

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película
Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Bosulif 50 mg cápsulas duras
Bosulif 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de bosutinib (como monohidrato).

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de bosutinib (como monohidrato).

Bosulif 50 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 50 mg de bosutinib (como monohidrato).

Bosulif 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color amarillo y con forma ovalada biconvexa (ancho: 5,6 mm; longitud: 10,7 mm), marcado con “Pfizer” en una cara y con “100” en la otra.

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color naranja y con forma ovalada biconvexa (ancho: 8,8 mm; longitud: 16,9 mm), marcado con “Pfizer” en una cara y con “400” en la otra.

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rojo y con forma ovalada biconvexa (ancho: 9,5 mm; longitud: 18,3 mm), marcado con “Pfizer” en una cara y con “500” en la otra.

Cápsula dura

Bosulif 50 mg cápsulas duras

Cuerpo blanco/tapa naranja (longitud aproximada: 18 mm) con “BOS 50” impreso en el cuerpo y “Pfizer” impreso en la tapa con tinta negra.

Bosulif 100 mg cápsulas duras

Cuerpo blanco/tapa roja amarronada (longitud aproximada: 22 mm) con “BOS 100” impreso en el cuerpo y “Pfizer” impreso en la tapa con tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bosulif está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada (RD).
- Pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con LMC Ph+ en FC tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.
- Pacientes adultos con LMC Ph+ en 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

Posología

Pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

Pacientes adultos con 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 estudios clínicos para ambas indicaciones, se mantuvo el tratamiento con bosutinib hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia al tratamiento.

Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada o con LMC Ph+ en FC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

La dosis recomendada de bosutinib para pacientes pediátricos recién diagnosticados es de 300 mg/m² según superficie corporal (SC) por vía oral una vez al día y la dosis recomendada para pacientes pediátricos con resistencia o intolerancia (R/I) al tratamiento previo es de 400 mg/m² según SC por vía oral una vez al día; en la Tabla 1 se proporcionan recomendaciones de dosis. Según sea apropiado, la dosis deseada se puede obtener combinando diferentes presentaciones de comprimidos recubiertos con película y/o cápsulas duras.

Tabla 1 – Dosis de bosutinib para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada o con LMC Ph+ en FC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

SC	Dosis recomendada para RD	Dosis recomendada para R/I
0,55 a < 0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 a < 0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 a < 0,9 m ²	250 mg	350 mg

SC	Dosis recomendada para RD	Dosis recomendada para R/I
0,9 a < 1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* Dosis inicial máxima (correspondiente a la dosis inicial máxima en la indicación para adultos).

Abreviaturas: FA = fase acelerada; FB = fase blástica; SC = superficie corporal; LMC = leucemia mieloide crónica; FC = fase crónica; RD = recién diagnosticado; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; R/I = resistente o intolerante.

Ajustes de dosis

En pacientes adultos con LMC que son resistentes o intolerantes al tratamiento previo, se pueden aumentar las dosis hasta 600 mg en pacientes con respuesta insatisfactoria o con signos de progresión en ausencia de cualquier acontecimiento adverso de grado 3 o 4, o de grado 2 persistente.

En pacientes adultos con LMC en FC recién diagnosticada, las dosis se pueden aumentar en incrementos de 100 mg hasta un máximo de 600 mg una vez al día si los pacientes no muestran transcritos de BCR-ABL (*breakpoint cluster region*-Abelson) ≤ 10 % en el mes 3, no tienen una reacción adversa de grado 3 o 4 en el momento del aumento de la dosis y todas las toxicidades no hematológicas de grado 2 remitieron al menos hasta el grado 1.

En pacientes pediátricos con SC < 1,1 m² y una respuesta insuficiente después de 3 meses, considerar aumentar la dosis en incrementos de 50 mg hasta un máximo de 100 mg por encima de la dosis recomendada ajustada por SC. En pacientes pediátricos con SC ≥ 1,1 m² y una respuesta insuficiente después de 3 meses, considerar aumentar la dosis de manera similar a las recomendaciones para adultos en incrementos de 100 mg. Si no hay una respuesta clínica adecuada y no se pueden realizar más aumentos de dosis en pacientes pediátricos, se debe suspender el tratamiento.

La dosis máxima en pacientes pediátricos es de 600 mg una vez al día en caso de LMC previamente tratada y de 500 mg una vez al día en caso de LMC recién diagnosticada.

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

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

Transaminasas hepáticas elevadas

Si aparecen aumentos en las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib hasta que se recupere una concentración ≤ 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).

En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis para toxicidades no hematológicas se pueden realizar de forma similar a los adultos, aunque los incrementos para la reducción pueden diferir. Para pacientes

pediátricos con una SC < 1,1 m², considerar inicialmente una reducción de dosis de 50 mg, seguido de reducciones adicionales de 50 mg si las reacciones adversas al medicamento persisten, en línea con las recomendaciones de la Tabla 2. Para pacientes pediátricos con una SC ≥ 1,1 m² reducir la dosis de forma similar a los adultos.

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 2:

Tabla 2 - Ajustes de dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos

<p>RAN^a < 1,0 x 10⁹/l y/o Plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta que el RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y las plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.</p> <p>Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con bosutinib a la misma dosis que antes. Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, tras la recuperación reducir la dosis en 100 mg en pacientes adultos y pediátricos con una SC ≥ 1,1 m² o en 50 mg en pacientes pediátricos con una SC < 1,1 m² y reanudar el tratamiento.</p> <p>Si vuelve a aparecer citopenia, tras la recuperación reducir la dosis en otros 100 mg en pacientes adultos y pediátricos con una SC ≥ 1,1 m², o en 50 mg adicionales en pacientes pediátricos con una SC < 1,1 m² y reanudar el tratamiento.</p> <p>Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes adultos y pediátricos con una SC ≥ 1,1 m²; sin embargo, no se ha establecido la eficacia. Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/m² en pacientes pediátricos; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.</p>
---	--

^a RAN = recuento absoluto de neutrófilos; SC = superficie corporal

Dosis omitida

Si se olvida una dosis durante más de 12 horas, el paciente no debe tomar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

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

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

Se puede considerar el aumento de la dosis a 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes adultos 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 adultos con insuficiencia renal moderada (Cl_{Cr} 30 a 50 ml/min, calculado según la fórmula Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Se puede considerar un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día en pacientes adultos 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 pacientes pediátricos de menos de 1 año de edad con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, o resistente o intolerante. No se dispone de datos. La información en pacientes pediátricos menores de 6 años es demasiado limitada, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis (ver sección 5.1).

Forma de administración

Bosulif se debe tomar por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver sección 5.2).

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros. No cortar, triturar, romper ni masticar los comprimidos recubiertos con película.

Las cápsulas duras pueden tragarse enteras. En el caso de pacientes que no puedan tragar una cápsula dura entera, se puede abrir cada cápsula dura y mezclar el contenido con compota de manzana o yogur. La mezcla del contenido de las cápsulas duras con compota de manzana o yogur no se puede considerar un sustituto de una comida apropiada; la dosis debe tomarse con alimentos para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal.

Si se mezcla con compota de manzana o yogur, los pacientes deben consumir inmediatamente la mezcla completa en su totalidad, sin masticar. La mezcla no se debe conservar para consumirla más tarde. Si no se toma la preparación entera, no se debe administrar una dosis adicional y se aconseja

esperar hasta el día siguiente para reanudar la administración. Para facilitar la administración, en la Tabla 3 se proporciona el volumen recomendado de compota de manzana o yogur.

Tabla 3 – Dosis de bosutinib utilizando cápsulas duras y volúmenes de alimento blando

Dosis	Volumen de compota de manzana o yogur
200 mg	20 ml (4 cucharaditas)
250 mg	25 ml (5 cucharaditas)
300 mg	30 ml (6 cucharaditas)
350 mg	30 ml (6 cucharaditas)
400 mg	35 ml (7 cucharaditas)
500 mg	45 ml (9 cucharaditas)

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 en pacientes adultos y pediátricos 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 en pacientes adultos y pediátricos 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 en pacientes adultos y pediátricos 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 en pacientes adultos puede asociarse a una retención de líquidos, incluyendo derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar y/o edema periférico. El tratamiento con bosutinib en pacientes pediátricos puede asociarse a derrame pericárdico de bajo grado y 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.

