

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosutinib Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Bosutinib Zentiva 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Bosutinib Zentiva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bosutinib Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de bosutinib

Bosutinib Zentiva 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de bosutinib

Bosutinib Zentiva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de bosutinib

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Bosutinib Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película de color amarillo y con forma ovalada biconvexa (ancho: 6 mm; longitud: 11 mm), grabado con “C18” en una cara.

Bosutinib Zentiva 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película de color naranja y con forma ovalada biconvexa (ancho: 9 mm; longitud: 17 mm), marcado con “C19” en una cara.

Bosutinib Zentiva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película de color rosa y con forma ovalada biconvexa (ancho: 10 mm; longitud: 18 mm), grabado con “C20” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bosutinib Zentiva está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada.
- LMC Ph+ en FC, fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s)] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

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

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

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

Ajuste de dosis

En el estudio clínico de Fase I/II en pacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se permitieron aumentos de la dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes que no mostraron una respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas o una respuesta citogenética completa (RCyC) transcurridas 12 semanas y que no tuvieran acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el producto en investigación de grado 3 o superior. En el estudio clínico de Fase III en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada tratados con 400 mg de bosutinib se permitieron aumentos de la dosis en incrementos de 100 mg hasta un máximo de 600 mg una vez al día con alimentos si el paciente no mostró transcritos de BCR-ABL $\leq 10\%$ en el mes 3, no tuvo una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del aumento, y todas las toxicidades no hematológicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1. En el estudio clínico de Fase IV en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más TKI(s), se permitieron aumentos de dosis de 500 mg a 600 mg una vez al día con alimentos en pacientes con una respuesta insatisfactoria o con signos de progresión de la enfermedad en ausencia de cualquier acontecimiento adverso de grado 3 o 4 o de grado 2 persistente.

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

En el estudio de Fase III en pacientes con LMC en FC recién diagnosticada que iniciaron el tratamiento con bosutinib a 400 mg, un total de 58 pacientes (21,6%) recibieron aumentos de la dosis de hasta 500 mg al día. Además, el 10,4% de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib tuvieron aumentos de la dosis adicionales de hasta 600 mg al día.

En el estudio de Fase IV en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más TKI(s) que comenzaron el tratamiento con bosutinib a 500 mg al día, 1 paciente (0,6%) tuvo aumentos de dosis de hasta 600 mg al día.

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

Ajustes de dosis en función de las reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

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

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

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

Reacciones adversas hematológicas

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

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

<p>RAN^a < $1.0 \times 10^9/L$</p> <p>y/o</p> <p>Plaquetas < $50 \times 10^9/L$</p>	<p>No tratar con bosutinib hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9 /l$</p> <p>Reanudar el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si la recuperación se produce en 2 semanas. Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, al recuperarse reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento.</p> <p>Si la citopenia reaparece, reducir la dosis en otros 100 mg tras la recuperación, y reanudar el tratamiento.</p> <p>Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^aRAN = recuento absoluto de neutrófilos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos cardiacos

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

Trastorno gastrointestinal reciente o en curso clínicamente significativo

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática (ver las secciones 5.1 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones de la función hepática

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

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

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

Diarrea y vómitos

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

Mielosupresión

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

Retención de líquidos

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

temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Lipasa sérica

Se ha observado aumento de la lipasa sérica. Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que los aumentos de la lipasa se presenten acompañados de síntomas abdominales, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib y adoptar las medidas diagnósticas que se consideren adecuadas para excluir pancreatitis (ver sección 4.2).

Infecciones

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

Potencial proarrítmico

Se ha observado prolongación del intervalo QTc según la lectura automática, sin arritmia concomitante. Bosutinib debe administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que tengan una cardiopatía no controlada o significativa incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del QTc (por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTc [ver sección 4.5]). La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede potenciar este efecto.

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

Insuficiencia renal

El tratamiento con bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con bosutinib en ensayos clínicos. En pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con 400 mg, la mediana de disminución de la TFGe en relación con el valor basal fue de 11,1 ml/min/1,73 m² al año y 14,1 ml/min/1,73 m² a los 5 años para pacientes en tratamiento. Los pacientes con LMC no tratados previamente y que se trataron con 500 mg mostraron una mediana de disminución de TFGe de 9,2 ml/min/1,73 m² al año, 12,0 ml/min/1,73 m² a los 5 años y 16,6 ml/min/1,73 m² a los 10 años para pacientes en tratamiento. En pacientes con LMC en FC y en fase avanzada tratada previamente con 500 mg, la mediana de disminución de la TFGe fue de 7,6 ml/min/1,73 m² al año, 12,3 ml/min/1,73 m² a los 5 años y 15,9 ml/min/1,73 m² a los 10 años para pacientes en tratamiento. En pacientes con LMC Ph+ tratada previamente con 1 o más TKI(s) tratados con 500 mg, la mediana de disminución de la TFGe con respecto al valor basal fue de 9,2 ml/min/1,73 m² al año y de 14,5 ml/min/1,73 m² a los 4 años para los pacientes en tratamiento.

Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y supervisarla minuciosamente durante el tratamiento con bosutinib, prestando especial atención en el caso de aquellos pacientes que tienen una insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que puedan provocar nefrotoxicidad, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

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

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

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

Raza asiática

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

Reacciones cutáneas graves

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

Síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT), se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con bosutinib (ver sección 4.8).

Reactivación de la hepatitis B

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

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

Fotosensibilidad

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

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A

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

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

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

Inductores del CYP3A

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

Efecto de los alimentos

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 100 mg, 400 mg o 500 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib

Inhibidores del CYP3A

Debe evitarse el uso concomitante de bosutinib con inhibidores potentes del CYP3A (incluidos, entre otros, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, mibefradilo, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir o productos con pomelo, incluido el zumo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib.

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

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

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

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

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

Inductores del CYP3A

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

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

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

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

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Debe procederse con precaución en caso de que bosutinib se administre de forma concomitante con IBPs. Siempre que sea posible, debe considerarse el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBPs, distanciando los momentos de administración de bosutinib y de los antiácidos (es decir, toma de bosutinib por la mañana y de los antiácidos por la noche). Bosutinib muestra solubilidad acuosa *in vitro* dependiente de pH. En un estudio que se llevó a cabo cuando se administró una dosis única, por vía oral, de bosutinib (400 mg) junto con varias dosis por vía oral de lansoprazol (60 mg) en 24 sujetos sanos en ayunas, la C_{max} y el AUC de bosutinib se redujeron en un 54% y un 74%, respectivamente, respecto a los valores de bosutinib (400 mg) administrado solo.

Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos

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

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

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

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

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 1.372 pacientes con leucemia recibieron al menos una dosis de bosutinib como agente único. La mediana de la duración del tratamiento fue de 26,30 meses (intervalo: de 0,03 a 170,49 meses). Dichos pacientes tenían LMC en fase crónica recién diagnosticada, o bien LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. De dichos pacientes, 268 (dosis inicial de 400 mg) y 248 (dosis inicial de 500 mg) procedían de los 2 estudios de Fase III realizados en pacientes con LMC no tratados previamente, 60 (dosis inicial de 400 mg) procedían de un estudio de Fase II realizado en pacientes con LMC no tratados previamente, 570 y 63 pacientes (Fase II: dosis inicial de 500 mg) procedían de 2 estudios de Fase I/II realizados en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente y 163 (dosis inicial de 500 mg) procedían de un estudio de Fase IV realizado en pacientes de LMC tratados previamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 55,1 meses (intervalo: de 0,2 a 60,05 meses), de 61,6 meses (intervalo: de 0,03 a 145,86 meses), de 15,3 meses (intervalo: de 0,3 a 21,8 meses), de 11,1 meses (intervalo: de 0,03 a 170,49 meses), de 30,2 meses (intervalo: de 0,2 a 85,6 meses) y de 37,80 meses (intervalo: de 0,16 a 50,0 meses), respectivamente. Los análisis de seguridad incluyeron datos de un estudio de extensión finalizado.

