensão concluído.

Observou-se pelo menos 1 reação adversa de qualquer grau de toxicidade em 1349 (98,3%) doentes. As reações adversas mais frequentes, observadas em ≥ 20% dos doentes, foram diarreia (80,4%), náuseas (41,5%), dor abdominal (35,6%), trombocitopenia (34,4%), vómitos (33,7%), erupção cutânea (32,8%), ALT aumentada (28,0%), anemia (27,2%), pirexia (23,4%), AST aumentada (22,5%), fadiga (32,0%) e cefaleias (20,3%). Observou-se pelo menos 1 reação adversa de Grau 3 ou 4 em 943 (68,7%) doentes. As reações adversas de Grau 3 ou 4 observadas em ≥5% dos doentes foram trombocitopenia (19,7%), ALT aumentada (14,6%), neutropenia (10,6%), diarreia (10,6%), anemia (10,3%), lipase aumentada (10,1%), AST aumentada (6,7%) e erupção cutânea (5,0%).

Lista tabular das reações adversas

Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raros (≥ 1/10 000 a < 1/1000), muito raros (< 1/10 000), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4- Reações adversas de bosutinib

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Nasofaringite Infeção das vias respiratórias[a]
Frequentes	Gripe[b] Pneumonia[c] 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[d] Anemia[e] Neutropenia[f]
Frequentes	Leucopenia[g]
Pouco frequentes	Neutropenia febril Granulocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Hipersensibilidade a fármacos
Pouco frequentes	Choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Apetite diminuído
Frequentes	Hipofosfatemia[h] Desidratação Hipercaliemia[i]
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia Tonturas
Frequentes	Disgeusia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	Acufenos
Cardiopatias	
Frequentes	Derrame pericárdico, Insuficiência cardíaca[j], Isquemia cardíaca[k]
Pouco frequentes	Pericardite
Vasculopatias	
Frequentes	Hipertensão[l]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Tosse Dispneia Derrame pleural
Frequentes	Hipertensão pulmonar[m]
Pouco frequentes	Insuficiência respiratória Edema agudo do pulmão[n]
Desconhecida	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia Náuseas Dor abdominal[o] Vómitos
Frequentes	Gastrite Hemorragia gastrointestinal[p] Pancreatite aguda[q]
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Função hepática anormal[r] Hepatotoxicidade[s]
Pouco frequentes	Lesão hepática[t]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea[u]
Frequentes	Prurido Acne Urticária Reação de fotossensibilidade[v]
Pouco frequentes	Erupção medicamentosa Erupção exfoliativa

	Eritema multiforme
Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson**, necrólise epidérmica tóxica**
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgia, dorsalgia
Frequentes	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Lesão renal aguda Insuficiência renal Compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga[w] Pirexia Edema[x]
Frequentes	Dor torácica[y] Dor
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada[z] Aspartato aminotransferase aumentada Lipase aumentada[aa] Creatinina sérica aumentada
Frequentes	Amilase aumentada[bb] Creatinaquinase sérica aumentada Bilirrubina sérica aumentada[cc] Gamaglutamiltransferase aumentada Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma[dd]

a Infeção das vias respiratórias inclui infeção das vias respiratórias inferiores, infeção das vias respiratórias, infeção viral das vias respiratórias, infeção das vias respiratórias superiores, infeção viral das vias respiratórias superiores

b Gripe inclui gripe H1N1, gripe

c Pneumonia inclui pneumonia atípica, pneumonia, pneumonia bacteriana, pneumonia fúngica, pneumonia necrosante, pneumonia estreptocócica

d Trombocitopenia inclui número de plaquetas diminuído, trombocitopenia

e Anemia inclui anemia, redução da hemoglobina, redução do número de glóbulos vermelhos

f Neutropenia inclui neutropenia, redução do número de neutrófilos

g Leucopenia inclui leucopenia, redução do número de glóbulos brancos

h Hipofosfatemia inclui diminuição dos fosfatos séricos, hipofosfatemia

i Hipercaliemia inclui aumento do potássio sérico, hipercaliemia

j Insuficiência cardíaca inclui insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca crónica, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogénico, síndrome cardiorrenal, diminuição da fração de ejeção, insuficiência ventricular esquerda

k Isquemia cardíaca inclui síndrome coronário agudo, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito, angina instável, arteriosclerose das artérias coronárias, doença arterial coronária, oclusão de artéria coronária, estenose de artéria coronária, enfarte do miocárdio, isquemia do miocárdio, troponina aumentada

l Hipertensão inclui pressão arterial aumentada, pressão arterial sistólica aumentada, hipertensão essencial, hipertensão, crise hipertensiva

m Hipertensão pulmonar inclui hipertensão arterial pulmonar, aumento da pressão arterial pulmonar,

hipertensão pulmonar

n Edema pulmonar agudo inclui edema agudo do pulmão, edema pulmonar

o Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor na parte inferior do abdómen, dor na parte superior do abdómen, hipersensibilidade dolorosa do abdómen, dor gastrointestinal

p Hemorragia gastrointestinal inclui hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia retal, hemorragia gastrointestinal superior

q Pancreatite aguda inclui pancreatite, pancreatite aguda

r Função hepática anormal inclui aumento das enzimas hepáticas, função hepática anormal, prova da função hepática anormal, prova da função hepática aumentada, transaminases aumentadas

s Hepatotoxicidade inclui hepatite, hepatite tóxica, hepatotoxicidade, doença hepática

t Lesão hepática inclui lesão hepática induzida por medicamentos, lesão hepatocelular, lesão hepática

u Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção pruriginosa

v Reação de fotossensibilidade inclui reação de fotossensibilidade, erupção polimorfa à luz

w Fadiga inclui astenia, fadiga, mal-estar geral

x Edema inclui edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital, inchaço periorbital, inchaço periférico, inchaço, inchaço das pálpebras

y Dor torácica inclui mal-estar torácico, dor torácica

z Alanina aminotransferase aumentada inclui alanina aminotransferase anormal, alanina aminotransferase aumentada

aa Lipase aumentada inclui hiperlipasemia, lipase aumentada

bb Amilase aumentada inclui amilase aumentada, hiperamilasemia

cc Bilirrubina sérica aumentada inclui bilirrubina conjugada aumentada, bilirrubina sérica aumentada, bilirrubina indireta sérica aumentada, hiperbilirrubinemia

dd Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma inclui prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, síndrome do QT longo

** Reações adversas identificadas pós-comercialização em adultos.

Populações pediátricas

Um total de 55 doentes pediátricos com ≥ 1 ano de idade recebeu, pelo menos, 1 dose de bosutinib no estudo BCHILD, um estudo de Fase 1/2, internacional, multicêntrico, de braço único, sem ocultação. A duração mediana da terapêutica foi de 13,5 meses (intervalo: 0,2 a 60,9 meses). Estes doentes apresentavam LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada ou LMC Ph+ em FC e LMC em FA resistente ou intolerante.

Observou-se, pelo menos, 1 reação adversa de qualquer grau de toxicidade em 54 (98,2%) doentes pediátricos. As reações adversas mais frequentes observadas foram diarreia (82%), dor abdominal (65%), vómitos (56%), náuseas (51%), erupção cutânea (36%), fadiga (35%), trombocitopenia (35%), cefaleia (33%), pirexia (33%), ALT aumentada (29%) e apetite diminuído (24%).

As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais frequentes observadas foram trombocitopenia (18%), ALT aumentada (15%) e diarreia (13%).

Doenças do sangue e do sistema linfático
Os acontecimentos no sangue e sistema linfático em 55 doentes pediátricos no estudo BCHILD incluem trombocitopenia em 19 (34,5%) doentes, anemia em 10 (18,2%) doentes e neutropenia em 7 (12,7%) doentes. Um doente descontinuou o tratamento devido a neutropenia de Grau 4. Entre os doentes com acontecimentos no sangue e sistema linfático, 37,5% foram controlados com a interrupção do tratamento e 16,7% necessitaram de redução da dose. Dos doentes que interromperam tratamento, nenhum teve reexposição com sucessoquando bosutinib foi reiniciado. O tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 13 dias (intervalo: 1 a 757 dias) e a duração cumulativa mediana dos acontecimentos de Grau 3/4 foi de 16,0 dias (intervalo: 4 a 47 dias).