Cardiotoxicidad

Bosulif puede provocar cardiotoxicidad, incluyendo insuficiencia cardíaca y acontecimientos isquémicos cardíacos. Los acontecimientos de insuficiencia cardíaca se produjeron con más frecuencia en pacientes tratados anteriormente que en pacientes con LMC recién diagnosticada, y fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada o con factores de riesgo, incluyendo aquellos con antecedentes médicos de insuficiencia cardíaca. Los acontecimientos isquémicos cardíacos se produjeron tanto en pacientes tratados anteriormente como en pacientes con LMC recién diagnosticada, y fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias, incluyendo aquellos con antecedentes de diabetes, un índice de masa corporal mayor de 30, hipertensión y trastornos vasculares.

Los pacientes deben someterse a una monitorización de los signos y síntomas compatibles con la insuficiencia y la isquemia cardíacas, y recibir tratamiento según indicación clínica. La cardiotoxicidad también puede controlarse interrumpiendo o reduciendo la dosis, o con la retirada definitiva de bosutinib.

Potencial proarrítmico

Se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QTc) según la lectura automática realizada por el electrocardiógrafo, sin arritmia concomitante. Bosutinib debe administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que tengan una cardiopatía no controlada o significativa incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del QTc

(por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTc [sección 4.5]). La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede potenciar este efecto.

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

Insuficiencia renal

El tratamiento con bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes adultos y pediátricos 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 (ver sección 4.8).

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 (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 del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido TKIs BCR-ABL. En algunos casos se produjo

insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

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

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).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película de 100 mg, 400 mg o 500 mg y por cápsula dura de 50 mg o 100 mg. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está 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 (entre otros, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, mibefradilo, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir o productos con pomelo, incluido el zumo de pomelo) o con inhibidores moderados del CYP3A (entre

otros, fluconazol, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, verapamilo, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib o imatinib), ya que se produciría un aumento de la concentración plasmática de bosutinib.

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

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

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

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

En un estudio con 20 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado del CYP3A) junto con una dosis única de 500 mg de bosutinib después de recibir alimentos, el aprepitant aumentó 1,5 veces la C_{max} de bosutinib y 2,0 veces el 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 (entre otros, carbamacepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan) o con inductores moderados del CYP3A (entre otros, bosentán, 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 sin ningún otro medicamento.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

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

Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos

En un estudio con 27 sujetos sanos, a los que se administró una dosis única de 500 mg de bosutinib con una dosis única de 150 mg de mesilato de etexilato de dabigatrán (un sustrato de la P-glicoproteína [P-gp]) después de recibir alimentos, bosutinib no aumentó la C_{max} ni el 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 por sus siglas en inglés, sistémicamente), al polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés)1B1, al OATP1B3, al transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés)1, al OAT3 y al transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)2 a concentraciones clínicamente relevantes, pero puede inhibir potencialmente a la BCRP en el tracto gastrointestinal y al OCT1.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la última dosis y que eviten 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 [^{14}C] 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 preclínicos, 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 adultos 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+. Los análisis de seguridad incluyeron datos de un estudio de extensión finalizado.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 1 349 (98,3 %) pacientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en ≥ 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 ≥ 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

Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), 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 4 - Reacciones adversas de bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio ^a
Frecuentes	Gripe ^b Neumonía ^c 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 ^d Anemia ^e Neutropenia ^f
Frecuentes	Leucopenia ^g
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	Hipofosfatemia ^h Deshidratación Hiperpotasemia ⁱ
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea Mareo
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca ^j , isquemia cardíaca ^k
Poco frecuentes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión ^l
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos Disnea Derrame pleural
Frecuentes	Hipertensión pulmonar ^m
Poco frecuentes	Fallo respiratorio Edema pulmonar agudo ⁿ
Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea Náuseas Dolor abdominal ^o Vómitos
Frecuentes	Gastritis Hemorragia gastrointestinal ^p Pancreatitis aguda ^q
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Función hepática anormal ^r Hepatotoxicidad ^s
Poco frecuentes	Lesión hepática ^t

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción ^u
Frecuentes	Prurito Acné Urticaria Reacción de fotosensibilidad ^v
Poco frecuentes	Erupción medicamentosa Erupción exfoliativa Eritema multiforme
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^{**} , necrólisis epidérmica tóxica ^{**}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia Dolor de espalda
Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Lesión renal aguda Insuficiencia renal Deterioro renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga ^w Pirexia Edema ^x
Frecuentes	Dolor torácico ^y Dolor
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada ^z Aspartato aminotransferasa elevada Lipasa elevada ^{aa} Creatinina elevada en sangre
Frecuentes	Amilasa elevada ^{bb} Creatina-fosfoquinasa en sangre elevada Bilirrubina elevada en sangre ^{cc} Gamma glutamiltransferasa elevada Intervalo QT del electrocardiograma prolongado ^{dd}

- a Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.
- b Gripe incluye gripe H1N1, gripe.
- c Neumonía incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrosante, neumonía estreptocócica.
- d Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido, trombocitopenia.
- e Anemia incluye anemia, hemoglobina disminuida, recuento de glóbulos rojos disminuido.
- f Neutropenia incluye neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.
- g Leucopenia incluye leucopenia, recuento de glóbulos blancos disminuido.
- h Hipofosfatemia incluye fósforo disminuido en sangre, hipofosfatemia.
- i Hiperpotasemia incluye potasio elevado en sangre, hiperpotasemia.
- j Insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, síndrome cardiorrenal, fracción de eyección disminuida, insuficiencia ventricular izquierda.
- k Isquemia cardíaca incluye síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, angina inestable, arterioesclerosis de la arteria coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, troponina elevada.
- l Hipertensión incluye tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva.

- m Hipertensión pulmonar incluye hipertensión arterial pulmonar, elevación de la presión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar.
- n Edema pulmonar agudo incluye edema pulmonar agudo, edema pulmonar.
- o Dolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal.
- p Hemorragia gastrointestinal incluye hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intestinal, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia en el tracto gastrointestinal superior.
- q Pancreatitis aguda incluye pancreatitis, pancreatitis aguda.
- r Función hepática anormal incluye enzimas hepáticas aumentadas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, transaminasas aumentadas.
- s Hepatotoxicidad incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno hepático.
- t Lesión hepática incluye lesión hepática inducida por el medicamento, lesión hepatocelular, lesión hepática.
- u Erupción incluye erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa.
- v Reacción de fotosensibilidad incluye reacción de fotosensibilidad, erupción polimorfa luminica.
- w Fatiga incluye astenia, fatiga, malestar general.
- x Edema incluye edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periorbitaria, hinchazón periférica, hinchazón, hinchazón de los párpados.
- y Dolor torácico incluye malestar torácico, dolor torácico.
- z Alanina aminotransferasa elevada incluye alanina aminotransferasa anormal, alanina aminotransferasa elevada.
- aa Lipasa elevada incluye hiperlipasemia, lipasa elevada.
- bb Amilasa elevada incluye amilasa elevada, hiperamilasemia.
- cc Bilirrubina elevada en sangre incluye bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre, hiperbilirrubinemia.
- dd Intervalo QT del electrocardiograma prolongado incluye intervalo QT del electrocardiograma prolongado, síndrome de QT largo.

** Reacción adversa identificada tras la comercialización en adultos.

Poblaciones pediátricas

Un total de 55 pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad recibieron al menos una dosis de bosutinib en el estudio BCHILD de fase 1/2, multicéntrico, internacional, abierto y de un único grupo. La mediana de la duración del tratamiento fue de 13,5 meses (intervalo: de 0,2 a 60,9 meses). Estos pacientes o bien padecían LMC Ph+ en FC recién diagnosticada o bien LMC Ph+ en FC y LMC Ph+ en FA resistente o intolerante.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 54 (98,2 %) pacientes pediátricos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron diarrea (82 %), dolor abdominal (65 %), vómitos (56 %), náuseas (51 %), erupción (36 %), fatiga (35 %), trombocitopenia (35 %), cefalea (33 %), pirexia (33 %), ALT elevada (29 %) y apetito disminuido (24 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas con más frecuencia fueron trombocitopenia (18 %), ALT elevada (15 %) y diarrea (13 %).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los acontecimientos de la sangre y el sistema linfático en 55 pacientes pediátricos en el estudio BCHILD incluyen trombocitopenia en 19 pacientes (34,5 %), anemia en 10 pacientes (18,2 %) y neutropenia en 7 pacientes (12,7 %). Un paciente interrumpió el tratamiento debido a una neutropenia de grado 4. Entre los pacientes con acontecimientos de la sangre y el sistema linfático, el 37,5 % se controló con interrupción del tratamiento y el 16,7 % requirió reducción de la dosis. Entre los pacientes a los que se interrumpió la dosis, ninguno tuvo una reexposición positiva cuando se reinició el tratamiento con bosutinib. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 13 días

(intervalo: de 1 a 757 días) y la mediana de la duración acumulada de acontecimientos de grado 3/4 fue de 16,0 días (intervalo: de 4 a 47 días).