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

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con bosutinib (Tabla 2). Representan una evaluación de los datos de las reacciones adversas procedentes de 1.372 pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada, con LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores o con LLA Ph+ que habían recibido al menos una dosis de bosutinib como agente único. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 - Reacciones adversas de bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio (incluida infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior), nasofaringitis
Frecuentes	Neumonía (incluida neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrosante, neumonía estreptocócica), gripe (incluida gripe H1N1), bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Trombocitopenia (incluido recuento de plaquetas disminuido), neutropenia

	(incluido recuento de neutrófilos disminuido), anemia (incluida hemoglobina disminuida, recuento de glóbulos rojos disminuido)
Frecuentes	Leucopenia (incluido recuento de glóbulos blancos disminuido)
Poco frecuentes	Neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación, hiperpotasemia (incluido potasio elevado en sangre), hipofosfatemia (incluido fósforo disminuido en sangre)
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareo, cefalea
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Derrame pericárdico
Poco frecuentes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión (incluida tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Frecuentes	Hipertensión pulmonar (incluida Hipertensión arterial pulmonar, elevación de la presión arterial pulmonar), insuficiencia respiratoria
Poco frecuentes	Edema pulmonar agudo (incluido edema pulmonar)
Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido malestar abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal)
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia digestiva superior), pancreatitis (incluida pancreatitis aguda), gastritis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluida hepatitis, hepatitis tóxica, trastorno hepático), función hepática anormal (incluidas enzimas hepáticas aumentadas, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas)
Poco frecuentes	Lesión hepática (incluida lesión hepática inducida por el medicamento, lesión hepatocelular)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción (incluida erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa), prurito
Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad (incluida erupción polimorfa lumínica), urticaria, acné
Poco frecuentes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson **, necrólisis epidérmica tóxica **
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, dolor de espalda

Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal agudo, fallo renal, insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Edema (incluido edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periorbitaria, hinchazón periférica, hinchazón, hinchazón de los párpados), pirexia, fatiga (incluida astenia, malestar)
Frecuentes	Dolor torácico (incluido malestar torácico), dolor
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Lipasa elevada (incluida hiperlipasemia), alanina aminotransferasa elevada (incluida alanina aminotransferasa anormal), aspartato aminotransferasa elevada, creatinina elevada en sangre
Frecuentes	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (incluido síndrome de QT largo), amilasa elevada (incluida hiperamilasemia), creatina-fosfoquinasa en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, bilirrubina elevada en sangre (incluida hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina no conjugada elevada en sangre)

*Reacción adversa identificada tras la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las descripciones que se incluyen a continuación están basadas en las observaciones realizadas sobre la seguridad de una población de 1.372 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de bosutinib y que o bien padecían LMC en FC recién diagnosticada, o bien LMC en FC, FA o FB resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien padecían LLA Ph+.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 372 (27,1%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 6 pacientes se les suspendió bosutinib debido a la anemia. Se produjo toxicidad máxima de Grado 1 en 95 (25,5%) pacientes, de Grado 2 en 135 (36,3%) pacientes, de Grado 3 en 113 pacientes (30,4%), y de Grado 4 en 29 (7,8%) pacientes. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 29 días (intervalo comprendido entre 1 y 3.999 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 22 días (intervalo comprendido entre 1 y 3.682 días).

De los 209 (15,2%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 19 pacientes se les suspendió bosutinib debido a la neutropenia. Se produjo toxicidad máxima de Grado 1 en 19 pacientes (9,1%), de Grado 2 en 45 (21,5%) pacientes, de Grado 3 en 95 (45,5%) pacientes, y de Grado 4 en 50 (23,9%) pacientes. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 56 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.769 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 913 días).

De los 472 (34,4%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de trombocitopenia, a 42 pacientes se les suspendió el tratamiento con bosutinib a causa de la trombocitopenia. Se produjo toxicidad máxima de Grado 1 en 114 (24,2%) pacientes, de Grado 2 en 88 (18,6%) pacientes, de Grado 3 en 172 (36,4%) pacientes, y de Grado 4 en 98 (20,8%) pacientes. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 3.921 días).

Trastornos hepatobiliares

En los pacientes con notificaciones por reacciones adversas de elevaciones de ALT o de AST (todos los grados), la mediana del tiempo observado hasta la aparición de estos trastornos fue de 29 días, con un intervalo comprendido entre 1 y 3.995 días hasta la aparición de la elevación de la ALT y la AST. La mediana de la duración por acontecimiento fue de 17 días (intervalo comprendido entre 1 y 1.148 días) y de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 803) para la ALT y la AST, respectivamente.

Se han producido dos casos concordantes con lesión hepática inducida por el medicamento (definida como elevaciones simultáneas de las concentraciones de ALT o AST ≥ 3 x LSN con la bilirrubina total > 2 x LSN y con la fosfatasa alcalina < 2 x LSN) sin causas alternativas en 2/1.711 (0,1%) de los sujetos tratados con bosutinib.

Reactivación de la hepatitis B

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

Trastornos gastrointestinales

De los 1.103 (80,4%) pacientes que experimentaron diarrea, a 14 se les retiró el tratamiento con bosutinib a causa de ese acontecimiento. Se administraron medicamentos concomitantes para tratar la diarrea en 756 (68,5%) pacientes. Se produjo toxicidad máxima de Grado 1 en 575 (52,1%) pacientes, de Grado 2 en 383 (34,7%) pacientes y de Grado 3 en 144 (13,1%) pacientes; 1 paciente (0,1%) sufrió un acontecimiento de Grado 4. En los pacientes con diarrea, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 2.702 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 4.247 días).

De los 1.103 pacientes con diarrea, a 218 (19,8%) pacientes se les interrumpió el tratamiento, y a 208 (95,4%) de ellos se les volvió a instaurar el tratamiento con bosutinib. De los pacientes a quienes se les reinstauró el tratamiento, 201 (96,6%) no presentaron más acontecimientos diarreicos o no se les suspendió bosutinib a causa de acontecimientos diarreicos posteriores.

Trastornos cardiacos

Siete pacientes (0,5%) sufrieron una prolongación del QTcF (superior a 500 milisegundos). Once (0,8%) pacientes experimentaron un aumento del QTcF > 60 ms desde el nivel basal. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares no controladas o importantes, incluyendo prolongación del QTc en los electrocardiogramas basales (ver las secciones 5.1 y 5.3).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Bosutinib pertenece a una grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de quinasa. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la leucemia mieloide crónica. Los estudios de modelado indican que bosutinib se une al dominio quinasa de BCR-ABL. Bosutinib también es un inhibidor de las quinasas de la familia Src, incluidas Src, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe mínimamente el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y c-Kit.

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

Efectos farmacodinámicos

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

Los datos de este estudio indican que bosutinib no prolonga el QTc en sujetos sanos a la dosis de 500 mg diarios con alimentos ni en condiciones que dan lugar a concentraciones plasmáticas supraterapéuticas. Después de la administración de una dosis única por vía oral de 500 mg de bosutinib (dosis terapéutica) y 500 mg de bosutinib con 400 mg de ketoconazol (para alcanzar concentraciones supraterapéuticas de bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95 % en torno al cambio promedio en el QTc fue inferior a 10 ms en todos los momentos posteriores a la dosis, y no se observaron eventos adversos que sugieran una prolongación del QTc.

En un estudio en sujetos con insuficiencia hepática, se observó una frecuencia creciente de prolongación del QTc > 450 ms con una función hepática decreciente. En el estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con leucemias Ph+ previamente tratadas con bosutinib 500 mg, se observó un aumento del QTcF > 60 ms respecto del valor basal en 9 (1,6%) de 570 pacientes. En el estudio clínico de fase 3 en pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con bosutinib 400 mg, no hubo pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib (N=268) con un aumento del QTcF > 60 ms en relación con el valor basal. En el estudio clínico de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ CP recién diagnosticada tratados con 500 mg de bosutinib, se observó un aumento del QTcF > 60 ms respecto del valor basal en 2 (0,8 %) de 248 pacientes que recibieron bosutinib. En el ensayo clínico de fase 4 en pacientes con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más TKI tratados con bosutinib 500 mg (N=163), no hubo pacientes con un aumento del QTcF > 60 ms respecto del valor basal. No se puede descartar que bosutinib tenga un potencial proarrítmico.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio clínico en leucemia mieloide crónica no tratada previamente

Estudio de bosutinib 400 mg

Se llevó a cabo un ensayo de superioridad, multicéntrico, abierto, de fase 3, de dos grupos para investigar la eficacia y seguridad de bosutinib 400 mg una vez al día solo en comparación con imatinib 400 mg una vez al día solo en pacientes adultos con LMC Ph+ FC recién diagnosticada. El ensayo aleatorizó a 536 pacientes (268 en cada grupo de tratamiento) con LMC en FC recién diagnosticada Ph+ o Ph- (población por intención de tratar [ITT]), incluidos 487 pacientes con LMC Ph+ que tenían transcripciones de b2a2 y/o b3a2 y copias de BCR-ABL iniciales > 0 (población por intención de tratar modificada [ITTm]).