Afeções hepatobiliares
Dos 55 participantes, a incidência baseada em dados laboratoriais de elevações da ALT e da AST foi de 67,3% e 63,6%, respetivamente, e 43 (78,2%) participantes tiveram uma elevação da ALT ou da AST. A maioria dos casos de elevação das transaminases ocorreu no início do tratamento; dos participantes com elevações das transaminases de qualquer Grau, 83,7% tiveram o seu primeiro acontecimento no prazo de 3 meses. O tempo mediano para o aparecimento da elevação da ALT e AST foi de 22,0 dias (intervalo: 9 a 847 dias) e de 18,5 dias (intervalo: 9 a 169 dias), respetivamente. A duração mediana dos acontecimentos de Grau 3/4 foi de 18,0 dias (intervalo: 2 a 132 dias) e de 12 dias (intervalo: 5 a 19 dias) para ALT e AST, respetivamente.

Doenças gastrointestinais
Ocorreram doenças gastrointestinais tais como diarreia, vómitos e náuseas em 81,8%, 56,4% e 50,9% dos 55 doentes pediátricos tratados com bosutinib no estudo BCHILD, respetivamente. Três (5,5%) doentes descontinuaram o tratamento com bosutinib devido a diarreia (n=3), dor abdominal (n=2), náuseas (n=1) e/ou vómitos (n=1). Entre os doentes pediátricos com doenças gastrointestinais, 9 (19%) foram controlados com a interrupção do tratamento e 4 (8,3%) necessitaram de redução da dose. Entre os 9 doentes com necessidade de interrupção do tratamento, 8 (88,9%) foram reexpostos. Destes, 55,6% foram reexpostos com sucesso. O tempo mediano para o aparecimento de diarreia foi de 2 dias e a duração mediana de diarreia de qualquer Grau foi de 2 dias.

Doenças renais
No estudo pediátrico, 45 (82%) do total de 55 doentes apresentaram uma TFGe normal ($\geq$ 90 ml/min/1,73 m^2) no início do estudo. A TFGe foi estimada com base na Equação Bedside Schwartz. Destes 45 doentes, 19 (34,5%) tiveram um declínio da TFGe para Grau 1 (60–< 90 ml/min/1,73 m^2) e 1 (1,8%) doente para Grau 2 (30–< 60 ml/min/1,73 m^2) aos 13,47 meses. Nenhum participante teve uma TFGe pós-início do estudo < 45 ml/min/1,73 m^2 independentemente dos valores iniciais.

<u>Descrição de reações adversas selecionadas</u>

Doenças do sangue e do sistema linfático
Dos 372 (27,1%) doentes adultos com relatos de reações adversas de anemia, 6 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a anemia. Ocorreu toxicidade máxima de Grau 1 em 95 (25,5%) doentes, de Grau 2 em 135 (36,3%) doentes, de Grau 3 em 113 (30,4%) doentes e de Grau 4 em 29 (7,8%) doentes. Nestes doentes, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 29 dias (intervalo: 1 a 3999 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 22 dias (intervalo: 1 a 3682 dias).

Dos 209 (15,2%) doentes adultos com relatos de reações adversas de neutropenia, 19 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido à neutropenia. Ocorreu toxicidade máxima de Grau 1 em 19 (9,1%) doentes, de Grau 2 em 45 (21,5%) doentes, de Grau 3 em 95 (45,5%) doentes e de Grau 4 em 50 (23,9%) doentes. Entre estes doentes, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 56 dias (intervalo: 1 a 1769 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 913 dias).

Dos 472 (34,4%) doentes adultos em que se observaram reações adversas de trombocitopenia, 42 descontinuaram o bosutinib devido à trombocitopenia. Ocorreu toxicidade máxima de Grau 1 em

114 (24,2%) doentes, de Grau 2 em 88 (18,6%) doentes, de Grau 3 em 172 (36,4%) doentes e de Grau 4 em 98 (20,8%) doentes. Entre estes doentes, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 1688 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 3921 dias).

Afeções hepatobiliares
Nos doentes adultos 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 3995 dias para ALT e para AST. A duração mediana de um acontecimento foi de 17 dias (intervalo: 1 a 1148 dias) e 15 dias (intervalo: 1 a 803 dias) para ALT e AST, respetivamente.

Ocorreram dois casos consistentes com lesão hepática induzida pelo fármaco (definida como elevações simultâneas da ALT ou AST ≥ 3 x LSN com bilirrubina total > 2 x LSN e com fosfatase alcalina < 2 x LSN) sem causas alternativas em 2/1711 (0,1%) dos participantes adultos tratados com bosutinib.

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 1103 (80,4%) doentes que tiveram diarreia, 14 doentes descontinuaram bosutinib devido a este acontecimento. Foram prescritos medicamentos concomitantes para o tratamento de diarreia a 756 (68,5%) doentes. Ocorreu toxicidade máxima de Grau 1 em 575 (52,1%) doentes, de Grau 2 em 383 (34,7%) doentes, de Grau 3 em 144 (13,1%) doentes; 1 doente (0,1%) teve um acontecimento de Grau 4. Nos doentes com diarreia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 2 dias (intervalo: 1 a 2702 dias) e a duração mediana de qualquer grau de diarreia foi de 2 dias (intervalo: 1 a 4247 dias).

Entre os 1103 doentes com diarreia, 218 (19,8%) doentes interromperam o tratamento, dos quais 208 (95,4%) foram reexpostos a bosutinib. Dos que foram reexpostos, 201 (96,6%) não tiveram acontecimentos subsequentes nem abandonaram o tratamento com bosutinib devido a um acontecimento subsequente de diarreia.

Cardiopatias
Entre 1372 doentes, ocorreu insuficiência cardíaca em 50 (3,6%) doentes e acontecimentos de isquemia cardíaca em 57 (4,2%) doentes.

Sete (0,5%) doentes tiveram um prolongamento do QTcF (superior a 500 ms). Onze (0,8%) doentes tiveram um aumento do QTcF > 60 ms a partir do valor basal. 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).

Doenças renais
Nos doentes com LMC em FC recém-diagnosticada tratados com 400 mg, a diminuição mediana na TFGe relativamente à condição basal (estimada por Equação MDRD) foi de 11,1 ml/min/1,73 m^2 ao fim de 1 ano e de 14,1 ml/min/1,73 m^2 aos 5 anos para os doentes em tratamento. Os doentes com LMC sem tratamento prévio tratados com 500 mg mostraram uma diminuição da TFGe mediana de 9,2 ml/min/1,73 m^2 ao fim de 1 ano, de 12,0 ml/min/1,73 m^2 aos 5 anos e de 16,6 ml/min/1,73 m^2 aos 10 anos para os doentes em tratamento. Nos doentes pré-tratados com LMC em FC e em fase avançada tratados com 500 mg, a mediana da diminuição da TFGe foi de 7,6 ml/min/1,73 m^2 ao fim de 1 ano, de 12,3 ml/min/1,73 m^2 aos 5 anos e de 15,9 ml/min/1,73 m^2 aos 10 anos para os doentes em tratamento. Nos doentes com LMC Ph+ previamente tratados com 1 ou mais ITC e tratados com

500 mg, a mediana da diminuição da TFGe desde a condição basal foi de 9,2 ml/min/1,73 m^2 ao fim de 1 ano e de 14,5 ml/min/1,73 m^2 aos 4 anos para os doentes em tratamento.

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: L01EA04.

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 tirosinacinase 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 tratados que receberam tratamento com 500 mg de bosutinib, foi observado um aumento do QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 9 (1,6%) dos 570 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 (N=268) com um aumento do QTcF > 60 ms relativamente à condição basal. No estudo clínico de Fase 3 realizado em doentes com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada tratados com bosutinib 500 mg, foi observado um aumento no QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 2 (0,8%) dos 248 doentes a receberem bosutinib. No estudo clínico de Fase 4 realizado em doentes com LMC Ph+ previamente tratados com 1 ou mais ITC e que receberam tratamento com 500 mg de bosutinib (N=163), nenhum doente teve um aumento no QTcF > 60 ms relativamente à condição basal. Não pode ser excluído um potencial proarrítmico de bosutinib.

Eficácia clínica

Estudo clínico da LMC em FC não tratada previamente em doentes adultos

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 ≤ 0,1% pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 3 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3000 transcritos de ABL conforme avaliado pelo laboratório central.

Os parâmetros de avaliação secundários chave incluíram a resposta citogenética completa (CCyR) aos 12 meses, a duração da CCyR, a duração da MMR, a sobrevivência livre de acontecimentos (SLA) e a sobrevivência global (OS). A CCyR ao Mês 12, 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), à raça (caucasianos

78,0% e 77,6%, asiáticos 12,2% e 12,4%, negros ou afro-americanos 4,1% e 4,1% e outros 5,7% e 5,4%, respetivamente, e 1 desconhecido no grupo do imatinib) e pontuação de risco de *Sokal* (risco baixo 35,0% e 39,4%, risco intermédio 43,5% e 38,2%, risco alto 21,5% e 22,4%, respetivamente).