Trastornos hepatobiliares

En los 55 pacientes pediátricos, la incidencia según los datos analíticos de ALT y AST elevadas fue del 67,3 % y del 63,6 %, respectivamente, y 43 (78,2 %) participantes experimentaron un aumento de la ALT o de la AST. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas tuvieron lugar en etapas iniciales del tratamiento; de los participantes que experimentaron elevaciones de las transaminasas de cualquier grado, el 83,7 % experimentó su primer acontecimiento en los primeros 3 meses. La mediana del tiempo hasta la aparición de acontecimientos adversos de ALT y AST elevadas fue de 22,0 días (intervalo: de 9 a 847 días) y 18,5 días (intervalo: de 9 a 169 días), respectivamente. La mediana de la duración de los acontecimientos de grado 3/4 fue de 18,0 días (intervalo: de 2 a 132 días) y 12 días (intervalo: de 5 a 19 días) para ALT y AST elevadas, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

El 81,8 %, el 56,4 % y el 50,9 % de los 55 pacientes pediátricos tratados con bosutinib en el estudio BCHILD sufrieron trastornos gastrointestinales de diarrea, vómitos y náuseas, respectivamente. A 3 pacientes (5,5 %) se les interrumpió el tratamiento con bosutinib debido a diarrea (n = 3), dolor abdominal (n = 2), náuseas (n = 1) y/o vómitos (n = 1). Entre los pacientes pediátricos con trastornos gastrointestinales, a 9 (19 %) se les interrumpió el tratamiento y 4 (8,3 %) necesitaron una reducción de la dosis. Entre los 9 pacientes que necesitaron una interrupción del tratamiento, a 8 (88,9 %) se les volvió a instaurar el tratamiento. De estos, al 55,6 % se les volvió a instaurar el tratamiento con éxito. La mediana del tiempo hasta la aparición de diarrea fue de 2 días y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días.

Trastornos renales

En el estudio pediátrico, 45 (82 %) del total de 55 pacientes tenían una TFGe normal (≥ 90 ml/min/1,73 m² estimada mediante la Ecuación de Schwartz) al inicio del estudio. Entre estos 45 pacientes, 19 (34,5 %) experimentaron una disminución de la TFGe a grado 1 ($60 < 90$ ml/min/1,73 m²) y 1 paciente (1,8 %) a grado 2 ($30 < 60$ ml/min/1,73 m²) a los 13,47 meses. Ningún participante presentó valores de TFGe < 45 ml/min/1,73 m², independientemente de los valores al inicio.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 372 (27,1 %) pacientes adultos con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 6 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de 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: de 1 a 3 999 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 22 días (intervalo: de 1 a 3 682 días).

De los 209 (15,2 %) pacientes adultos con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 19 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de 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: de 1 a 1 769 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo: de 1 a 913 días).

De los 472 (34,4 %) pacientes adultos 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: de 1 a 1 688 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo: de 1 a 3 921 días).

Trastornos hepatobiliares

En los pacientes adultos 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: de 1 a 1 148 días) y de 15 días (intervalo: de 1 a 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 $\geq 3 \times$ LSN con la bilirrubina total $> 2 \times$ LSN y con la fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN) sin causas alternativas en 2/1 711 (0,1 %) de los sujetos adultos tratados con bosutinib.

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Trastornos gastrointestinales

De los 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: de 1 a 2 702 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo: de 1 a 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

De los 1 372 pacientes, 50 (3,6 %) pacientes presentaron insuficiencia cardíaca y 57 (4,2 %) pacientes presentaron acontecimientos isquémicos cardíacos.

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).

Trastornos renales

En pacientes con LMC en FC recién diagnosticada tratados con 400 mg, la mediana de disminución de la TFGe (estimada mediante la Ecuación MDRD) en relación con el valor inicial fue de 11,1 ml/min/1,73 m² al año y de 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 tratados con 500 mg, la mediana de disminución de la TFGe con respecto al valor inicial 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello

permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

De los datos de este estudio se desprende que bosutinib no prolonga el QTc en sujetos sanos a una dosis de 500 mg al día con alimentos, ni en condiciones que den lugar a la elevación supratrapéutica de las concentraciones plasmáticas. Tras la administración de una dosis única, por vía oral, de bosutinib 500 mg (dosis terapéutica) y de bosutinib 500 mg junto con 400 mg de ketoconazol (para alcanzar concentraciones supratrapéuticas de bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95 % en torno al cambio promedio del intervalo QTc, fue inferior a 10 ms en todos los momentos posteriores a la administración de la dosis, y no se observaron acontecimientos adversos que pudieran sugerir una prolongación del QTc.

En un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático, se observó una frecuencia creciente de prolongación del intervalo QTc > 450 ms, a medida que la función hepática disminuía. En el estudio clínico de fase 1/2 realizado en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente con bosutinib 500 mg, se observó en 9 (1,6 %) de 570 pacientes, un aumento en el QTcF > 60 ms respecto

del valor basal. En el estudio clínico de fase 3 realizado en pacientes con LMC en FC recién diagnosticados tratados con bosutinib 400 mg, no hubo pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib (N = 268) con un aumento en el QTcF > 60 ms en relación con el valor basal. En el estudio clínico de fase 3 realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticados tratados con bosutinib 500 mg, se observó en 2 (0,8 %) de 248 pacientes que recibían bosutinib, un aumento en el QTcF > 60 ms respecto del valor basal. 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 en el QTcF > 60 ms respecto del valor basal. No se puede descartar que bosutinib tenga potencial proarrítmico.

Eficacia clínica

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

Estudio con bosutinib 400 mg

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

La variable 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 comparado con la del grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm. La RMM se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3 000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

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

Las características basales para la población por ITTm estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a la edad (la mediana de edad fue de 52 años para el grupo de bosutinib y de 53 años para el grupo de imatinib con el 19,5 % y el 17,4 % de los pacientes con 65 años o más, respectivamente); sexo (42,3 % y 44,0 % de mujeres, respectivamente); raza (78,0 % y 77,6 % de raza caucásica, 12,2 % y 12,4 % de raza asiática, 4,1 % y 4,1 % de raza negra o afroamericana, y 5,7 % y 5,4 % de otras razas, respectivamente, además de 1 con raza desconocida 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 por ITTm, el 60,2 % de los pacientes tratados con bosutinib (N = 246) y el 59,8 % de los pacientes tratados con imatinib (N = 239) seguían recibiendo tratamiento de primera línea.

Después de 60 meses de seguimiento en la población por ITTm, las interrupciones debidas a la progresión de la enfermedad a LMC en FA o en FB para los pacientes tratados con bosutinib fueron del 0,8 % comparado con el 1,7 % de 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 al fracaso del tratamiento según lo evaluado por el investigador ocurrieron en el 5,3 % de los pacientes en el grupo tratado con bosutinib

comparado con el 15,5 % de los pacientes en el grupo tratado con imatinib. Doce (4,9 %) pacientes con bosutinib y 14 (5,8 %) pacientes con imatinib murieron mientras estaban en el estudio. No se produjeron transformaciones adicionales en la población por ITT, hubo 2 muertes adicionales en el grupo de bosutinib en la población por ITT.

Los resultados de eficacia de la RMM y la RCyC se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 - 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)	Cociente de probabilidad (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 respuesta molecular mayor se definió como una proporción BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3 000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central. La respuesta citogenética completa se definió como la ausencia de metafases en el Ph+ en el bandeo cromosómico de ≥ 20 metafases obtenidas del aspirado de médula ósea o una RMM si no se disponía de una evaluación citogenética adecuada.

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RCyC = respuesta citogenética completa; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N/n = número de pacientes; Ph+ = cromosoma 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 $\leq 0,1$ % BCR-ABL [que corresponde a una reducción logarítmica ≥ 4 respecto al valor basal estándar] con un mínimo de 9 800 transcritos) fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (20,7 % [IC del 95 %: 15,7 %; 25,8 %] frente al 12,0 % [IC del 95 %: 7,9 %; 16,1 %], respectivamente, cociente de probabilidad (*Odds ratio*, OR, por sus siglas en inglés) 1,88 [IC del 95 %: 1,15; 3,08], valor-p unilateral = 0,0052).

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

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

Tiempo	Número (%) de sujetos con RMM		Cociente de probabilidad (<i>Odds ratio</i>) (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 3 000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; 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.