La variable primaria de eficacia fue la proporción que mostró una respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses (48 semanas) en el grupo de tratamiento con bosutinib en comparación con la del grupo de tratamiento con imatinib en la población ITTm. RMM se definió como una relación BCR-ABL/ABL \leq 0,1% según la escala internacional (correspondiente a una reducción logarítmica \geq 3 desde el valor basal estandarizado) con un mínimo de 3000 transcripciones ABL según la evaluación del laboratorio central.

Las variables secundarias clave incluyeron la respuesta citogenética completa (RCyC) a los 12 meses, la duración de RCyC, la duración de RMM, la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) y la supervivencia general (SG). RCyC para el mes 12 se definió como la ausencia de metafases Ph+ en el análisis de bandas cromosómicas de \geq 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada. Los valores p para variables distintas de RMM a los 12 meses y RCyC a los 12 meses no se han ajustado para comparaciones múltiples.

Las características basales de la población ITTm estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a la edad (la mediana de edad fue de 52 años para el grupo de bosutinib y de 53 años para el grupo de imatinib con el 19,5 % y el 17,4 % de los pacientes de 65 años de edad o más, respectivamente); sexo (42,3% y 44,0% de mujeres, respectivamente); raza (caucásicos 78,0 % y 77,6 %, raza asiática 12,2 % y 12,4 %, raza negra o afroamericana 4,1 % y 4,1 %, y otros 5,7 % y 5,4 %, respectivamente, y 1 desconocido en el grupo de imatinib); y puntuación de riesgo de Sokal (riesgo bajo 35,0% y 39,4%, riesgo intermedio 43,5% y 38,2%, riesgo alto 21,5% y 22,4%, respectivamente).

Después de 60 meses de seguimiento en la población ITTm, el 60,2 % de los pacientes tratados con bosutinib (N=246) y el 59,8 % de los pacientes tratados con imatinib (N=239) todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea.

Después de 60 meses de seguimiento en la población ITTm, las interrupciones debido a la progresión de la enfermedad a LMC en FA o en FB para los pacientes tratados con bosutinib fueron del 0,8 % en comparación con el 1,7 % para los pacientes tratados con imatinib. En 6 (2,4%) pacientes con bosutinib y 7 (2,9%) pacientes con imatinib tuvieron lugar transformaciones a LMC en FA o LMC en FB. Las interrupciones debidas a una respuesta insuficiente o fracaso del tratamiento según la evaluación del investigador se produjeron en el 5,3 % de los pacientes del grupo tratado con bosutinib en comparación con el 15,5 % de los pacientes del grupo tratado con imatinib. Doce (4,9%) pacientes tratados con bosutinib y 14 (5,8%) pacientes tratados con imatinib murieron durante el estudio. No se produjeron transformaciones adicionales en la población ITT; hubo 2 muertes adicionales en el grupo de bosutinib en la población ITT.

Los resultados de eficacia de RMM y RCyC se resumen en la Tabla 3.

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

Respuesta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Odds ratio (IC del 95%) ^a
Respuesta molecular mayor RMM a los 12 meses, n (%) (IC del 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		
RMM a los 18 meses, n (%) (IC del 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		
Respuesta citogenética completa RCyC a los 12 meses, n (%) (IC del 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: La RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000 transcritos ABL evaluados por el laboratorio central. La respuesta citogenética completa se definió como la ausencia de metafases en el Ph⁺ en el análisis de bandas cromosómicas de ≥ 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o una RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada.

Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IC = intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RCyC = respuesta citogenética completa; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N/n = número de pacientes; Ph⁺ = cromosoma Philadelphia positivo.

^a Ajustado por región geográfica y puntuación de Sokal en la aleatorización.

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

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

En el mes 12, la tasa de RM⁴ (definida como $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [correspondiente a una reducción logarítmica ≥ 4 desde el valor basal estándar] con un mínimo de 9800 transcripciones ABL) fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib en comparación con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (20,7% [IC del 95%: 15,7%, 25,8%] frente 12,0% [IC del 95%: 7,9%, 16,1%], respectivamente, odds ratio (OR) 1,88 [IC del 95%: 1,15, 3,08], 1 valor p lateral = 0,0052).

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

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

Tiempo	Numero (%) de sujetos con RMM		Odds ratio (IC del 95%) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mes 3 (IC del 95%)	10 (4,1) (1,6;6,5)	4 (1,7) (0,0;3,3)	2,48 (0,77;7,98)
Valor-p unilateral ^b	0,0578		

Mes 6 (IC del 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		
Mes 9 (IC del 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: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IC = intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N = número de pacientes.

^a Ajustado por región geográfica y puntuación de Sokal en la aleatorización.

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

En el mes 60 en la población ITTm, la proporción de pacientes con RMM, RM⁴ y RM^{4,5} fue mayor en el grupo de bosutinib en comparación con el grupo de imatinib (Tabla 5). Las tasas de RMM en el mes 60 en los subgrupos de riesgo de Sokal se resumen en la Tabla 6.

Tabla 5 - Resumen de la respuesta molecular en el mes 60 en la población por ITTm

Respuesta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Odds ratio (IC del 95%) ^a
Respuesta molecular en el mes 60, n (%) (IC del 95%)			
RMM	182 (74,0) (68,5;79,5)	158 (65,6) (59,6;71,6)	1,52 (1,02;2,25)
RM ⁴	145 (58,9) (52,8;65,1)	120 (49,8) (43,5;56,1)	1,46 (1,02;2,09)
RM ^{4,5}	119 (48,4) (42,1;54,6)	93 (38,6) (32,4;44,7)	1,50 (1,05;2,16)

Nota: RMM/RM⁴/RM^{4,5} se definieron como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica $\geq 3/4/4,5$ respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000/9800/30990 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central. Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IC = intervalo de confianza; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; RM = respuesta molecular; N/n = número de pacientes.

^a Ajustado por región geográfica y puntuación de Sokal en la aleatorización.

Tabla 6 - Resumen de la RMM en el mes 60 por la puntuación de riesgo de Sokal en la población por ITTm

Respuesta	Bosutinib	Imatinib	Odds ratio (IC del 95%)
Riesgo de Sokal bajo RMM, n (%)	N=86 67 (77,9)	N=95 68 (71,6)	1,40 (0,71;2,76)

(IC del 95%)	(69,1;86,7)	(62,5;80,6)	
Riesgo de Sokal intermedio RMM, n (%) (IC del 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)
Riesgo de Sokal alto RMM, n (%) (IC del 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: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

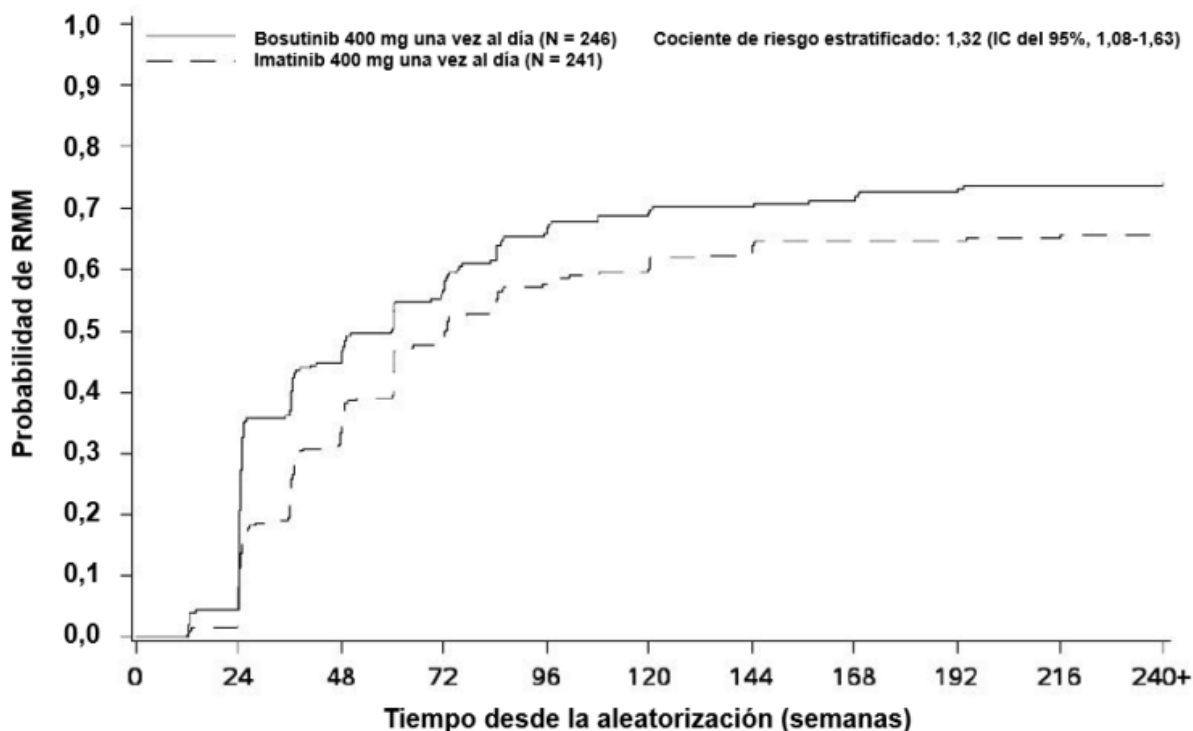
Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IC = intervalo de confianza; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N/n = número de pacientes.