Após um acompanhamento de 60 meses da população mITT, 60,2% dos doentes tratados com bosutinib (N=246) e 59,8% dos doentes tratados com imatinib (N=239) ainda estavam a receber tratamento de primeira linha.

Após um acompanhamento de 60 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 0,8% em comparação a 1,7% para os doentes tratados com imatinib. Seis (2,4%) doentes tratados com bosutinib e 7 (2,9%) 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 5,3% dos doentes do grupo tratado com bosutinib em comparação com 15,5% dos doentes do grupo tratado com imatinib. Doze (4,9%) doentes tratados com bosutinib e 14 (5,8%) doentes tratados com imatinib morreram durante o estudo. Não ocorreram transformações adicionais na população ITT, tendo ocorrido 2 óbitos adicionais no braço do bosutinib na população ITT.

Os resultados da eficácia da MMR e da CCyR estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - 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)	***Odds ratio* (IC 95%)[a]**
Resposta molecular *major* MMR aos 12 meses, n (%) (IC 95%)	116 (47,2)[b] (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Valor p unilateral	0,0100[b]		
MMR aos 18 meses, n (%) (IC 95%)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Valor p unilateral	0,0208[c]		
Resposta citogenética completa CCyR aos 12 meses, n (%) (IC 95%)	190 (77,2)[b] (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Valor p unilateral	0,0037[b]		

Nota: A MMR foi definida como uma relação BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 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 ≥ 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 Filadéfia positivo.
[a] Ajustado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.
[b] Comparação estatisticamente significativa no nível de significância previamente especificado, baseada no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.
[c] Baseado no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

Aos 12 meses, a taxa de MR[4] (definida como BCR-ABL ≤ 0,01% [correspondente a uma redução ≥ 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, *odds ratio* (OR) de 1,88 [IC 95%: 1,15; 3,08], 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 6).

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

Tempo	Número (%) de indivíduos com MMR		*Odds ratio* (IC 95%)[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)	2,48 (0,77; 7,98)
Valor p unilateral[b]	0,0578		
Mês 6 (IC 95%)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Valor p unilateral[b]	< 0,0001		
Mês 9 (IC 95%)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Valor p unilateral[b]	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 ≤ 0,1% pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 3 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3000 transcritos de ABL conforme avaliado pelo laboratório central.
Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; IC=intervalo de confiança; CMH=*Cochran-Mantel-Haenszel*; mITT=intenção de tratar modificada; MMR=resposta molecular *major*; N=número de doentes.
[a] Ajustado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização
[b] Baseado no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

Aos 60 meses na população mITT, a proporção de doentes com MMR, MR^4 e $MR^{4,5}$ foi superior no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com o grupo de tratamento com imatinib (Tabela 7). As taxas de MMR aos 60 meses nos subgrupos de risco *Sokal* estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 7 – Resumo da resposta molecular aos 60 meses na população mITT

Resposta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	*Odds ratio* (IC 95%)[a]
Resposta molecular aos 60 meses, n (%) (IC 95%)			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR^4	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
$MR^{4,5}$	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Nota: MMR/MR^4/$MR^{4,5}$ foram definidas como um rácio BCR-ABL/ABL≤ 0,1/0,01/0,0032% pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 3/4/4,5 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3000/9800/30 990 transcritos de ABL conforme avaliado pelo laboratório central.
Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; IC=intervalo de confiança; mITT=intenção de tratar modificada; MMR=resposta molecular *major*; MR=resposta molecular; N/n=número de doentes.
[a] Ajustado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

Tabela 8 – Resumo da MMR aos 60 meses por pontuação de risco de *Sokal* na população mITT

Resposta	Bosutinib	Imatinib	*Odds ratio* (IC 95%)
Risco de *Soka*l baixo MMR, n (%) (IC 95%)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Risco de *Soka*l intermédio MMR, n (%) (IC 95%)	N=107 79 (73,8) (65;5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Risco de *Soka*l alto MMR, n (%) (IC 95%)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Nota: as percentagens são baseadas no número de doentes em cada grupo de tratamento. MMR foi definida como um rácio BCR-ABL/ABL≤ 0,1% pela escala internacional (correspondente a uma redução ≥ 3 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 3000 transcritos de ABL conforme avaliado pelo laboratório central.
Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; IC=intervalo de confiança; mITT=intenção de tratar modificada; MMR=resposta molecular *major*; MR=resposta molecular; N/n=número de doentes.

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 (83,3% [IC 95%: 78,1%, 87,4%] *versus* 76,8% [IC 95%: 70,9%, 81,6%] aos 60 meses; *hazard ratio* (HR) de um modelo de riscos proporcionais subdistribucional estratificado: 1,35, [IC 95%: 1,11; 1,64]). A mediana do tempo para CCyR (apenas respondedores) foi de 24,0 semanas (intervalo: 11,4 a 120,7) no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com 24,3 semanas (intervalo: 11,4 a 96,6) no grupo de tratamento com imatinib.

A mediana do tempo até MMR, MR^4 e $MR^{4,5}$ (respondedores apenas) foi de 36,1 semanas (intervalo: 11,9 a 241,9), de 83,7 semanas (intervalo: 12,4 a 244,3) e de 108,0 (intervalo: 24,1 a 242,1), respetivamente, para o grupo de tratamento com bosutinib *versus* 47,7 semanas (intervalo: 12,1 a 216,1), 84,4 semanas (intervalo: 23,6 a 241,9) e 120,4 semanas (intervalo; 24,6 a 240,7), respetivamente, para o grupo de tratamento com imatinib na população mITT.

A incidência cumulativa da MMR, MR^4 e $MR^{4,5}$ ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o acontecimento foi superior no grupo de tratamento com bosutinib em comparação com o grupo de tratamento com imatinib, tal como ilustrado nas Figuras 1 a 3.

Figura 1 – Incidência cumulativa de MMR (população mITT)

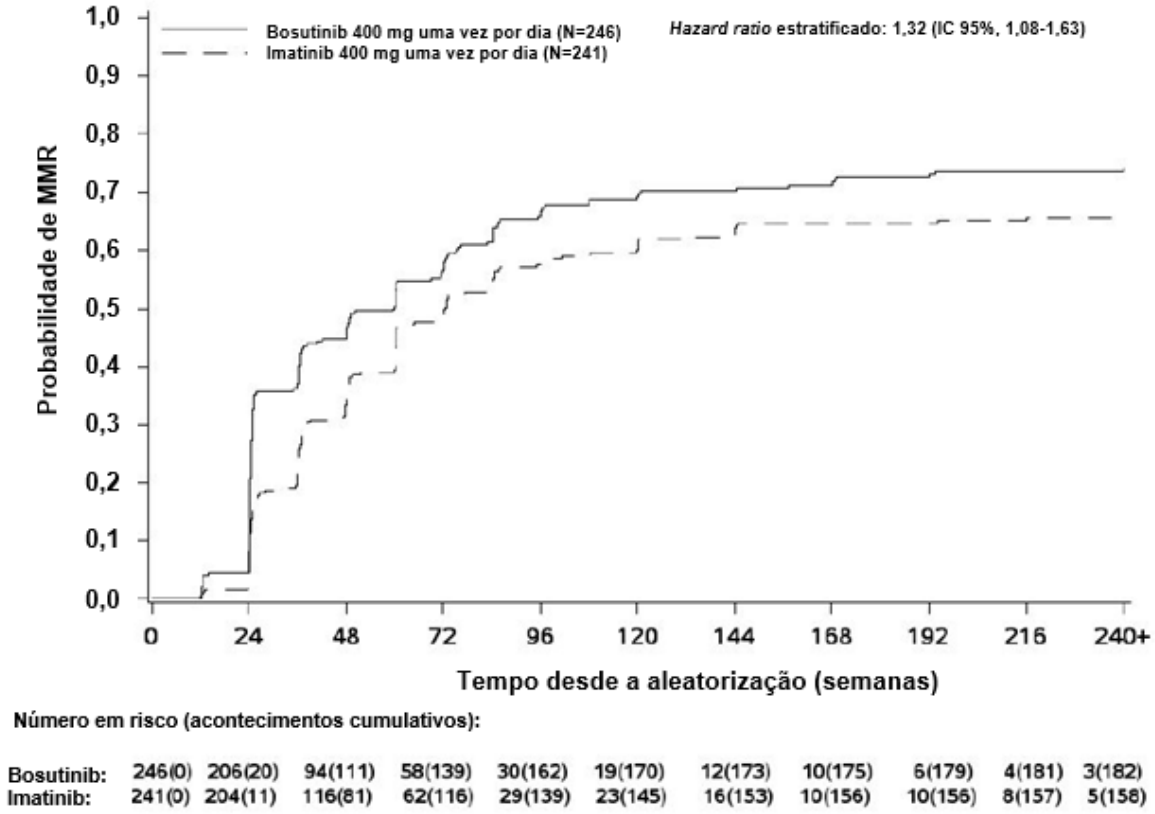


Figura 2 – Incidência cumulativa de MR[4] (população mITT)