A los 60 meses, en la población por 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 7). Las tasas de RMM a los 60 meses en los subgrupos de riesgo de Sokal se resumen en la Tabla 8.

Tabla 7 - Resumen de la respuesta molecular a los 60 meses en la población por ITTm

Respuesta	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Cociente de probabilidad (<i>Odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a
Respuesta molecular a los 60 meses, 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 3 000/9 800/30 990 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 8 - Resumen de la RMM a los 60 meses por la puntuación de riesgo de Sokal en la población por ITTm

Respuesta	Bosutinib	Imatinib	Cociente de probabilidad (Odds ratio) (IC del 95 %)
Riesgo de Sokal bajo RMM, n (%) (IC del 95 %)	N = 86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N = 95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
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 3 000 transcritos ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

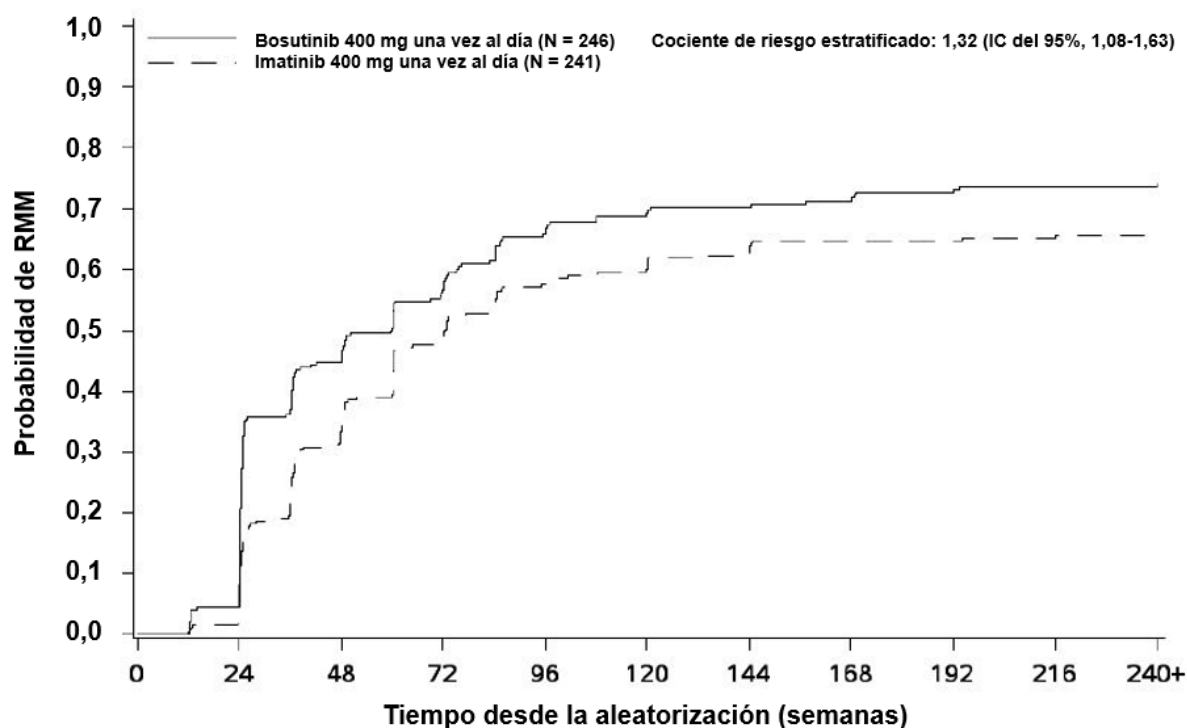
Abreviaturas: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IC = intervalo de confianza; ITTm = intención de tratar modificada; RMM = respuesta molecular mayor; N/n = número de pacientes.

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

La mediana de tiempo hasta la RMM, RM⁴ y RM^{4,5} (solo en los respondedores) fue de 36,1 semanas (intervalo: de 11,9 a 241,9), 83,7 semanas (intervalo: de 12,4 a 244,3) y 108,0 semanas (intervalo: de 24,1 a 242,1), respectivamente, para el grupo de tratamiento con bosutinib frente a 47,7 semanas (intervalo: de 12,1 a 216,1), 84,4 semanas (intervalo: de 23,6 a 241,9) y 120,4 semanas (intervalo: de 24,6 a 240,7), respectivamente, para el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm.

La incidencia acumulada de RMM, RM⁴ y RM^{4,5} ajustada por riesgo competitivo de la interrupción del tratamiento sin acontecimientos fue mayor con bosutinib en comparación con imatinib, como se muestra en las Figuras 1 a 3.

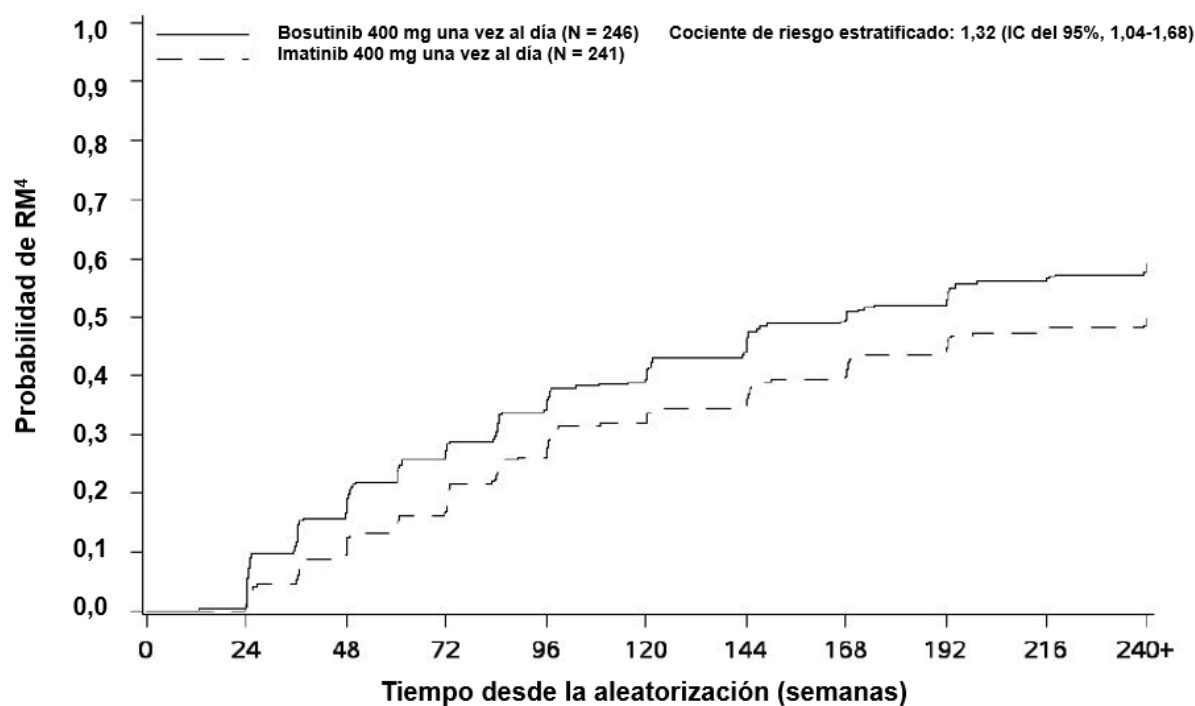
Figura 1 – Incidencia acumulada de RMM (población por ITTm)



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(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