La incidencia acumulada de RCyC ajustada por el riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin RCyC fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib en comparación con el grupo de tratamiento con imatinib en la población ITTm (83,3% [IC del 95%: 78,1%, 87,4%] frente 76,8% [IC del 95%: 70,9%, 81,6%] en el mes 60; cociente de riesgo [CR] de un modelo estratificados de riesgos subdistribucionales proporcionales: 1,35, [IC del 95%: 1,11, 1,64]). La mediana del tiempo hasta RCyC (solo los que respondieron) fue de 24,0 semanas (intervalo: 11,4 a 120,7) en el grupo de bosutinib en comparación con las 24,3 semanas en el grupo de imatinib (intervalo: 11,4 a 96,6).

La mediana del tiempo hasta RMM, RM⁴ y RM^{4.5} (solo los que respondieron) fue de 36,1 semanas (intervalo: 11,9 a 241,9), 83,7 semanas (intervalo: 12,4 a 244,3) y 108,0 semanas (intervalo: 24,1 a 242,1), respectivamente, para el grupo de tratamiento con bosutinib frente a 47,7 semanas (intervalo: 12,1 a 216,1), 84,4 semanas (intervalo: 23,6 a 241,9) y 120,4 semanas (intervalo: 24,6 a 240,7), respectivamente, para el grupo de tratamiento con imatinib en la población ITTm.

La incidencia acumulada de RMM, RM⁴ y RM^{4.5} ajustada por el riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin acontecimientos fue mayor con bosutinib en comparación con imatinib, como se muestra en las Figuras 1 a 3.

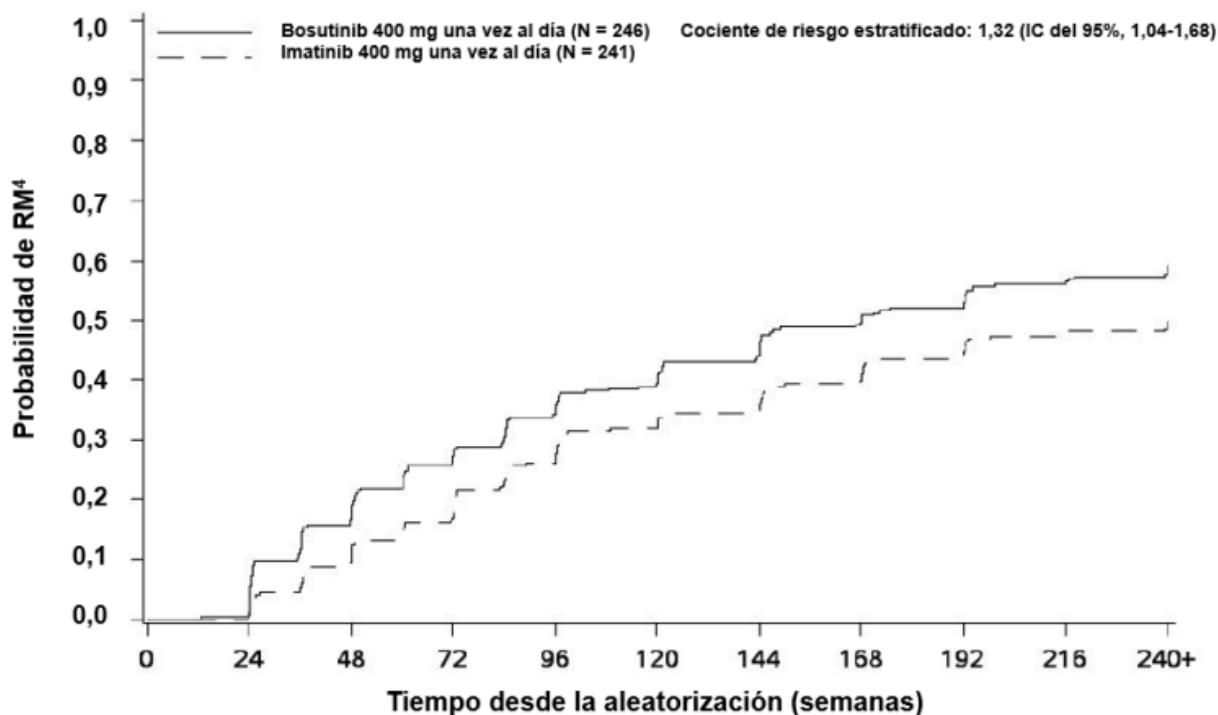
Figura 1 – Incidencia acumulada de RMM (población por ITTm)



Número en riesgo (acontecimientos acumulados):

Bosutinib:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib:	241(0)	204(11)	116(61)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

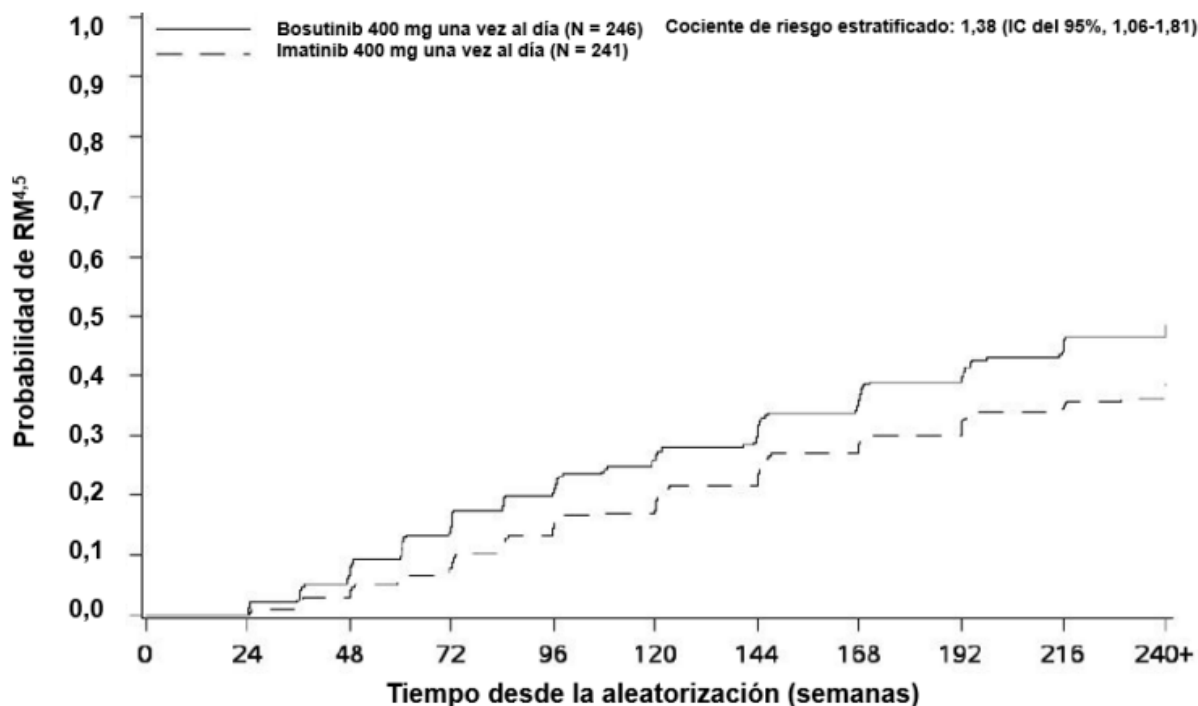
Figura 2 – Incidencia acumulada de RM⁴ (población por ITTm)



Número en riesgo (acontecimientos acumulados):

Bosutinib:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinib:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

Figura 3 – Incidencia acumulada de RM^{4,5} (población por ITTm)



Número en riesgo (acontecimientos acumulados):

Bosutinib:	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Imatinib:	241(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

En la población ITTm, entre los pacientes que alcanzaron RCyC, la estimación de Kaplan-Meier de mantener una respuesta en el año 4 fue del 97,4 % (IC del 95 %: 93,9 %, 98,9 %) y del 93,7 % (IC del 95 %: 88,9 %, 96,5 %) en los grupos de bosutinib e imatinib (CR 0,39 [IC del 95 %: 0,14; 1,13]), respectivamente. Entre los pacientes que alcanzaron RMM, la estimación de Kaplan-Meier de mantener una respuesta en el año 4 fue del 92,2 % (IC del 95 %: 86,8 %, 95,4 %) y del 92,0 % (IC del 95 %: 85,9 %, 95,5 %) en el grupo de bosutinib y grupos de imatinib (CR 1,09 [IC del 95 %: 0,49; 2,44]), respectivamente.