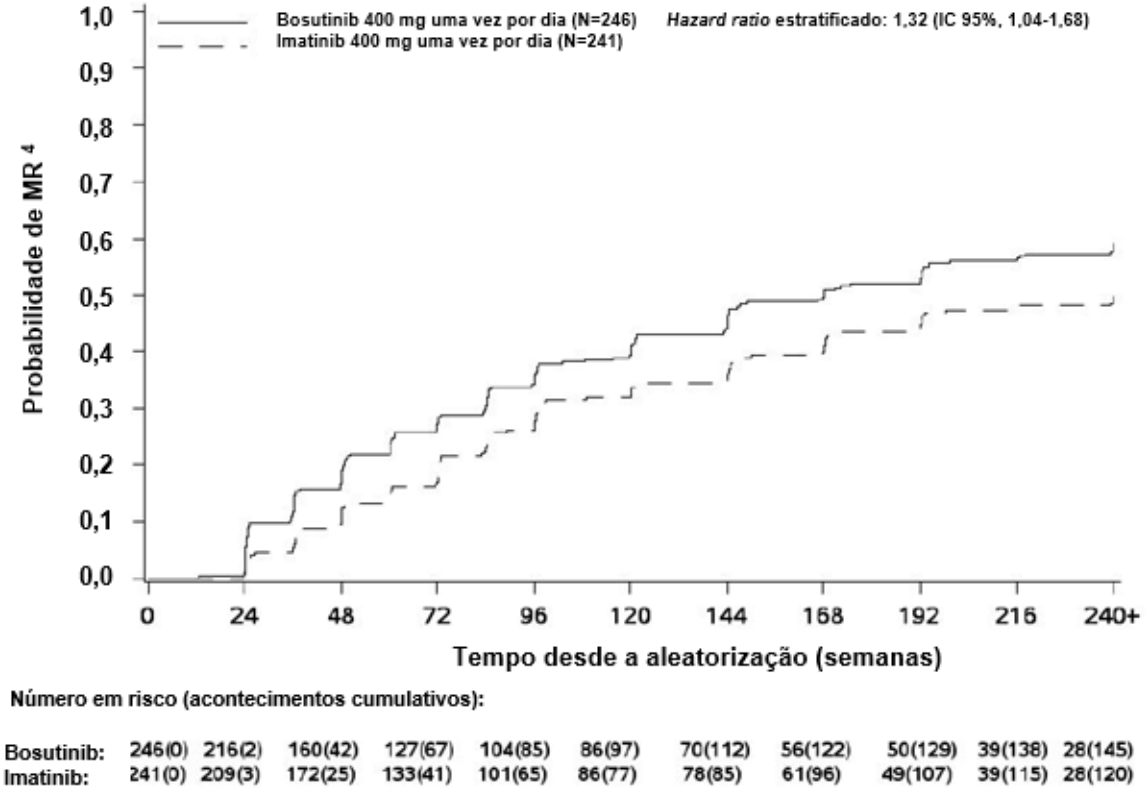
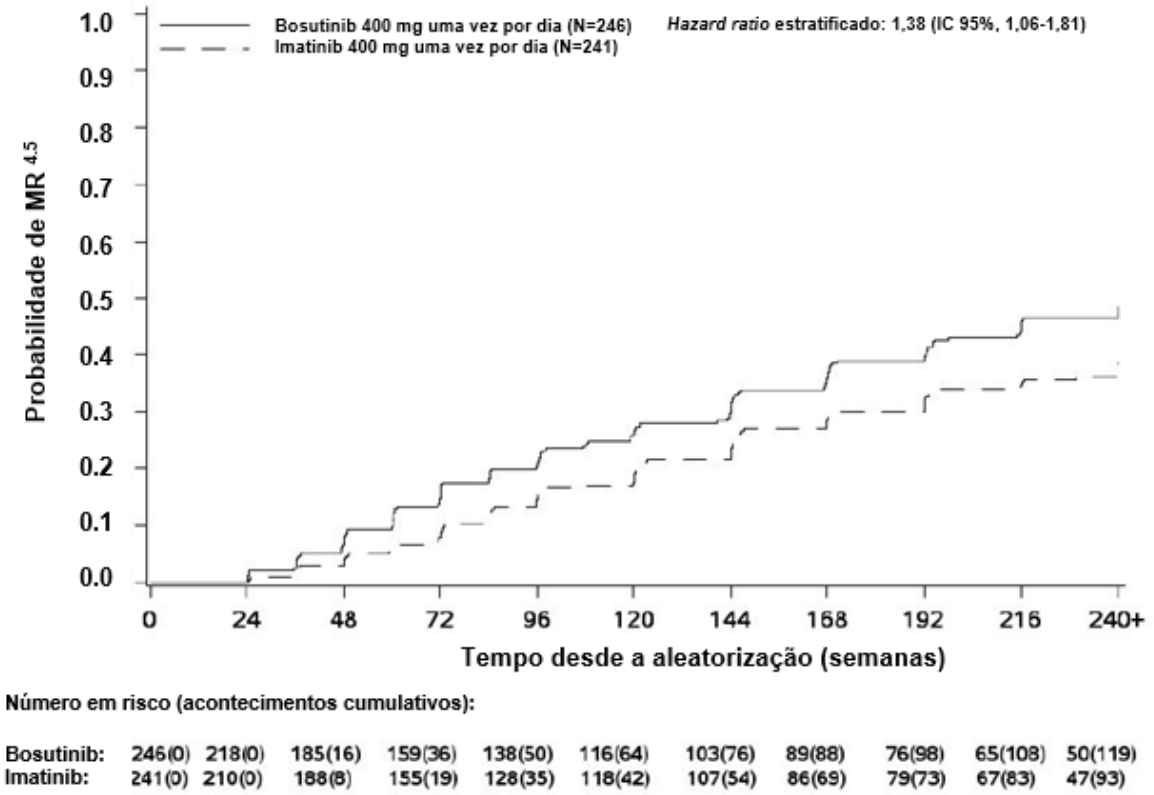


Figura 3 – Incidência cumulativa de MR[4,5] (população mITT)



Na população mITT, entre os doentes que alcançaram CCyR, a estimativa de *Kaplan-Meier* de manutenção de uma resposta no Ano 4 foi de 97,4% (IC 95%: 93,9%; 98,9%) e de 93,7% (IC 95%: 88,9%; 96,5%) nos grupos de tratamento com bosutinib e imatinib (HR 0,39 [IC 95%: 0,14; 1,13]), respetivamente. Entre os doentes que alcançaram MMR, a estimativa de *Kaplan-Meier* de manutenção de uma resposta no Ano 4 foi de 92,2% (IC 95%: 86,8%; 95,4%) e 92,0% (IC 95%: 85,9%; 95,5%) nos grupos de tratamento com bosutinib e imatinib (HR 1,09 [IC 95%: 0,49; 2,44]), respetivamente.

Aos 60 meses, 43,9% (IC 95%: 37,7%; 50,1%) e 38,6% (IC 95%: 32,4%; 44,7%) dos doentes tratados com bosutinib e com imatinib (OR 1,24 [IC 95%: 0,87; 1,78]) na população mITT, respetivamente, tinham uma MR[4] sustentada, definida pelo seguinte critério: tratamento durante, pelo menos, 3 anos com, pelo menos, MR[4] em todas as avaliações durante um período de 1 ano.

A incidência cumulativa de acontecimentos de SLA durante o tratamento, aos 60 meses na população mITT, foi de 6,9% (IC 95%: 4,2%; 10,5%) no braço do bosutinib e de 10,4% (IC 95%: 6,9%; 14,6%) no braço do imatinib (HR 0,64, IC 95%: 0,35; 1,17).

As estimativas de *Kaplan-Meier* para a OS aos 60 meses para doentes tratados com bosutinib e imatinib na população mITT foram de 94,9% (IC 95%: 91,1%; 97,0%) e de 94,0% (IC 95%: 90,1%; 96,4%), respetivamente (HR 0,80, IC 95%: 0,37; 1,73).

Numa análise retrospetiva, entre os doentes avaliáveis da população ITT, mais doentes no braço do bosutinib, 200/248 (80,6%), alcançaram uma resposta molecular precoce (transcritos BCR-ABL ≤ 10% aos 3 meses) comparativamente aos doentes no braço do imatinib, 153/253 (60,5%), OR 2,72 (IC 95%: 1,82; 4,08). A MMR e a SLA aos 60 meses nos doentes tratados com bosutinib com ou sem resposta molecular precoce estão resumidas na Tabela 9.