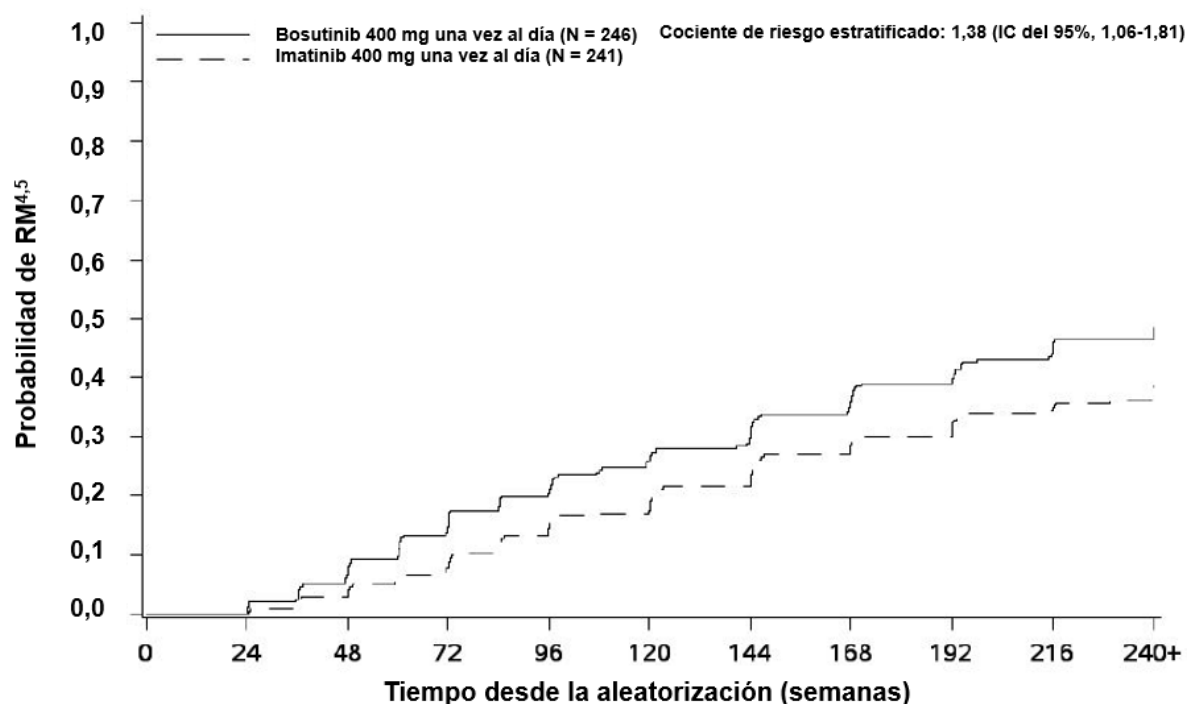
Figura 2 – Incidencia acumulada de RM⁴ (población por ITTm)



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

A los 60 meses, 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 por ITTm, respectivamente, presentaban una 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 SLA durante el tratamiento en el mes 60 en la población por 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 la SG usando el método de Kaplan-Meier en el mes 60 para los pacientes tratados con bosutinib e imatinib en la población por ITTm fueron del 94,9 % (IC del 95 %: 91,1 %; 97,0 %) y 94,0 % (IC del 95 %: 90,1 %; 96,4 %), respectivamente (CR 0,80; IC del 95 %: 0,37; 1,73).

En un análisis retrospectivo, entre los pacientes evaluables en la población por ITT, más pacientes en el grupo de bosutinib 200/248 (80,6 %) alcanzaron una respuesta molecular temprana (transcritos de BCR-ABL \leq 10 % a los 3 meses) comparado con los pacientes del 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 tratados con bosutinib con y sin respuesta molecular temprana se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9 - 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 (Hazard Ratio) (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 $\geq 3\ 000$ 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 por ITTm.

Estudio clínico de fase 1/2 realizado en pacientes con LMC en FC, FA y FB resistente o con intolerancia a imatinib

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

En este estudio hubo 570 pacientes tratados con bosutinib, incluyendo pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con un único TKI (imatinib), pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con imatinib y con al menos un TKI adicional (dasatinib y/o nilotinib), pacientes con LMC en fase acelerada o blástica tratados previamente con al menos un TKI (imatinib) y pacientes con LLA Ph+ tratados previamente con al menos un TKI (imatinib).

La variable primaria de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (RCyM) en la semana 24 en los pacientes con LMC en fase crónica resistente a imatinib, tratados previamente con un único TKI (imatinib). Otras variables de eficacia incluyeron las tasas de respuesta citogenética y molecular acumuladas, el tiempo y la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la respuesta en mutaciones basales, la transformación a FA/FB, la supervivencia libre de progresión y la SG en 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 suspendido el tratamiento con bosutinib como parte del estudio de fase 1/2 y estaban en seguimiento a largo plazo para la supervivencia o habían finalizado el estudio de fase 1/2, fueron elegibles para participar en el estudio de extensión. Cada paciente permaneció en el estudio de extensión, o bien en tratamiento con bosutinib o en el seguimiento de la supervivencia a largo plazo, hasta que el último paciente alcanzó los 10 años de seguimiento, calculados a partir de la fecha de su primera dosis de bosutinib recibida en el estudio de fase 1/2.

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

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

Pacientes con LMC en FC

En la Tabla 9 se presentan los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 9 meses [intervalo: de 0,23 a 164,28 meses] y un 20,2 % y 7,6 % todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) y los resultados de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica tratados previamente con imatinib únicamente (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 26 meses [intervalo: de 0,16 a 170,49 meses] y un 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 correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en FA (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 10 meses [intervalo: de 0,10 a 156,15 meses] y un 12,7 % y 7,6 % todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) y en FB (seguimiento mínimo de 120 meses, una mediana de duración de tratamiento de 2,8 meses [intervalo: de 0,03 a 71,38 meses] y un 3,1 % y 0 % todavía en tratamiento a los 60 y 120 meses, respectivamente) se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC en fase crónica y en fase avanzada previamente tratados*

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo solo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
Respuesta citogenética acumulada^a	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 %)	42,1 (35,1; 49,4)	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
RM⁴, % (IC del 95 %)	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
Tiempo hasta la 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)

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo solo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
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)	66,6 (51,5; 81,7)	40,8 (20,9; 60,7)	21,2 (0,1; 42,3)
K-M en el año 10, % (IC del 95 %)	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	N/E
Mediana, semanas (IC del 95 %)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
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	N = 83	N = 19	N = 9	N = 5
K-M en el año 5, % (IC del 95 %)	74,1 (64,2; 83,9)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	60,0 (17,1; 100,0)
K-M en el año 10, % (IC del 95 %)	63,4 (50,2; 76,6)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	N/E
Mediana, semanas (IC del 95 %)	N/R	N/R	N/R	N/R
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)

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo solo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
Duración de la RM^{4b,e}	N = 73	N/A	N/A	N/A
K-M en el año 5, % (IC del 95 %)	74,7 (64,2; 85,2)			
K-M en el año 10, % (IC del 95 %)	60,8 (46,1; 75,4)			
Mediana, semanas (IC del 95 %)	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	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
K-M en el año 5, % (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)
K-M en el año 10, % (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)
Mediana, meses (IC del 95 %)	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 ≤ 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 recopilaban los datos) de 120 meses.

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

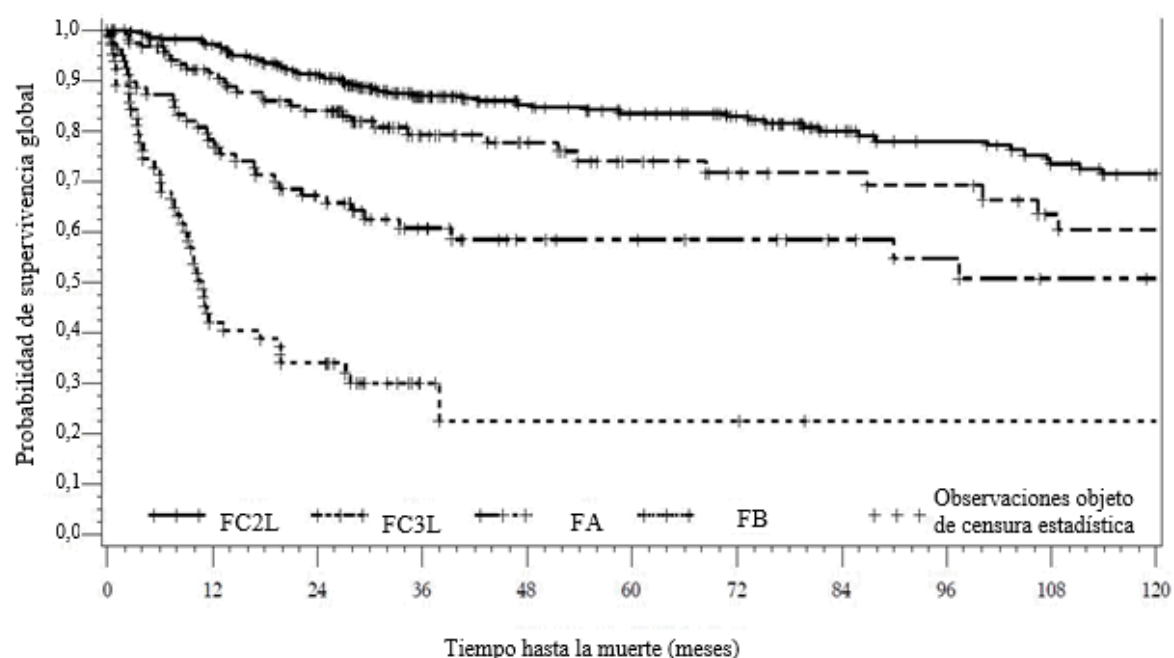
^c Incluye a los pacientes (N) que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib.