En el mes 60, el 43,9 % (IC del 95 %: 37,7 %, 50,1 %) y el 38,6 % (IC del 95 %: 32,4 %, 44,7 %) de los pacientes tratados con bosutinib e imatinib (OR 1,24 [IC del 95 %: 0,87, 1,78]) en la población ITTm, respectivamente, tuvieron RM⁴ continuada definida por los siguientes criterios: tratamiento durante al menos 3 años con al menos RM⁴ en todas las evaluaciones durante un período de 1 año.

La incidencia acumulada de eventos de SLA durante el tratamiento en el mes 60 en la población ITTm fue del 6,9 % (IC del 95 %: 4,2 %, 10,5 %) en el grupo de bosutinib y del 10,4 % (IC del 95 %: 6,9 %, 14,6 %) en el grupo de imatinib (CR 0,64; IC del 95 %: 0,35; 1,17).

Las estimaciones de Kaplan-Meier de SG en el mes 60 para pacientes con bosutinib e imatinib en la población ITTm fueron del 94,9 % (IC del 95 %: 91,1 %, 97,0 %) y del 94,0 % (IC del 95 %: 90,1 %, 96,4 %) , respectivamente (HR 0,80; IC del 95 %: 0,37, 1,73).

En un análisis retrospectivo, entre los pacientes evaluables en la población ITT, más pacientes en el grupo de bosutinib 200/248 (80,6%) alcanzaron una respuesta molecular temprana (transcripciones BCR-ABL ≤ 10% a los 3 meses) en comparación con los pacientes en el grupo de imatinib 153 /253 (60,5%), OR 2,72

(IC del 95%: 1,82, 4,08). La RMM y la SLA en el mes 60 en pacientes con bosutinib con y sin respuesta molecular temprana se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 - Resultados en el mes 60 en pacientes tratados con bosutinib con BCR-ABL \leq 10% frente a $>$ 10% en el mes 3 en la población por ITT

Bosutinib (N=248)	Pacientes con BCR-ABL \leq 10% a los 3 meses (N=200)	Pacientes con BCR-ABL $>$ 10% a los 3 meses (N=48)	Cociente de riesgo (IC del 95%)^a
Incidencia acumulada de RMM, % (IC del 95%)	84,0 (78,1;88,4)	56,5 (41,1;69,4)	2,67 (1,90;3,75)
Incidencia acumulada de SLA, % (IC del 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 confianza; ITT = intención de tratar; RMM = respuesta molecular mayor; SLA: supervivencia libre de acontecimientos; N = número de pacientes con \geq 3000 copias de ABL en el mes 30.

^a Ajustado por región geográfica y puntuación de Sokal en la aleatorización.

Menos pacientes en el grupo de bosutinib [6 (2,4%) bosutinib y 12 (5,0%) imatinib] presentaron nuevas mutaciones detectables a los 60 meses en la población mITT.

Estudio clínico de fase 1/2 en LMC en FC, FA y FB resistente o intolerante a imatinib

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

En este ensayo hubo 570 pacientes tratados con bosutinib, incluidos pacientes con LMC en fase crónica previamente tratados con solo 1 TKI previo (imatinib), pacientes con LMC en fase crónica previamente tratados con imatinib y al menos 1 TKI adicional (dasatinib y/o nilotinib), pacientes con LMC en fase acelerada o fase blástica previamente tratados con al menos 1 TKI (imatinib) y pacientes con LLA Ph+ tratados previamente con al menos 1 TKI (imatinib).

La variable primaria de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (RCyM) en la semana 24 en pacientes con LMC en fase crónica resistente a imatinib tratados previamente con solo 1 TKI previo (imatinib). Otras variables de eficacia incluyen las tasas acumuladas de respuesta citogenética y molecular, el tiempo y la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la respuesta en mutaciones basales, la transformación a FA/FB, la supervivencia libre de progresión y la SG para todas las cohortes.

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

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

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

Pacientes con LMC en FC

En la Tabla 8 se presentan los resultados de eficacia para pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente con imatinib y al menos 1 TKI adicional (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración del tratamiento de 9 meses (intervalo: 0,23 a 164,28 meses) y 20,2 % y 7,6 % todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) y los resultados para pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente solo con imatinib (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración del tratamiento de 26 meses (intervalo: 0,16 a 170,49 meses) y 40,5 % y 19,4 % todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente).

Pacientes con LMC en FA y FB

Los resultados de eficacia para FA (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración del tratamiento de 10 meses (intervalo: 0,10 a 156,15 meses) y 12,7% y 7,6% todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) y FB (seguimiento mínimo -hasta 120 meses, una mediana de duración del tratamiento de 2,8 meses (intervalo: 0,03 a 71,38 meses) y 3,1 % y 0 % siguen en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente).

Los pacientes con LMC Ph+ están presentes en la Tabla 8.

Tabla 8 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC en fase crónica y en fase avanzada previamente tratados*

	LMC Ph+ FC con tratamiento previo solo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
Respuesta citogenética acumulada^a	N=262	N=112	N=72	N=54
RCyM, % (IC del 95%)	59,9 (53,7;65,9)	42,0 (32,7;51,7)	40,3 (28,9;52,5)	37,0 (24,3;51,3)
RCyC, % (IC del 95%)	49,6 (43,4;55,8)	32,1 (23,6;41,6)	30,6 (20,2;42,5)	27,8 (16,5;41,6)
Respuesta molecular acumulada^a	N=197	N=107	N=54	N=48
RMM, % (IC del 95%) RM⁴, % (IC del 95%)	42,1 (35,1;49,4) 37,1 (30,3;44,2)	17,8 (11,0;26,3) 15,0 (8,8;23,1)	16,7 (7,9;29,3) 13,0 (5,4;24,9)	10,4 (3,5;22,7) 10,4 (3,5;22,7)
Tiempo hasta la RCyM solo para respondedores^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)
Duración de la RCyM^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M en el año 5, % (IC del 95%)	70,7 (63,1;78,3) 65,3 (56,6;74,0)	66,6 (51,5;81,7) 55,3 (36,3;74,4)	40,8 (20,9;60,7) 40,8 (20,9;60,7)	21,2 (0,1;42,3) N/E
K-M en el año 10, % (IC del 95%)	N/R	N/R	84,0 (24,0;N/E)	29,1 (11,9;38,3)
Mediana, semanas (IC del 95%)				