Tabela 9 – Resultados aos 60 meses nos doentes tratados com bosutinib com BCR-ABL ≤ 10% vs > 10% aos 3 meses na população ITT

Bosutinib (N=248)	**Doentes com BCR-ABL ≤ 10% aos 3 meses** (N=200)	**Doentes com BCR-ABL > 10% aos 3 meses** (N=48)	***Hazard Ratio* (IC 95%)[a]**
Incidência cumulativa de MMR, % (IC 95%)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Incidência cumulativa de acontecimentos de SLA, % (IC 95%)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Abreviaturas: BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*; IC=intervalo de confiança; ITT=intenção de tratar; MMR=resposta molecular *major*; SLA=sobrevivência livre de acontecimentos; N=número de doentes com ≥ 3000 cópias de ABL aos 3 meses.
[a] Ajustado por região geográfica e pontuação *Sokal* na aleatorização.

Menos doentes no braço do bosutinib [6 (2,4%) para o bosutinib e 12 (5,0%) para o imatinib] tiveram mutações recém-detetáveis aos 60 meses na população mITT.

Estudo Clínico de Fase 1/2 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 24ª semana em doentes com LMC em fase crónica resistente ao imatinib, previamente tratados com apenas 1 ITC (imatinib). Outros parâmetros de avaliação da eficácia incluem as taxas das respostas citogenética e molecular cumulativas, o tempo até e a duração das respostas citogenética e molecular, a resposta nas mutações na condição basal, a transformação em fFA/FB, a sobrevivência livre de progressão e a OS para todas as coortes.

Os doentes que ainda estavam a receber bosutinib no fim do estudo de Fase 1/2 e que estavam a beneficiar do tratamento com bosutinib, segundo a avaliação do investigador, bem como os doentes que já tinham descontinuado bosutinib como parte do estudo de Fase 1/2 e que estavam no acompanhamento de longa duração para a sobrevivência ou que tinham concluído o estudo de Fase 1/2, eram elegíveis para inclusão no estudo de extensão. Todos os doentes permaneceram no estudo de extensão, quer a fazer tratamento com bosutinib quer no acompanhamento da sobrevivência de longa duração, até o último doente completar 10 anos de acompanhamento, conforme calculado desde a data da sua primeira dose de bosutinib administrada no estudo de Fase 1/2.

Os parâmetros de avaliação da eficácia do estudo de extensão incluíram a duração das respostas citogenética e molecular, a transformação em FA/FB, a sobrevivência livre de progressão e a OS.

As análises da eficácia incluíram dados deste estudo de extensão concluído.

Doentes com LMC em 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 120 meses, uma

duração mediana de tratamento de 9 meses (intervalo: 0,23 a 164,28 meses) e 20,2% e 7,6% ainda sob tratamento aos 60 e 120 meses, respetivamente), e relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica anteriormente tratados apenas com imatinib (acompanhamento mínimo de 120 meses, duração mediana do tratamento de 26 meses (intervalo: 0,16 a 170,49 meses) e 40,5% e 19,4% ainda sob tratamento aos 60 e 120 meses, respetivamente), são apresentados na Tabela 9.

Doentes com LMC nas FA e FB
Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em FA (acompanhamento mínimo de 120 meses, duração mediana do tratamento de 10 meses (intervalo: 0,10 a 156,15 meses) e 12,7% e 7,6% ainda sob tratamento aos 60 e 120 meses, respetivamente) e FB (acompanhamento mínimo de 120 meses, duração mediana do tratamento de 2,8 meses (intervalo: 0,03 a 71,38 meses) e 3,1% e 0% ainda sob tratamento aos 60 e 120 meses, respetivamente) são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – 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] **MCyR, % (IC 95%)** **CCyR, % (IC 95%)**	N=262 59,9 (53,7; 65,9) 49,6 (43,4; 55,8)	N=112 42,0 (32,7; 51,7) 32,1 (23,6; 41,64)	N=72 40,3 (28,9; 52,5) 30,6 (20,2; 42,5)	N=54 37,0 (24,3; 51,3) 27,8 (16,5; 41,6)
Resposta molecular cumulativa[a] **MMR, % (IC 95%)** **MR[4], % (IC 95%)**	N=197 42,1 (35,1; 49,4) 37,1 (30,3; 44,2)	N=107 17,8 (11,0; 26,3) 15,0 (8,8; 23,1)	N=54 16,7 (7,9; 29,3) 13,0 (5,4; 24,9)	N=48 10,4 (3,5; 22,7) 10,4 (3,5; 22,7)
Tempo para a MCyR relativamente aos respondedores apenas[b], mediana (intervalo), semanas	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Duração da MCyR[b] **K-M no 5.º ano, % (IC 95%)[c]** **K-M no 10.º ano, % (IC 95%)** **Mediana, semanas (IC 95%)**	N=157 70,7 (63,1; 78,3) 65,3 (56,6; 74,0) N/O	N=47 66,6 (51,5; 81,7) 55,3 (36,3; 74,4) N/O	N=29 40,8 (20,9; 60,7) 40,8 (20,9; 60,7) 84,0 (24,0; N/E)	N=20 21,2 (0,1; 42,3) N/E) 29,1 (11,9; 38,3)
Tempo para a CCyR relativamente aos respondedores apenas[b], mediana (intervalo), semanas	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
Duração da CCyR[b] **K-M no 5.º ano, % (IC 95%)** **K-M no 10.º ano, % (IC 95%)** **Mediana, semanas (IC 95%)**	N=130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0;72,8) N/A	N=36 54,4 (36,7; 72.1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; N/E)	N=22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; N/E)	N=15 24,9 (0,9; 48,9) N/E 20,0 (9,1; 29,6)
Tempo para a MMR relativamente aos respondedores apenas[b], mediana (intervalo), semanas	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Duração da MMR[b] **K-M no 5.º ano, % (IC 95%)** **K-M no 10.º ano, % (IC 95%)** **Mediana, semanas (IC 95%)**	N=83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/O	N=19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/O	N=9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/O	N=5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/O

	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
Tempo para a MR[4] relativamente aos respondedores apenas[b], mediana (intervalo), semanas	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Duração da MR[4b,e] **K-M no 5.º ano, % (IC 95%)** **K-M no 10.º ano, % (IC 95%)** **Mediana, semanas (IC 95%)**	N=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/O	N/A	N/A	N/A
Transformação em FA/FB[c] **Transformação durante o tratamento, n**	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/A
Sobrevivência livre de progressão[c] **IncCum no 5.º ano, % (IC 95%) [d]** **IncCum no 10.º ano, % (IC 95%)[d]**	N=284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5)	N=119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2)	N=79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,2)	N=64 67,2 (56,6; 79,7) N/E
Sobrevivência global[c] **K-M no 5.º anos, % (IC 95%)** **K-M no 10.º anos, % (IC 95%)** **Mediana, meses (IC 95%)**	N=284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/O	N=119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/O	N=79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/O	N=64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Data de resumo: 2 out 2015 para o estudo de Fase 1/2, 2 set 2020 para o estudo de extensão.
Critérios da Resposta Citogenética: a MCyR 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. No estudo de extensão, a CCyR foi imputada a partir da MMR, se não estivesse disponível uma avaliação citogenética válida numa data específica.
Critérios da resposta molecular: no estudo de Fase 1/2, a MMR/MR[4] foi definida como ≤ 0,1%/0,01% de transcritos BCR-ABL, tal como avaliado por um laboratório central (não pela escala internacional). No estudo de extensão, os respondedores tinham a MMR/MR[4] indicada no caderno de registo de dados, conforme avaliado por um laboratório local.
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; IncCum=incidência cumulativa; MMR= resposta molecular *major*; BCR-ABL=*breakpoint cluster region-Abelson*.

[a.] Inclui os doentes (N) com uma avaliação válida no início do estudo para citogenética e doentes não oriundos da China, África do Sul, Índia ou Rússia para molecular, pois nestes países as amostras não podiam ser exportadas para a avaliação molecular. 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 120 meses.

[b.] Inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a resposta.