^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)										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
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

De acuerdo a la información clínica limitada del estudio de fase 1/2, se observó una cierta evidencia de actividad clínica en pacientes con mutaciones BCR-ABL (ver Tabla 11).

Tabla 11 – 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.

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

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

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

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

La variable primaria de eficacia del estudio fue la RCyM acumulada confirmada al año (semana 52) en pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 1 o 2 TKI y pacientes con LMC Ph+ en FC tratados previamente con 3 TKI. Para los pacientes con LMC Ph+ en FA y FB con cualquier tratamiento previo con TKI, la variable primaria de eficacia fue la respuesta hematológica global (RHG) acumulada confirmada al año (semana 52). Otras variables de eficacia en pacientes con LMC Ph+ en FC incluyeron la respuesta citogenética y molecular acumulada, la duración de las respuestas citogenéticas y moleculares, la respuesta en mutaciones basales, la transformación a FA/FB, la

supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG. Las variables adicionales en la cohorte Ph+ FA/FB incluyeron las tasas acumuladas de respuestas citogenéticas y moleculares, la SLP y la SG.

Pacientes con LMC en FC

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

Los resultados de eficacia adicionales al cierre del estudio, después de un seguimiento mínimo de 3 años, en pacientes con LMC Ph+ en FC tratados con 1 (mediana de la duración del tratamiento de 47,5 meses [intervalo: de 0,9 a 50,1 meses] y 60,9 % todavía en tratamiento), 2 (mediana de la duración del tratamiento de 41,9 meses [intervalo: de 0,4 a 48,9 meses] y 45,9 % todavía en tratamiento) y 3 (mediana de la duración del tratamiento de 20,0 meses [intervalo: de 0,2 a 48,9 meses] y 38,8 % todavía en tratamiento) TKI previos se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12 – 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 = 43	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)

	LMC Ph+ en FC tratada con 1 TKI previo	LMC Ph+ en FC tratada con 2 TKI previos	LMC Ph+ en FC tratada con 3 TKI previos	Cohorte total de LMC Ph+ en FC
Duración de la respuesta 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 %)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Tiempo hasta la respuesta molecular solo para respondedores, mediana (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)
RM⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
RM^{4,5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
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)

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; 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.

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.

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.

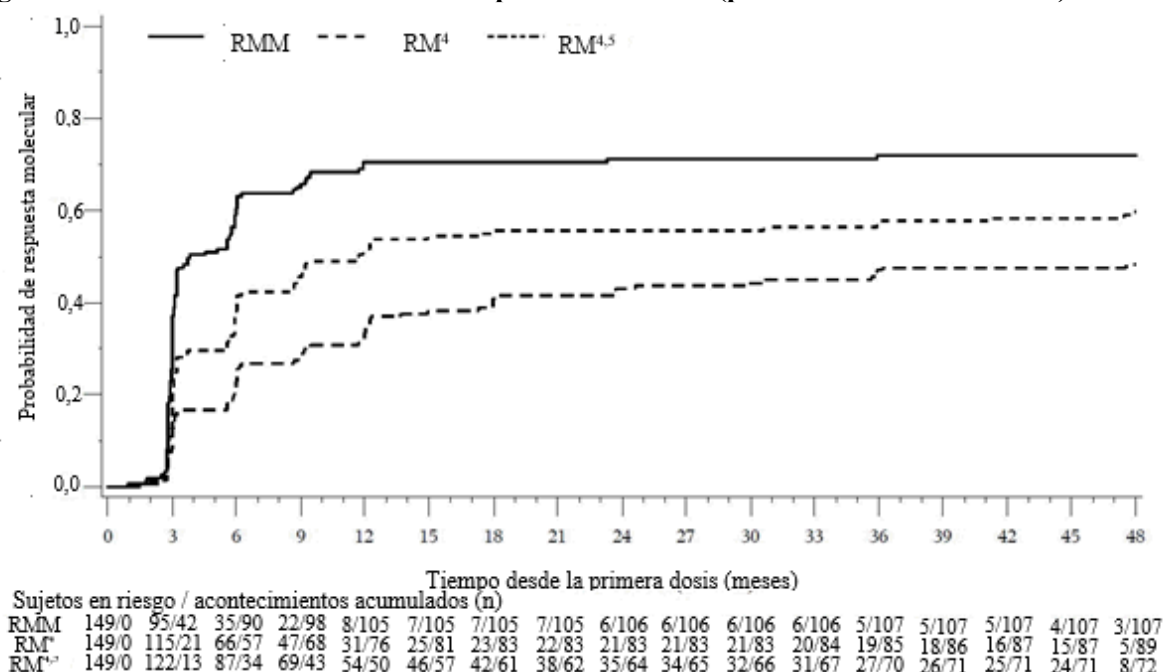
Criterios aplicados a la respuesta molecular acumulada: RMM, RM⁴ y RM^{4,5} se definieron como $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % y $\leq 0,0032$ % del cociente BCR-ABL/ABL en la escala internacional, respectivamente (correspondientes a una reducción logarítmica ≥ 3 , ≥ 4 y $\geq 4,5$ del valor basal estándar) con un mínimo de 10 000, 10 000 y 32 000 transcritos de ABL evaluados por el laboratorio central, respectivamente.

^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 recopilaban los datos) de 36 meses.

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

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 13.

Tabla 13 – 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)
Pacientes sin RM^{4,5} basal^a	N = 42	N = 46	N = 43	N = 131
RM^{4,5}, % (IC del 95 %)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
Pacientes con RMM 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 en FC, no hubo progresiones durante el tratamiento a LMC en FA o FB.

Pacientes con LMC en FA

En pacientes con LMC Ph⁺ en FA, la mediana de la duración del tratamiento fue de 22,1 meses (intervalo: de 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 la RCyC durante el tratamiento.

Respuesta por mutaciones BCR-ABL basales

Diez pacientes de la cohorte FC presentaron mutaciones basales (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 cada una], Y253F y G250E [n = 2 cada una]). Un paciente de la cohorte FC presentó una mutación F359I que fue identificada el día 8 del estudio. Un paciente de la cohorte FA presentó 2 mutaciones (F311L y L387F) 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 logró una RMM y 3 pacientes con F359I, Y253F y A365V, respectivamente lograron una RM^{4,5}. El paciente con mutaciones en la cohorte FA no logró ninguna respuesta.

Población pediátrica

La eficacia de Bosulif en pacientes pediátricos se evaluó en el estudio BCHILD “Estudio de fase 1/2 de bosutinib en pacientes pediátricos con LMC Ph⁺ en fase crónica recién diagnosticados o resistentes/intolerantes”.

El estudio BCHILD es un estudio de fase 1/2, multicéntrico, internacional, abierto y de un único grupo realizado para identificar una dosis recomendada de bosutinib administrada por vía oral una vez al día en pacientes pediátricos (de 1 a < 18 años) con LMC Ph⁺ en fase crónica recién diagnosticada (LMC RD) o LMC Ph⁺ que han recibido al menos un tratamiento previo con TKI (LMC R/I) para hacer una estimación preliminar de la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia, y para evaluar la farmacocinética de bosutinib en esta población de pacientes.

Pacientes pediátricos con LMC Ph⁺ en FC recién diagnosticada

La eficacia de Bosulif en pacientes pediátricos con LMC Ph⁺ en FC recién diagnosticados (CP1L) se evaluó como parte del estudio BCHILD. En la parte de expansión de la dosis de fase 2, 30 pacientes con LMC RD recibieron bosutinib a una dosis de 300 mg/m² una vez al día. La mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia global de la cohorte total (N = 30) fue de 21,91 meses (1,08; 45,11) en los pacientes con LMC RD, y la mediana de la duración del tratamiento fue de 13,68 meses (0,20; 43,70). En la Tabla 15 se muestra un resumen de las respuestas citogenética y molecular acumuladas en cualquier momento en pacientes con LMC RD. Entre los respondedores, 1 paciente perdió la RCyC y la RCyM.

Entre los pacientes RD evaluables (copias de ABL $\geq 10\,000$), el 81,08 % (IC del 95 %: 64,2; 97,7) tenían una proporción de BCR-ABL $\leq 10\%$ a los 3 meses, y el 62,5 % (IC del 95 %: 38,8; 86,2) tenían una proporción de BCR-ABL $\leq 1\%$ a los 6 meses.

No se produjeron muertes en el grupo de RD ni hubo progresiones a FA o FB.

Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en FC resistentes o intolerantes a imatinib

La eficacia de Bosulif en pacientes pediátricos con LMC Ph+ resistentes o intolerantes se evaluó como parte del estudio BCHILD.

En la parte de escalado de dosis de fase 1, 28 pacientes con LMC R/I recibieron bosutinib a dosis que oscilaban entre 300 y 400 mg/m² una vez al día. Seis de estos pacientes fueron incorporados a la parte de fase 2 (400 mg/m²).

Tabla 14 – Características demográficas de los pacientes con LMC

	Fase 1 (300 mg/m²) (N = 6)	Fase 1 (350 mg/m²) (N = 11)	Fase 1 (400 mg/m²) (N = 11)	Fase 2 CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	Fase 2 R/I (400 mg/m²) (N = 6)
Edad (años), n (%)					
≥ 1 a < 6	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
≥ 6 a < 12	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
≥ 12 a < 18	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Mediana (intervalo)	8,50 (1; 17)	11,00 (4; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Sexo, n (%)					
Varón	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Mujer	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Raza, n (%)					
Blanca	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Negra o afroamericana	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Asiática	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Indio americano o nativo de Alaska	0	0	0	0	0
Nativo hawaiano o de otras islas del Pacífico	0	0	0	2 (6,7)	0
Desconocida	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Etnia, n (%)					
Hispano o latino	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
No hispano ni latino	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Desconocida	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

La mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia global en la fase 1 total (N = 28) fue de 29,27 (15,21; 85,88) y en la fase 2 (N = 6) fue de 9,66 (2,00; 15,54). La mediana de la duración del

tratamiento en la fase 1 fue de 17,26 meses (intervalo: de 0,30 a 60,85) y de 9,64 meses (1,97; 15,54) en la fase 2.

En la Tabla 15 se muestra un resumen de las respuestas citogenéticas y moleculares acumuladas en cualquier momento en pacientes con LMC. En la Fase 1, entre los respondedores, 3 pacientes perdieron la RCyC y 2 pacientes perdieron la RCyM. En la parte de fase 1, la probabilidad de mantener la RMM a los 18 meses fue del 92,3 % (IC del 95 %: 56,6; 98,8).

No se observó progresión a FA o FB.

Tabla 15 – Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con LMC Ph+ resistentes o intolerantes

	Fase 1 total (R/I) (N = 28)	Fase 2 CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	Fase 2 R/I (400 mg/m²) (N = 6)
RCyM acumulada, % (IC del 95 %)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
RCyC acumulada, % (IC del 95 %)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Pacientes sin RCyM al inicio, N	4	N/A	1
RCyM, % (IC del 95 %)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Pacientes sin RCyC al inicio, N	9	N/A	2
RCyC % (IC del 95 %)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
RMM acumulada, % (IC del 95 %)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
RM ⁴ acumulada, % (IC del 95 %)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
RM ^{4,5} acumulada, % (IC del 95 %)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Abreviaturas: RCyC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; LMC = leucemia mieloide crónica; FC = fase crónica; RCyM = respuesta citogenética mayor; RMM = respuesta molecular mayor; RM = respuesta molecular; N = número de pacientes; n = número de eventos; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; R/I = resistente o intolerante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética de bosutinib tras la administración oral con alimentos en pacientes adultos con LMC y se presentó como la media geométrica (CV%), a menos que se indique otra cosa.

Absorción

Tras la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34 %. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) de 6 horas. Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis del AUC en el rango de dosis de 100 a 600 mg. Los parámetros

farmacocinéticos de bosutinib para adultos se obtuvieron a partir de un análisis farmacocinético poblacional utilizando datos agrupados de todos los estudios. La C_{\max} en estado estacionario de bosutinib fue de 127 ng/ml (31 %), la C_{\min} fue de 68 ng/ml (39 %) y el AUC fue de 2 370 ng•h/ml (34 %) tras la administración de dosis orales múltiples de Bosulif 400 mg; la C_{\max} en estado estacionario de bosutinib fue de 171 ng/ml (38 %), la C_{\min} fue de 91 ng/ml (42 %) y el AUC fue de 3 150 ng•h/ml (38 %) tras la administración de dosis orales múltiples de Bosulif 500 mg.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de bosutinib tras la administración de las formas farmacéuticas en comprimidos o cápsulas duras intactas de bosutinib a la misma dosis con alimentos. El contenido de las cápsulas duras de bosutinib mezclado con compota de manzana o yogur mostró una farmacocinética comparable a la de las cápsulas duras intactas de bosutinib con alimentos en participantes adultos sanos.

La solubilidad de bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico (ver sección 4.5).

Efecto de los alimentos

La C_{\max} de bosutinib aumentó 1,8 veces y el AUC aumentó 1,7 veces cuando los comprimidos de bosutinib se administraron con una comida con alto contenido en grasa a sujetos sanos en comparación con la administración en ayunas. En un estudio independiente, la administración de cápsulas duras de bosutinib con alimentos dio lugar a exposiciones aproximadamente 1,5 a 1,6 veces más altas que con la administración en ayunas.

Distribución

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 120 mg de bosutinib a sujetos sanos, bosutinib tuvo un volumen medio (% coeficiente de variación [CV]) de distribución de 2 331 (32) litros, hecho que sugiere que bosutinib se distribuye de manera muy amplia por los tejidos extravasculares.

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

Biotransformación

De los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* se desprende que, en los seres humanos, bosutinib (compuesto original) sufre una metabolización predominantemente hepática. Se observó que, tras la administración de una dosis única o de varias dosis de bosutinib (400 o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales fueron bosutinib oxidesclorado (M2) y bosutinib *N*-desmetilado (M5), y como metabolito circulante secundario, apareció *N*-óxido de bosutinib (M6). La exposición sistémica al metabolito *N*-desmetilado se cifró en un 25 % respecto del compuesto inalterado, mientras que la del metabolito oxidesclorado fue un 19 % respecto del compuesto inalterado. Los 3 metabolitos mostraron una actividad inferior o igual al 5 % de la de bosutinib en un estudio de proliferación independiente de anclaje en fibroblastos transformados con Src. En heces, los principales compuestos relacionados con el medicamento fueron bosutinib y bosutinib *N*-desmetilado. De los estudios realizados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, se desprende que la principal isoenzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de bosutinib es CYP3A4, y en los estudios de interacción de medicamentos se ha observado que ketoconazol y rifampicina tuvieron un marcado efecto sobre la farmacocinética de bosutinib (ver sección 4.5). No se observó metabolismo de bosutinib con los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A5.

Eliminación

En sujetos sanos a los que se les administró una dosis única intravenosa de 120 mg de bosutinib, la semivida de eliminación media (% CV) fue de 35,5 (24) horas, y el aclaramiento medio (% CV) fue de 61,9 (26) l/h. En un estudio de balance de masas con bosutinib oral, en nueve días se recuperó una

media del 94,6 % de la dosis total; la vía de excreción principal fueron las heces (91,3 %), y en la orina se recuperó un 3,29 % de la dosis. Un setenta y cinco por ciento de la dosis fue recuperado en un plazo de 96 horas. La excreción en la orina de bosutinib inalterado fue baja con aproximadamente un 1 % de la dosis tanto en los sujetos sanos como en quienes tenían tumores sólidos malignos avanzados.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

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

Edad, sexo y raza

No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. De los análisis de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph⁺ o con tumores sólidos malignos y en sujetos sanos, se desprende que la edad, el sexo o el peso corporal no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico. Los análisis farmacocinéticos poblacionales revelaron que los asiáticos tenían un aclaramiento reducido en un 18 % que corresponde a un aumento de aproximadamente el 25 % en la exposición a bosutinib (AUC).