Tiempo hasta la RCyC solo para respondedores^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)
Duración de la RCyC^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M en el año 5, % (IC del 95%)	69,7 (61,3;78,2)	54,4 (36,7;72,1)	40,0 (18,5;61,5)	24,9 (0,9;48,9)
K-M en el año 10, % (IC del 95%)	63,4 (54,0;72,8)	40,8 (22,0;59,6)	40,0 (18,5;61,5)	N/E
Mediana, semanas (IC del 95%)	N/R	252,0 (24,0;N/E)	72,0 (36,1;N/E)	20,0 (9,1;29,6)
Tiempo hasta la RMM solo para respondedores^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)
Duración de la RMM^b K-M en el año 5, % (IC del 95%)	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M en el año 10, % (IC del 95%)	74,1 (64,2;83,9)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	60,0
Mediana, semanas (IC del 95%)	63,4 (50,2;76,6)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	(17,1;100,0)
	N/R	N/R	N/R	N/E
Tiempo hasta la RM⁴ solo para respondedores^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)
Duración de la RM^{4b,e} K-M en el año 5, % (IC del 95%)	N=73	N/A	N/A	N/A
K-M en el año 10, % (IC del 95%)	74,7 (64,2;85,2)			
Mediana, semanas (IC del 95%)	60,8 (46,1;75,4)			
	N/R			
Transformación en FA/FB^c	N=284	N=119	N=79	N/A
Transformación durante el tratamiento, n	15	5	3	
Supervivencia sin progresión^c	N=284	N=119	N=79	N=64
IncAcu en el año 5, % (IC del 95%)^d	19,7 (15,6;24,9)	24,4 (17,8;33,4)	41,8 (32,2;54,2)	67,2 (56,6;79,7)
IncAcu en el año 10, % (IC del 95%)^d	23,9 (19,5;29,5)	26,9 (20,0;36,2)	41,8 (32,2;54,2)	N/E
Supervivencia global^c K-M en el año 5, % (IC del 95%)	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M en el año 10, % (IC del 95%)	83,5 (78,7;88,3)	74,1 (64,8;83,4)	58,5 (46,9;70,2)	22,5 (7,1;37,9)
Mediana, meses (IC del 95%)	71,5 (64,4;78,7)	60,4 (47,2;73,7)	50,7 (36,5;65,0)	22,5 (7,1;37,9)
	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7;19,7)

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

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

Criterios aplicados a la respuesta molecular: en el estudio de fase 1/2, RMM/RM4 se definió como $\leq 0,1/0,01\%$ de transcritos de BCR-ABL según lo evaluado por el laboratorio central (no según la escala internacional). En el estudio de extensión, a los respondedores se les indicó RMM/RM4 en el cuaderno de recogida de datos según lo evaluado por un laboratorio local.

Abreviaturas: FA = fase acelerada; FB = fase blástica; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; K-M = Kaplan-Meier, N/n = número de pacientes; N/A = No

aplicable, N/R = No alcanzado en el tiempo mínimo de seguimiento, N/E = No estimable, IC = intervalo de confianza, RCyM = respuesta citogenética mayor, RCyC = respuesta citogenética completa, IncAcu = incidencia acumulada, RMM = respuesta molecular mayor, BCR-ABL = breakpoint cluster region Abelson.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida para la respuesta citogenética y pacientes que no eran de China, Sudáfrica, India o Rusia para la respuesta molecular, ya que las muestras no se pudieron exportar para la evaluación molecular en esos países. Los resultados de los análisis permiten incluir como pacientes respondedores a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento. Tiempo mínimo de seguimiento (tiempo desde que se administró al último paciente su primera dosis hasta la fecha en que se recopilaron los datos) de 120 meses.

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

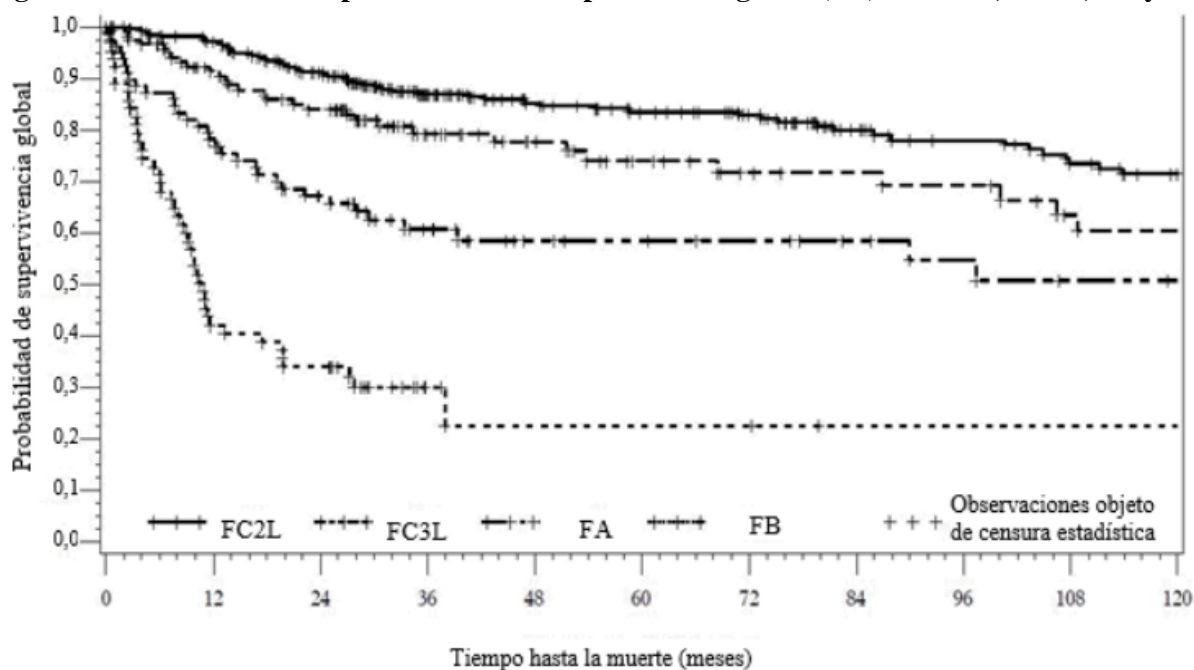
^c Incluye a los pacientes (N) que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib.

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

^e No analizado para grupos con números limitados.

La supervivencia global en las cohortes FC, FA y FB se muestra gráficamente en la Figura 4.

Figura 4 - Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global (SG) en FC2L, FC3L, FA y FB



	Sujetos en riesgo / acontecimientos acumulados (n)										
FC2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
FC3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
FA	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
FB	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Tabla 9 – Respuesta en función del estado basal de mutación BCR-ABL en población evaluable con LMC en FC: tratamiento previo con imatinib y dasatinib y/o nilotinib (tercera línea)

Estado basal de mutación BCR-ABL	Incidencia en el momento basal n (%) ^a	RCyM alcanzada o mantenida Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutación evaluada	98 (100,0)	36/92 (39,1)
No mutación	59 (60,2)	23/55 (41,8)

Al menos 1 mutación	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutaciones resistentes a dasatinib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutaciones resistentes a nilotinib ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

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

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

Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; RCyM = respuesta citogenética mayor; N/n = número de pacientes; Resp=respondedores, Eval = evaluable.

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

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

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

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

Las pruebas *in vitro* indicaron que bosutinib tenía una actividad limitada contra la mutación T315I o V299L. Por tanto, no se espera actividad clínica en pacientes con estas mutaciones.

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

Se llevó a cabo un estudio de fase 4, multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de un solo grupo, para evaluar la eficacia y seguridad de bosutinib 500 mg una vez al día en pacientes con LMC resistente o intolerante a los TKI con cohortes separadas para la enfermedad en FC, FA o FB previamente tratada con 1 o más TKI previos.

Hubo 163 pacientes tratados con bosutinib en este ensayo, incluidos 46 pacientes con LMC Ph+ en FC y tratados previamente con 1 TKI previo (imatinib o dasatinib o nilotinib), 61 pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 2 TKI previos (imatinib y/o dasatinib y /o nilotinib), 49 pacientes con LMC Ph+ en FC tratados con 3 TKI previos (imatinib y dasatinib y nilotinib), 4 pacientes con LMC Ph+ en FA tratados previamente con al menos 1 TKI (2 pacientes tratados con 2 TKI previos y 2 pacientes tratados con 3 TKI previos) y 3 pacientes con LMC Ph- tratados con al menos 1 TKI previo.

La variable primaria de eficacia fue la RCyM acumulada confirmada durante 1 año (semana 52) en pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 1 o 2 TKI previos y pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 3 TKI previos. Para los pacientes con LMC Ph+ en FA y FB con cualquier tratamiento previo con TKI, el variable primaria de eficacia fue la respuesta hematológica general (RHG) acumulada confirmada durante 1 año (semana 52). Otras variables de eficacia de eficacia en pacientes con LMC Ph+ en FC incluyen la respuesta citogenética y molecular acumulada, la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la respuesta en mutaciones basales, la transformación a FA/FB, SLP y SG. Las variables adicionales en la cohorte Ph+ FA/FB incluyen tasas acumulativas de respuestas citogenéticas y moleculares, la SLP y la SG.