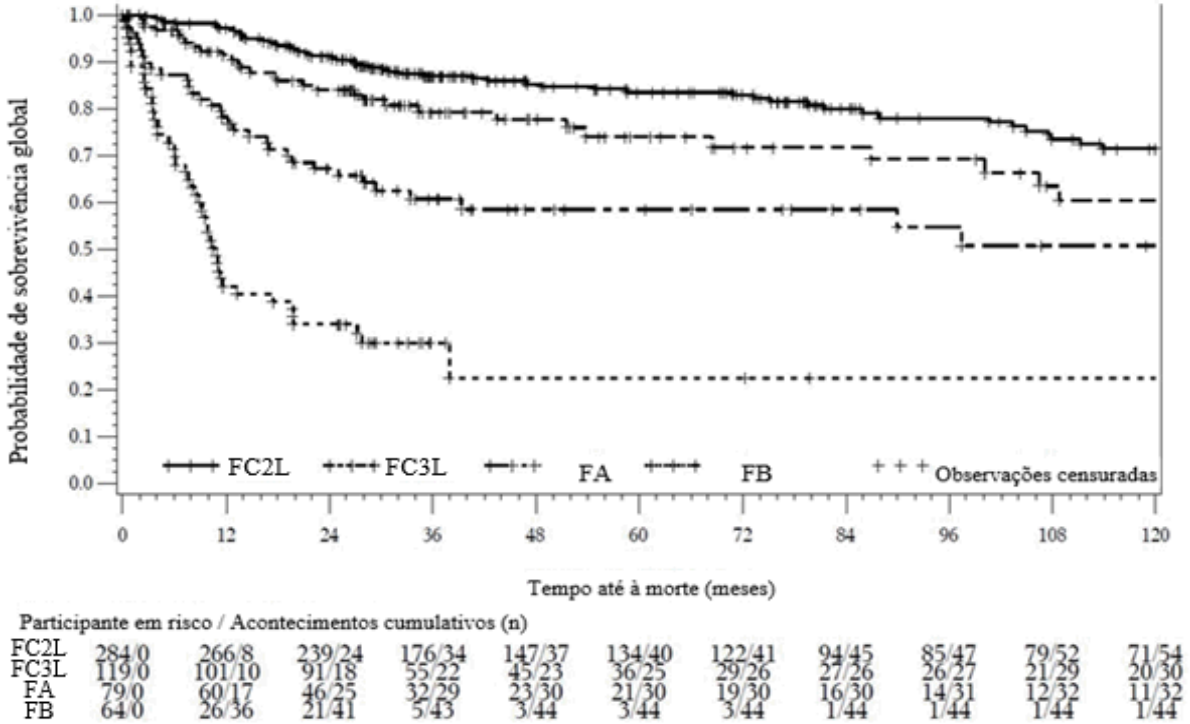
[c.] Incluindo doentes (N) que receberam, pelo menos, 1 dose de bosutinib..

[d.] Análise cumulativa da incidência ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o acontecimento.

[e.] Não analisado para grupos com números limitados.

A sobrevivência global nas coortes FC, FA e FB é apresentada sob a forma de gráfico na Figura 4.

Figura 4 – Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevivência global (OS) na FC2L, FC3L, FA e FB



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 11).

Tabela 11 – 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	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Sem mutação	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Com pelo menos 1 mutação	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutações resistentes ao dasatinib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutações resistentes ao nilotinib[c]	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Data de resumo: 2 outubro 2015 para o estudo de Fase 1/2, 2 setembro 2020 para o estudo de extensão
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.

Estudo clínico de Fase 4 na LMC Ph+ previamente tratada com 1 ou mais ITC
Foi realizado um estudo de Fase 4 multicêntrico, não aleatorizado, em regime aberto, de braço único para avaliar a segurança e a eficácia de 500 mg de bosutinib uma vez por dia em doentes com LMC resistentes ou intolerantes aos ITC, com coortes separadas para doença em FC, FA ou FB previamente tratada com 1 ou mais ITC.

Existiam 163 doentes tratados com bosutinib neste estudo, incluindo 46 doentes com LMC Ph+ em FC previamente tratados com 1 ITC (imatinib ou dasatinib ou nilotinib), 61 doentes com LMC Ph+ em FC previamente tratados com 2 ITC (imatinib e/ou dasatinib e/ou nilotinib), 49 doentes com LMC Ph+ em FC previamente tratados com 3 ITC (imatinib e dasatinib e nilotinib), 4 doentes com LMC Ph+ em FA previamente tratados com, pelo menos, 1 ITC (2 doentes previamente tratados com 2 ITC e 2 doentes previamente tratados com 3 ITC) e 3 doentes com LMC Ph- previamente tratados com, pelo menos, 1 ITC.

O parâmetro de avaliação principal da eficácia consistiu na MCyR confirmada cumulativa ao fim de 1 ano (semana 52) em doentes com LMC Ph+ em FC previamente tratados com 1 ou 2 ITC e em doentes com LMC Ph+ em FC previamente tratados com 3 ITC. Para os doentes com LMC Ph+ em FA e FB sem qualquer terapêutica prévia com ITC, o parâmetro de avaliação principal da eficácia consistiu na resposta hematológica global (OHR) confirmada cumulativa ao fim de 1 ano (semana 52). Outros parâmetros de avaliação da eficácia em doentes com LMC Ph+ em FC incluem as respostas citogenética e molecular cumulativas, a duração das respostas citogenética e molecular, a resposta nas mutações na condição basal, a transformação em FA/FB, a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a OS. Os parâmetros adicionais na coorte Ph+ em FA/FB incluem as taxas das respostas citogenética e molecular cumulativas, a PFS e a OS.

Doentes com LMC em FC
O parâmetro de avaliação principal da taxa de MCyR confirmada cumulativa (IC 95%) ao fim de 1 ano (52 semanas) foi de 76,5% (66,9; 84,5) em doentes previamente tratados com 1 ou 2 ITC e de 62,2% (46,5; 76,2) em doentes previamente tratados com 3 ITC.

Na Tabela 12 são apresentados resultados adicionais da eficácia no fecho do estudo, após um acompanhamento mínimo de 3 anos, em doentes com LMC Ph+ em FC previamente tratados com 1 (duração mediana do tratamento de 47,5 meses [intervalo: 0,9 a 50,1 meses] e 60,9% ainda a fazer tratamento), 2 (duração mediana do tratamento de 41,9 meses [intervalo: 0,4 a 48,9 meses] e 45,9% ainda a fazer tratamento) e 3 (duração mediana do tratamento de 20,0 meses [intervalo: 0,2 a 48,9 meses] e 38,8% ainda a fazer tratamento) ITC.

Tabela 12 – Resultados da eficácia em doentes com LMC Ph+ em fase crónica previamente tratados

	LMC Ph+ em FC previamente tratada com 1 ITC	**LMC Ph+ em FC previamente tratada com 2 ITC**	**LMC Ph+ em FC previamente tratada com 3 ITC**	**Coorte total de LMC Ph+ em FC**
MCyR confirmada cumulativa[a] no 1.º ano, % (IC 95%)	N=43 83,7 (69,3; 93,2)	N=55 70,9 (57,1; 82,4)	N=45 62,2 (46,5; 76,2)	N=143 72,0 (63,9; 79,2)
Resposta citogenética	N=43	N=55	N=45	N=143

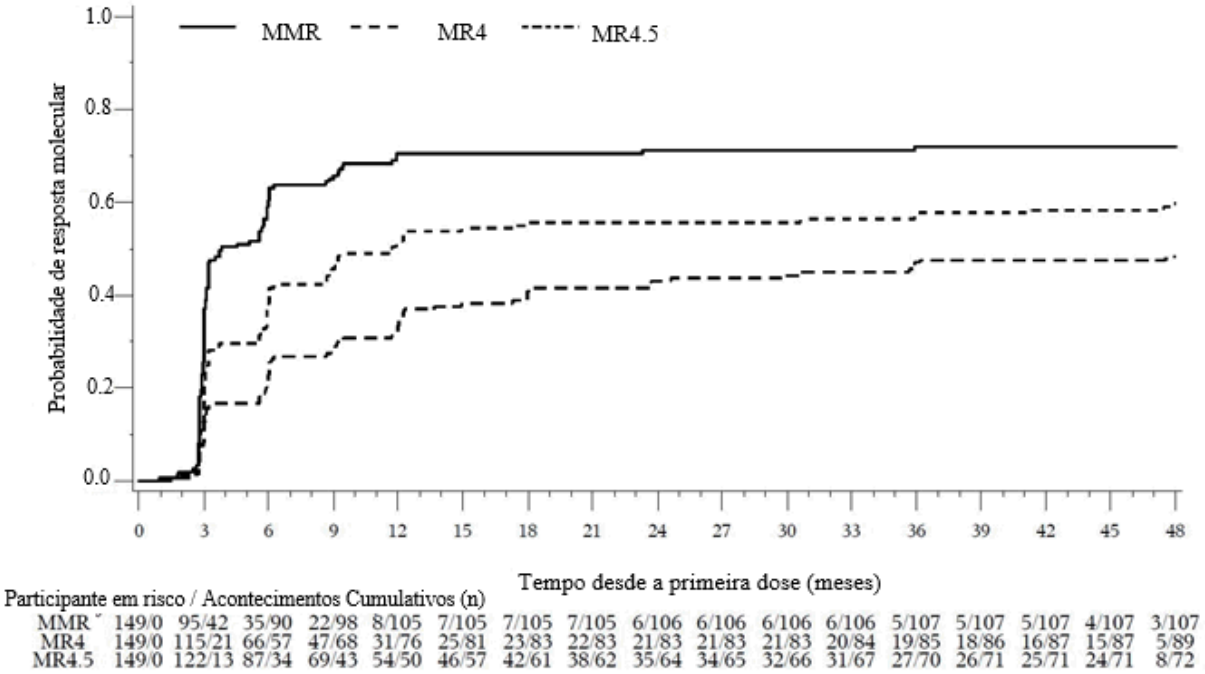
cumulativa[a,b]				
MCyR, % (IC 95%)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (IC 95%)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Resposta molecular cumulativa[a,b]	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (IC 95%)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
MR^4, % (IC 95%)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
$MR^{4.5}$, % (IC 95%)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Tempo para a resposta citogenética relativamente aos respondedores apenas[b], mediana (intervalo), semanas				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 64)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
Duração da resposta citogenética[b]				
MCyR; K-M no 3.º ano, % (IC 95%)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, K-M no 3.º ano, % (IC 95%)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Tempo para a resposta molecular relativamente aos respondedores apenas, mediana (intervalo), semanas				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR^4	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
$MR^{4.5}$	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
Duração da resposta molecular[b]				
MMR, K-M no 3.º ano, % (IC 95%)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR^4, K-M no 3.º ano, % (IC 95%)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Data de resumo: 23 novembro 2020.
Abreviaturas: Ph+=cromossoma Filadélfia positivo; FC=fase crónica; LMC=leucemia mieloide crónica; K-M=*Kaplan-Meier*; N=número de doentes; IC=intervalo de confiança; MCyR=resposta citogenética *major*; CCyR=resposta citogenética completa; MMR= resposta molecular *major*; MR^4=redução ≥ 4 log nos transcritos BCR-ABL em relação à condição basal padronizada; $MR^{4.5}$=redução ≥ 4,5 log nos transcritos BCR-ABL em relação à condição basal padronizada.

Critérios da MCyR confirmada cumulativa: a resposta é confirmada com 2 avaliações consecutivas com, pelo menos, 28 dias de intervalo. Para ser considerado um respondedor, o doente tinha de ter mantido uma resposta basal durante, pelo menos, 52 semanas ou ter melhorado em relação à condição basal. Os doentes com resposta citogenética parcial (PCyR) na condição basal tinham de obter CCyR durante o tratamento para serem contabilizados como respondedores citogenéticos. Os doentes com, pelo menos, MMR e uma resposta molecular mais profunda comparativamente à condição basal eram contabilizados como CCyR confirmado.
Critérios da resposta citogenética cumulativa: 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 avaliação da CCyR se não estivessem disponíveis ≥ 20 metafases. Os doentes sem uma avaliação válida de medula óssea ou FISH e com, pelo menos, MMR eram contabilizados como CCyR.
Critérios da resposta molecular cumulativa: a MMR, MR^4 e $MR^{4.5}$ foram definidas como um rácio BCR-ABL/ABL ≤ 0,1%, ≤ 0,01% e ≤ 0,0032% pela escala internacional, respetivamente (correspondente a uma redução ≥ 3, ≥ 4 e ≥ 4,5 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 10 000, 10 000 e 32 000 transcritos ABL conforme avaliado pelo laboratório central, respetivamente.
[a.] Inclui os doentes (N) com uma avaliação válida no início do estudo. Tempo de acompanhamento mínimo (tempo desde a primeira dose do último doente até à data dos dados do resumo) de 36 meses.
[b.] Inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a resposta.

Na Figura 5 são apresentadas as incidências cumulativas de MMR, MR^4 e $MR^{4.5}$ ajustadas para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o acontecimento.

Figura 5 – Incidência cumulativa da resposta molecular (população em FC avaliável)



As respostas moleculares alcançadas por linha de tratamento são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13 – Respostas moleculares alcançadas

	LMC Ph+ em FC previamente tratada com 1 ITC	LMC Ph+ em FC previamente tratada com 2 ITC	LMC Ph+ em FC previamente tratada com 3 ITC	Coorte total de LMC Ph+ em FC

Doentes sem MMR na condição basal[a] **MMR, % (IC 95%)**	N=25 76,0 (54,9; 90,6)	N=28 64,3 (44,1; 81,4)	N=26 38,5 (20,2; 59,4)	N=79 59,5 (47,9; 70,4)
Doentes sem MR^4 na condição basal[a] **MR^4, % (IC 95%)**	N=37 70,3 (53,0; 84,1)	N=38 55,3 (38,3; 71,4)	N=37 32,4 (18,0; 49,8)	N=112 52,7 (43,0; 62,2)
Doentes sem $MR^{4.5}$ na condição basal[a] **$MR^{4.5}$, % (IC 95%)**	N=42 54,8 (38,7; 70,2)	N=46 43,5 (28,9; 58,9)	N=43 30,2 (17,2; 46,1)	N=131 42,7 (34,1; 51,7)
Doentes com MMR na condição basal[a] **MR mais profunda, % (IC 95%)**	N=21 85,7 (63,7; 97,0)	N=27 66,7 (46,0; 83,5)	N=22 63,6 (40,7; 82,8)	N=70 71,4 (59,4; 81,6)

Data de resumo: 23 novembro 2020.
Abreviaturas: Ph+=cromossoma Filadélfia positivo; FC=fase crónica; LMC=leucemia mieloide crónica; N=número de doentes; IC=intervalo de confiança; MR= resposta molecular *major*; MR= resposta molecular; MR^4=redução ≥ 4 log nos transcritos BCR-ABL em relação à condição basal padronizada; $MR^{4.5}$=redução ≥ 4,5 log nos transcritos BCR-ABL em relação à condição basal padronizada.
[a.] Inclui os doentes (N) com uma avaliação válida no início do estudo. Para ser considerado um respondedor, os doentes tinham de ter alcançado uma melhoria na resposta em relação à condição basal. Critérios da resposta molecular: a MMR, MR^4 e $MR^{4.5}$ foram definidas como um rácio BCR-ABL/ABL ≤ 0,1%, ≤ 0,01% e ≤ 0,0032% pela escala internacional, respetivamente (correspondente a uma redução ≥ 3, ≥ 4 e ≥ 4,5 log em relação à condição basal padronizada) com um mínimo de 10 000, 10 000 e 32 000 transcritos ABL conforme avaliado pelo laboratório central, respetivamente.

Em doentes em FC, não se constataram progressões durante o tratamento para LMC em FA ou FB.

Doentes com LMC em FA
Em doentes com LMC Ph+ em FA, a duração mediana do tratamento foi de 22,1 meses (intervalo: 1,6 a 50,1 meses), a OHR confirmada cumulativa ao fim de 1 ano (52 semanas) foi de 75,0% (IC 95%: 19,4; 99,4), assim como foi a taxa de CCyR cumulativa; todos os 3 doentes mantiveram a sua CCyR durante o tratamento.

Resposta por mutações BCR-ABL na condição basal
Dez doentes na coorte de FC tinham mutações na condição basal (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 de cada], Y253F e G250E [n=2 de cada]). Um doente na coorte de FC tinha uma mutação F359I identificada no dia 8 do estudo. Um doente na coorte de FA tinha 2 mutações (F311L e L387F) na condição basal. Na coorte de FC, entre os doentes com mutações, foram observadas respostas moleculares em 4/11 (36,4%) doentes, 1 doente com uma mutação E255V alcançou MMR e 3 doentes com F359I, Y253F e A365V, respetivamente, alcançaram $MR^{4.5}$. O doente com mutações na coorte de FA não alcançou qualquer resposta.

<u>População pediátrica</u>

A eficácia de Bosulif em doentes pediátricos foi avaliada no ensaio BCHILD "Um estudo de Fase 1/2 de bosutinib em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada ou resistente/intolerante".

O ensaio BCHILD é um estudo de Fase 1/2, internacional, multicêntrico, de braço único, sem ocultação,realizado para identificar uma dose recomendada de bosutinib administrada uma vez por dia por via oral a doentes pediátricos (idade entre 1 e < 18 anos) com LMC Ph+ em fase crónica recém-

diagnosticada (LMC RD), ou com LMC Ph+, que receberam, pelo menos, uma terapêutica anterior com ITC (LMC R/I), e para avaliar preliminarmente a segurança, a tolerabilidade e a eficácia, e para avaliar a farmacocinética de bosutinib nesta população de doentes.