Pacientes con LMC en FC

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

Resultados de eficacia adicionales al cierre del estudio, después de un seguimiento mínimo de 3 años, en pacientes con LMC Ph+ en FC tratados con 1 (mediana de duración del tratamiento 47,5 meses (intervalo: 0,9 a 50,1 meses) y el 60,9 % todavía en tratamiento), 2 (mediana de duración del tratamiento 41,9 meses (intervalo: 0,4 a 48,9 meses) y 45,9% todavía en tratamiento) y 3 (mediana de duración del tratamiento 20,0 meses (intervalo: 0,2 a 48,9 meses) y 38,8% todavía en tratamiento) se presentan TKI previos en Tabla 10.

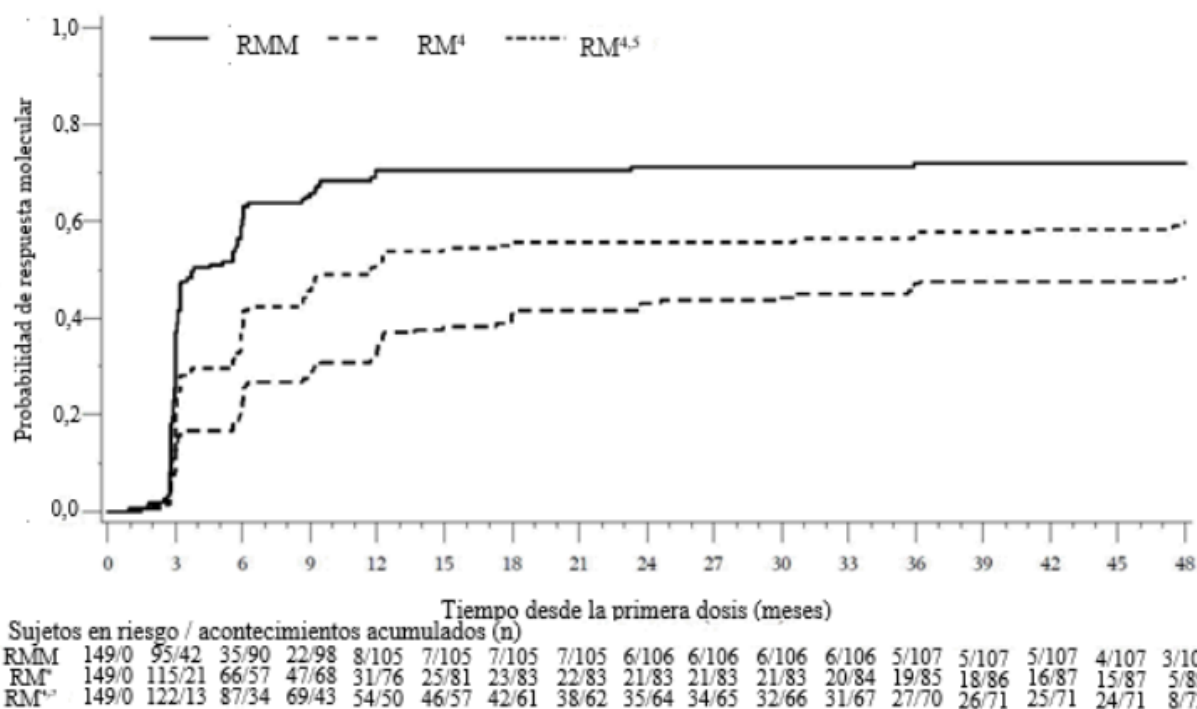
Tabla 10 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica previamente tratados

	LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo	LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos	LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos	Cohorte total de LMC Ph+ en FC
RCyM^a acumulada confirmada al año, % (IC del 95%)	N=43 83,7 (69,3;93,2)	N=55 70,9 (57,1;82,4)	N=45 62,2 (46,5;76,2)	N=143 72,0 (63,9;79,2)
Respuesta citogenética acumulada^{a,b}	N=46	N=55	N=45	N=143
RCyM, % (IC del 95%)	88,4 (74,9;96,1)	85,5 (73,3;93,5)	77,8 (62,9;88,8)	83,9 (76,9;89,5)
RCyC, % (IC del 95%)	86,0 (72,1;94,7)	83,6 (71,2;92,2)	73,3 (58,1;85,4)	81,1 (73,7;87,2)
Respuesta molecular acumulada^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
RMM, % (IC del 95%)	82,6 (68,6;92,2)	76,4 (63,0;86,8)	56,3 (41,2;70,5)	71,8 (63,9;78,9)
RM⁴, % (IC del 95%)	73,9 (58,9;85,7)	63,6 (49,6;76,2)	41,7 (27,6;56,8)	59,7 (51,4;67,7)
RM^{4,5}, % (IC del 95%)	58,7 (43,2;73,0)	50,9 (37,1;64,6)	35,4 (22,2;50,5)	48,3 (40,1;56,6)
Tiempo hasta la respuesta citogenética solo para respondedores^b, mediana (intervalo), meses				
RCyM	3,0 (1,0;11,8)	2,9 (0,3;6,4)	3,0 (1,8;8,8)	3,0 (0,3;11,8)
RCyC	3,0 (1,0;17,6)	2,9 (0,3;6,4)	3,0 (1,8;8,8)	3,0 (0,3;17,6)
Duración de la respuesta citogenética^b				
RCyM, K-M en el año 3, % (IC del 95%)	96,6 (77,9;99,5)	94,4 (79,2;98,6)	96,9 (79,8;99,6)	95,6 (88,7;98,4)
RCyC, K-M en el año 3, % (IC del 95%)	94,4 (77,2;99,5)	94,4 (79,2;98,6)	100,0 (100,0;100,0)	96,5 (89,5;98,9)

Tiempo hasta la respuesta molecular solo para respondedores, mediana (intervalo), meses				
RMM	3,0 (2,8;23,3)	3,0 (1,0;35,9)	3,1 (1,8;9,3)	3,0 (1,0;35,9)
	6,0 (2,8;47,4)	3,1 (1,0;36,1)	3,2 (1,8;47,9)	5,5 (1,0;47,9)
RM⁴	9,2 (2,8;47,6)	6,0 (2,8;36,2)	5,8 (1,8;18,0)	6,0 (1,8;47,6)
RM^{4,5}				
Duración de la respuesta molecular^b				
RMM, K-M en el año 3, % (IC del 95%)	90,7 (73,9;96;9)	81,5 (63,2;91,3)	90,2 (65,9;97,5)	87,2 (78,0;92,7)
RM⁴, K-M en el año 3, % (IC del 95%)	89,5 (70,9;96,5)	68,7 (48,0;82,5)	85,2 (51,9;96,2)	80,7 (69,4;88,1)
<p>Fecha de la recopilación de datos: 23 de noviembre de 2020.</p> <p>Abreviaturas: Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; K-M = Kaplan-Meier; N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; RCyM = respuesta citogenética mayor, RCyC = respuesta citogenética completa; RMM = respuesta molecular mayor; RM⁴ = reducción logarítmica ≥ 4 de transcritos de BCR-ABL respecto al valor basal estándar; RM^{4,5} = reducción logarítmica $\geq 4,5$ de transcritos de BCR-ABL respecto al valor basal estándar.</p> <p>Criterios aplicados a la RCyM acumulada confirmada: La respuesta se confirmó con 2 evaluaciones consecutivas con al menos 28 días de diferencia. Para ser considerado un respondedor, el paciente debe haber mantenido una respuesta inicial durante al menos 52 semanas o haber mejorado con respecto al valor basal. Los pacientes con una respuesta citogenética parcial (RCyP) al inicio del tratamiento deben lograr una RCyC en el tratamiento para ser considerados respondedores citogenéticos. Los pacientes con al menos una RMM y una respuesta molecular más profunda que la basal se consideran con una RCyC confirmada.</p> <p>Criterios aplicados a la respuesta citogenética acumulada: La respuesta citogenética mayor incluyó respuestas citogenéticas completas [0% de metafases Ph+ de médula ósea o $< 1\%$ de células positivas de hibridación in situ fluorescente (FISH)] o parciales (1%-35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases Ph+ de ≥ 20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. Si no se disponía de ≥ 20 metafases para evaluar la RCyC se podía usar el análisis FISH (≥ 200 células). Los pacientes sin una evaluación válida de médula ósea o FISH y con al menos una RMM se consideraron con RCyC. Criterios aplicados a la respuesta molecular acumulada: RMM, RM⁴ y RM^{4,5} se definieron como $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,0032\%$ del cociente BCR-ABL/ABL en la escala internacional, respectivamente (correspondientes a una reducción logarítmica ≥ 3, ≥ 4 y $\geq 4,5$ del valor basal estándar) con un mínimo de 10.000, 10.000 y 32.000 transcritos de ABL evaluados por el laboratorio central, respectivamente.</p> <p>^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida. Tiempo mínimo de seguimiento (tiempo desde que se administró al último paciente su primera dosis hasta la fecha en que se recopilaron los datos) de 36 meses.</p> <p>^b Incluye a los pacientes (N) que lograron o mantuvieron la respuesta</p>				

La incidencia acumulada de RMM, RM⁴ y RM^{4,5} ajustada al riesgo competitivo de la interrupción del tratamiento sin el acontecimiento se muestra en la Figura 5.