Doentes pediátricos com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada

A eficácia de Bosulif em doentes pediátricos com LMC Ph+ em FC recém-diagnosticada (CP1L) foi avaliada como parte do ensaio BCHILD. Na porção de Fase 2 de expansão de dose, 30 doentes com LMC RD receberam bosutinib com uma dose de 300 mg/m^2 uma vez por dia. A duração mediana do seguimento para a sobrevivência global na coorte total (N=30) foi de 21,91 (1,08; 45,11) meses em doentes com LMC RD e a duração mediana do tratamento foi de 13,68 (0,20; 43,70). Na Tabela 15 é apresentado um resumo das respostas citogenética e molecular cumulativas em qualquer momento em doentes com LMC RD. Entre os respondedores, um doente perdeu a CCyR e MCyR.

Entre os doentes RD elegíveis (cópias de ABL ≥ 10 000), 81,08% (IC de 95%: 64,2; 97,7) tinham uma relação BCR-ABL ≤ 10% aos 3 meses e 62,5% (IC de 95%: 38,8; 86,2) tinham uma relação BCR-ABL ≤ 1% aos 6 meses.
Não ocorreram mortes na coorte RD nem progressão para FA ou FB.

Doentes pediátricos com LMC Ph+ em FC resistente ou intolerante ao imatinib

A eficácia de Bosulif em doentes pediátricos com LMC Ph+ resistente ou intolerante ao imatinib foi avaliada como parte do ensaio BCHILD.

Na porção de Fase 1 de escalonamento de dose, 28 doentes com LMC R/I receberam bosutinib com doses entre 300 mg/m^2 e 400 mg/m^2 uma vez por dia. Seis (6) doentes foram incluídos na porção de Fase 2 (400 mg/m^2).

Tabela 14 – Características demográficas dos doentes com LMC

	Fase 1 (300 mg/m^2) (N=6)	**Fase 1 (350 mg/m^2) (N=11)**	**Fase 1 (400 mg/m^2) (N=11)**	**Fase 2 CP1L (300 mg/m^2) (N=30)**	**Fase 2 R/I (400 mg/m^2) (N=6)**
Idade (anos), n (%)					
≥ 1 - < 6	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
≥ 6 - < 12	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
≥ 12 - < 18	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Mediana (intervalo)	8,50 (1; 17)	11,00 (4; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Sexo, n (%)					
Masculino	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Feminino	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Raça, n (%)					
Caucasianos	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Negros ou afro-americanos	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Asiáticos	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)

Ameríndios ou nativos do Alasca	0	0	0	0	0
Nativos do Havai ou outros ilhéus do Pacífico	0	0	0	2 (6,7)	0
Desconhecida	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Etnia, n (%)					
Hispânicos ou latinos	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
..Não hispânicos ou latinos	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Desconhecida	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

A duração mediana de seguimento para a sobrevivência global na porção de Fase 1 total (N=28) foi de 29,27 (15,21; 85,88) meses e na porção de Fase 2 (N=6) foi de 9,66 meses (2,00; 15,54). A duração mediana do tratamento na porção de Fase 1 foi de 17,26 meses (intervalo: 0,30; 60,85) e de 9,64 meses (1,97; 15,54) na porção de Fase 2.

Na Tabela 15 é apresentado um resumo das respostas citogenética e molecular cumulativas em qualquer momento em doentes com LMC. Na fase 1, entre os respondedores, três doentes perderam a CCyR e 2 doentes perderam a MCyR. Na porção de Fase 1, a probabilidade de manter a MMR aos 18 meses era de 92,3% (IC de 95%: 56,6; 98,8).

Não ocorreu progressão para FA ou FB.

Tabela 15 – Resultados da eficácia em doentes pediátricos com LMC Ph+ resistente ou intolerante

	Fase 1 total (R/I) (N=28)	**Fase 2 CPIL (300 mg/m^2) (N=30)**	**Fase 2 R/I (400 mg/m^2) (N=6)**
MCyR cumulativa, n% (IC de 95%)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
CCyR cumulativa, n% (IC de 95%)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Doentes sem MCyR no início do estudo, N	4	N/A	1
MCyR, n% (IC de 95%)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Doentes sem CCyR no início do estudo, N	9	N/A	2
CCyR n% (IC de 95%)	7 (77,8) (40,0; 97,2))	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
MMR cumulativa, n% (IC de 95%)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
MR4 cumulativa, n% (IC de 95%)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
MR4.5 cumulativa, n%	5 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

(IC de 95%)	(6,1; 36,9)	(0,0; 11,6)	(0,0; 45,9)

Abreviaturas: CCyR=resposta citogenética completa; FC=fase crónica; IC=intervalo de confiança; LMC=leucemia mieloide crónica; MCyR=resposta citogenética *major*; MMR= resposta molecular *major*; MR=resposta molecular; N=número de doentes; n=número de acontecimentos; Ph+=cromossoma Filadélfia positivo; R/I=resistente ou intolerante.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) de bosutinib foi avaliada após administração oral com alimentos em doentes adultos com LMC, e os parâmetros são apresentados sob a forma de média geométrica (%CV), salvo indicação em contrário.

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 no intervalo de doses de 100 a 600 mg.

Os parâmetros FC edo bosutinib para os adultos foram derivados de uma análise de FC populacional utilizando dados agrupados de vários estudos. A C_{max} de bosutinib no estado estacionário foi de 127 ng/ml (31%), a C_{vale} foi de 68 ng/ml (39%) e a AUC foi de 2370 ng•h/ml (34%) após múltiplas doses orais de Bosulif 400 mg; a C_{max} de bosutinib no estado estacionário foi de 171 ng/ml (38%), a C_{vale} foi de 91 ng/ml (42%) e a AUC foi de 3150 ng•h/ml (38%) após múltiplas doses orais de Bosulif 500 mg.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de bosutinib após a administração das formulações em comprimido ou cápsula intacta de bosutinib com a mesma dose, em estado prandial. O conteúdo das cápsulas de bosutinib misturado com puré de maçã ou iogurte demonstrou uma FC comparável à das cápsulas intactas de bosutinib no estado prandial em participantes adultos saudáveis.

A solubilidade do bosutinib é dependente do pH e a absorção é reduzida quando o pH gástrico aumenta (ver secção 4.5).

Efeito dos alimentos
A C_{max} de bosutinib aumentou 1,8 vezes e a AUC aumentou 1,7 vezes quando os comprimidos de bosutinib foram administrados com uma refeição de elevado teor em gordura a participantes saudáveis, comparado com a administração em jejum. Num estudo separado, a administração de cápsulas de bosutinib no estado prandial resultou em exposições cerca de 1,5 a 1,6 vezes superiores do que com a administração em jejum.

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 ≤ 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 cetoconazol 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 semivida 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 ≤ CL_{Cr} ≤ 50 ml/min (compromisso renal moderado) ou 50 < CL_{Cr} ≤ 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

A farmacocinética de bosutinib em 41 doentes pediátricos recém-diagnosticados ou resistentes/intolerantes com idade entre 1 e < 18 anos foi avaliada no intervalo de dose de 300 mg/m^2 a 400 mg/m^2 administrada uma vez por dia, por via oral com alimentos. Nos doentes pediátricos, o T_{max} mediano ocorreu cerca de 3 horas após a dose (intervalo: 1 a 8 horas pós-dose). As exposições aumentaram de uma forma proporcional à dose entre 100 – 600 mg. A média geométrica da AUC_{tau} nas coortes de 300 mg/m^2 e 400 mg/m^2 estava dentro do intervalo (±20%) da média geométrica da AUC_{tau} para o nível de dose para adultos nas respetivas indicações de LMC Ph+ recém-diagnosticada e resistente ou intolerante, contudo a C_{max} e a depuração foram superiores e a C_{min} foi inferior nos doentes pediátricos comparado com os adultos.

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 nos estudos de carcinogenicidade, um de dois anos realizado em ratos e um de 6 meses realizado em ratinhos rasH2.

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)
Poloxameros 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)

Bosulif cápsulas
Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica (E468)
Poloxameros 188
Povidona (E1201)
Estearato de magnésio (E470b)

Invólucros de Bosulif cápsulas
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão de Bosulif cápsulas
Goma-laca (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Solução de amónia, concentrada (E527)
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio (E525)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos revestidos por película: 4 anos.

Cápsulas: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Comprimidos revestidos por película
O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Cápsulas
Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película

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.

Cápsulas

Frasco de polipropileno de elevada densidade (PEAD) com fecho de polipropileno (PP) selado por indução térmica.

Bosulif 50 mg cápsulas
Embalagens com um frasco contendo 30 cápsulas.

Bosulif 100 mg cápsulas
Embalagens com um frasco contendo 150 cápsulas.

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

Bosulif 50 mg cápsulas
EU/1/13/818/008

Bosulif 100 mg cápsulas
EU/1/13/818/009

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: 31 de março de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2025

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