Figura 5 – Incidencia acumulada de la respuesta molecular (población en FC evaluable)



Las respuestas moleculares logradas por línea de tratamiento se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11 – Respuestas moleculares logradas

	LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo	LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos	LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos	Cohorte total de LMC Ph+ en FC
Pacientes sin RMM basal^a	N=25	N=28	N=26	N=79
RMM, % (IC del 95%)	76,0 (54,9;90,6)	64,3 (44,1;81,4)	38,5 (20,2;59,4)	59,5 (47,9;70,4)
Pacientes sin RM⁴ basal^a	N=37	N=38	N=37	N=112
RM⁴, % (IC del 95%)	70,3 (53,0;84,1)	55,3 (38,3;71,4)	32,4 (18,0;49,8)	52,7 (43,0;62,2)
Patients without MR^{4.5} at baseline^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4.5}, % (95% CI)	54,8 (38,7;70,2)	43,5 (28,9;58,9)	30,2 (17,2;46,1)	42,7 (34,1;51,7)
Pacientes sin RM^{4.5} basal^a	N=21	N=27	N=22	N=70
RM profunda, % (IC del 95%)	85,7 (63,7;97,0)	66,7 (46,0;83,5)	63,6 (40,7;82,8)	71,4 (59,4;81,6)

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

Abreviaturas: Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; FC = fase crónica; LMC = leucemia mieloide crónica; K-M = Kaplan-Meier; N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; RMM = respuesta molecular mayor; RM = respuesta molecular; RM⁴ = reducción logarítmica ≥ 4 de transcritos de BCR-ABL respecto al valor basal estándar; RM^{4.5} = reducción logarítmica $\geq 4,5$ de transcritos de BCR-ABL respecto al valor basal estándar.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida. Para ser considerado un respondedor, el paciente debe haber logrado una mejor respuesta respecto al valor basal. Criterios aplicados a la respuesta molecular: RMM, RM⁴ y RM^{4.5} se definieron como $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,0032\%$ del

cociente BCR-ABL/ABL en la escala internacional, respectivamente (correspondientes a una reducción logarítmica ≥ 3 , ≥ 4 y $\geq 4,5$ del valor basal estándar) con un mínimo de 10.000, 10.000 y 32.000 transcritos de ABL evaluados por el laboratorio central, respectivamente

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

Pacientes con LMC en FA

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

Respuesta por mutaciones BCR-ABL basales

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene bosutinib en uno o más subgrupos de la población pediátrica con LMC (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34%. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) después de 6 horas. Bosutinib presenta aumentos proporcionales a la dosis en el AUC y la C_{max} , en el intervalo de dosis de 200 a 600 mg. Los alimentos aumentaron la C_{max} de bosutinib 1,8 veces y el AUC de bosutinib 1,7 veces en comparación con el estado de ayuno. En pacientes con LMC en estado estacionario, la C_{max} (media geométrica, coeficiente de variación [CV]%) fue de 145 (14) ng/ml y el AUC_{cc} (media geométrica, CV%) fue de 2700 (16) nanogramo•h/ml después de la administración diaria de 400 mg de bosutinib con alimentos. Después de 500 mg de bosutinib al día con alimentos, la C_{max} fue de 200 (6) nanogramos/ml y el AUC_{cc} fue de 3640 (12) nanogramo•h/ml. La solubilidad de bosutinib depende del pH y la absorción se reduce cuando aumenta el pH gástrico (ver sección 4.5).

Distribución

Tras la administración de una dosis intravenosa única de 120 mg de bosutinib a sujetos sanos, bosutinib tuvo un volumen de distribución medio (% del coeficiente de variación [CV]) de 2.331 (32) L, lo que sugiere que bosutinib se distribuye ampliamente en el tejido extravascular.

Bosutinib se unió en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (94 %) y *ex vivo* en sujetos sanos (96 %), y la unión no dependió de la concentración.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que bosutinib (compuesto original) sufre un metabolismo predominantemente hepático en humanos. Tras la administración de dosis únicas o múltiples de bosutinib (400 o 500 mg) a seres humanos, los principales metabolitos circulantes parecieron ser bosutinib oxideclorado (M2) y *N*-desmetilado (M5), siendo el *N*-óxido de bosutinib (M6) el metabolito circulante menor. La exposición sistémica del metabolito *N*-desmetilado fue del 25% del compuesto original, mientras que el metabolito oxideclorado fue del 19% del compuesto original. Los 3 metabolitos exhibieron una actividad que fue $\leq 5\%$ de la de bosutinib en un estudio de proliferación independiente del anclaje de fibroblastos transformados con Src. En las heces, bosutinib y *N*-desmetil bosutinib fueron los principales componentes relacionados con el fármaco. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que la principal isoenzima del citocromo P450 implicada en el metabolismo de bosutinib es CYP3A4 y los estudios de interacción farmacológica han mostrado que ketoconazol y rifampicina tuvieron un efecto marcado sobre la farmacocinética de bosutinib (ver sección 4.5). No se observó metabolismo de bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A5.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal, se administró una dosis única de 200 mg de bosutinib con alimentos a 26 sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave y a 8 voluntarios sanos compatibles. La insuficiencia renal se basó en CLCr (calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) de < 30 ml/min (insuficiencia renal grave), $30 \leq \text{CLCr} \leq 50$ ml/min (insuficiencia renal moderada), o $50 < \text{CLCr} \leq 80$ ml/min (insuficiencia renal leve). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave tuvieron un aumento del AUC con respecto a los voluntarios sanos del 35% y el 60%, respectivamente. La exposición máxima C_{\max} aumentó un 28% y un 34% en los grupos moderado y grave, respectivamente. La exposición a bosutinib no aumentó en sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de eliminación de bosutinib en sujetos con insuficiencia renal fue similar a la de sujetos sanos.

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

Edad, sexo y raza

No se han realizado estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con leucemia Ph+ o tumor sólido maligno y en sujetos sanos indican que no existen efectos clínicamente relevantes de la edad, el sexo o el peso corporal. Los análisis farmacocinéticos de la población revelaron que los asiáticos tenían un aclaramiento un 18 % menor, lo que corresponde a un aumento de aproximadamente un 25 % en la exposición a bosutinib (AUC).

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Farmacología de seguridad

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

Toxicidad a dosis repetidas

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

Histopatológicamente se observó dilatación de la luz intestinal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragias, erosión y edema del tracto intestinal, así como eritrocitosis sinusoidal y hemorragias en los ganglios linfáticos mesentéricos. El hígado también ha sido identificado en ratas como órgano diana. Las

toxicidades se caracterizaron por un aumento en el peso del hígado en correlación con una hipertrofia hepatocelular, que tuvo lugar en ausencia de enzimas hepáticas elevadas o signos microscópicos de citotoxicidad hepatocelular, y es de relevancia desconocida para los humanos. La comparación de la exposición entre especies indica que las exposiciones que no produjeron acontecimientos adversos en los estudios de toxicidad a 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg (teniendo en cuenta el AUC de la fracción libre en las respectivas especies).

Genotoxicidad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

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

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

Carcinogenicidad

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

Fototoxicidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468)

Sílice coloidal anhidra

Esterarato de magnesio

Recubrimiento con película

Bosutinib Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Poli(alcoholvinílico) (E1203)

Macrogol

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Bosutinib Zentiva 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Poli(alcoholvinílico) (E1203)

Macrogol

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Bosutinib Zentiva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Poli(alcoholvinílico) (E1203)

Macrogol

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están disponibles en envases con blísteres de Alu/PVC/Alu/OPA o en envases con blísteres unidos perforados de Alu/PVC/Alu/OPA.

Bosutinib Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada caja contiene 28 o 112 comprimidos

Cada caja contiene 28x1 o 112x1 comprimidos en blísteres unidos

Bosutinib Zentiva 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada caja contiene 28 comprimidos

Cada caja contiene 28x1 comprimidos en blísteres unidos

Bosutinib Zentiva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada caja contiene 28 comprimidos

Cada caja contiene 28x1 comprimidos en blísteres unidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.482

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>