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de bosutinib en 41 pacientes pediátricos recién diagnosticados o resistentes/intolerantes de 1 a < 18 años de edad a lo largo del intervalo de dosis de 300 mg/m² a 400 mg/m² administrados por vía oral una vez al día con alimentos. En pacientes pediátricos, la mediana de la T_{max} se alcanzó aproximadamente 3 horas después de la dosis (intervalo: de 1 a 8 horas después de la dosis). Las exposiciones se incrementaron de forma proporcional a la dosis entre 100 y 600 mg. La media geométrica del AUC_{tau} en los grupos de 300 mg/m² a 400 mg/m² estaba dentro del intervalo (± 20 %) de la media geométrica del AUC_{tau} para el nivel de dosis de adultos en las correspondientes indicaciones de LMC Ph⁺ recién diagnosticada y resistente o intolerante, aunque la C_{max} y el aclaramiento fueron superiores y la C_{min} fue inferior en pacientes pediátricos en comparación con adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Farmacología de seguridad

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

Toxicidad a dosis repetidas

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

Histopatológicamente se observó dilatación de la luz intestinal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragias, erosión y edema del tracto intestinal, así como eritrocitosis sinusoidal y hemorragias en los ganglios linfáticos mesentéricos. El hígado también ha sido identificado en ratas como órgano afectado por la toxicidad. Las toxicidades se caracterizaron por un aumento en el peso del hígado en correlación con una hipertrofia hepatocelular, que tuvo lugar en ausencia de enzimas hepáticas elevadas o signos microscópicos de citotoxicidad hepatocelular, y cuya relevancia en el hombre es desconocida. De la comparación entre las exposiciones en especies diferentes se desprende que las exposiciones que no produjeron acontecimientos adversos en los estudios de toxicidad a 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg (teniendo en cuenta el AUC de bosutinib libre en las respectivas especies).

Genotoxicidad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó una ligera disminución de la fertilidad en ratas machos. En ratas hembras se observó un aumento de las reabsorciones de embriones, así como reducciones del número de implantaciones y de embriones viables. La dosis a la que no se observó ningún efecto

adverso sobre la reproducción en las ratas machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) corresponde a exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos resultante de la administración de la dosis clínica de 400 mg y 0,5 veces y 0,2 veces respectivamente, la exposición en seres humanos a la dosis clínica de 500 mg (teniendo en cuenta el AUC desligado en las respectivas especies). No se puede excluir un efecto sobre la fertilidad masculina (ver sección 4.6).

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

Poloxámeros 188

Povidona (E1201)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de hierro rojo (E172)

Bosulif cápsulas duras

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468)

Poloxámeros 188

Povidona (E1201)

Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta de Bosulif cápsulas duras

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión de las cápsulas duras

Goma laca (E904)

Propilenglicol (E1520)

Solución de amonio concentrada (E527)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio (E525)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Comprimidos recubiertos con película

4 años.

Cápsulas duras

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Comprimidos recubiertos con película

No requiere condiciones especiales de conservación.

Cápsulas duras

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos de película

Blister blanco opaco de tres capas de PVC/Policlorotrifluoroetileno/PVC sellado con una lámina de aluminio que se rompe al presionarla, conteniendo 14 o 15 comprimidos.

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada estuche contiene 28, 30 o 112 comprimidos.

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película

Cada estuche contiene 28 o 30 comprimidos.

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Cada estuche contiene 28 o 30 comprimidos.

Cápsulas duras

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y cierre de polipropileno (PP) termosellado por inducción (HIS).

Bosulif 50 mg cápsulas duras

Cajas con un frasco que contiene 30 cápsulas duras.

Bosulif 100 mg cápsulas duras

Cajas con un frasco que contiene 150 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002
EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/818/006
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/818/003
EU/1/13/818/004

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

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

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

Fecha de la primera autorización: 27/marzo/2013
Fecha de la última renovación: 31/marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
112 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Elimine el medicamento no utilizado de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/818/001 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/13/818/002 (30 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/13/818/005 (112 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Elimine el medicamento no utilizado de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/818/006 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/13/818/007 (30 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Bosulif 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Elimine el medicamento no utilizado de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/818/003 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/13/818/004 (30 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA PARA FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bosulif 50 mg cápsulas duras
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 50 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/818/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 50 mg cápsulas duras
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 50 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/818/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA PARA FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bosulif 100 mg cápsulas duras
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

150 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/818/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg cápsulas duras
bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

150 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/818/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película
Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
bosutinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted y su cuidador.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Bosulif y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif
3. Cómo tomar Bosulif
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bosulif
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Bosulif y para qué se utiliza

Bosulif contiene el principio activo bosutinib. Bosulif se utiliza para tratar a pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad que padezcan un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph-positiva) en fase crónica (FC) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no sean adecuados. También se utiliza para tratar a pacientes adultos con LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no son adecuados.

En pacientes con LMC Ph-positiva, un cambio en el ADN (material genético) desencadena una señal que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos. Bosulif bloquea esta señal y, por tanto, detiene la producción de dichas células.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa Bosulif o del motivo por el que se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif

No tome Bosulif

- si es alérgico a bosutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su médico le ha dicho que tiene el hígado deteriorado y que no funciona normalmente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Bosulif:

- **si sufre, o ha sufrido en el pasado, problemas de hígado.** Informe a su médico si tiene antecedentes de problemas de hígado, incluido cualquier tipo de hepatitis (infección o inflamación del hígado), o antecedentes de cualquiera de los signos y síntomas de problemas de hígado (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), ya que Bosulif puede afectar al

funcionamiento del hígado. Su médico debería realizarle análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento con Bosulif y durante los 3 primeros meses de tratamiento con Bosulif, o según indicación clínica.

- **si tiene diarrea y vómitos.** Informe a su médico si presenta alguno de los signos y síntomas de problemas de estómago o intestinales (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Su médico puede proporcionarle un antidiarreico o un antiemético y/o líquidos para reducir los síntomas. Su médico también puede interrumpir temporalmente, reducir la dosis o interrumpir permanentemente el tratamiento con Bosulif (ver sección 3 “Cómo tomar Bosulif”). Consulte a su médico si el uso del tratamiento para las náuseas o los vómitos junto con Bosulif puede dar lugar a un mayor riesgo de arritmias cardíacas.
- **si sufre problemas hemorrágicos.** Informe a su médico si presenta alguno de los signos y síntomas de problemas de la sangre (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), ya que Bosulif reduce la capacidad de la sangre para detener una hemorragia. Durante el primer mes, su médico debe realizarle hemogramas completos semanalmente y después mensualmente. Su médico también puede interrumpir temporalmente, reducir la dosis o interrumpir permanentemente el tratamiento con Bosulif (ver sección 3 “Cómo tomar Bosulif”).
- **si sufre una infección.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como fiebre, problemas con la orina como sensación de quemazón al orinar, tos de nueva aparición o dolor de garganta de nueva aparición, ya que Bosulif reduce la capacidad de la sangre de combatir infecciones.
- **si tiene retención de líquidos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de retención de líquidos durante el tratamiento con Bosulif, tales como hinchazón de los tobillos, pies o piernas; dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos (todos ellos pueden ser signos de retención de líquidos en los pulmones o en el pecho). Su médico controlará la retención de líquidos y tratará sus síntomas.
- **si sufre problemas cardíacos.** Informe a su médico si tiene alguna alteración cardíaca, tales como insuficiencia cardíaca y una disminución del flujo sanguíneo hacia el corazón que puede provocar un ataque al corazón. Busque ayuda médica inmediatamente si presenta dificultad para respirar, aumenta de peso, nota dolor en el pecho o padece hinchazón de las manos, los tobillos o los pies.
- **si le han dicho que tiene un ritmo cardíaco anormal.** Informe a su médico si tiene arritmias o una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT". Estos problemas son siempre importantes, pero aún más si sufre diarrea frecuente o prolongada como se ha indicado anteriormente. Si se desmaya (pierde el conocimiento) o experimenta latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con Bosulif, informe inmediatamente a su médico, ya que pueden ser signos de una enfermedad cardíaca grave (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”). Su médico le realizará un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento. También le hará un análisis de sangre antes y durante el tratamiento, y si comprueba que tiene niveles bajos de potasio o de magnesio, le administrará un tratamiento para corregir los niveles bajos en sangre.
- **si le han dicho que tiene problemas en los riñones.** Informe a su médico si orina con más frecuencia y produce mayores cantidades de orina con una coloración clara, o si orina con menos frecuencia y produce menores cantidades de orina de color oscuro. Informe también a su médico si pierde peso o si padece hinchazón de los pies, los tobillos, las piernas, las manos o la cara. Su médico comprobará cómo funcionan sus riñones antes del tratamiento y vigilará atentamente su funcionamiento durante el tratamiento con bosutinib.
- **si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B.** Esto se debe a que Bosulif podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. Antes de iniciar el tratamiento, su médico

le realizará las pruebas de la hepatitis B. Si tiene esta infección, su médico le vigilará atentamente para detectar la presencia de signos o síntomas de la infección durante todo el tratamiento y varios meses después de dejar el tratamiento.

- **si tiene o ha tenido en el pasado problemas de páncreas.** Informe a su médico si presenta dolor o molestias abdominales. Si tiene dolor abdominal y sus análisis de sangre muestran niveles altos de lipasa, una enzima que ayuda a que el organismo descomponga la grasa de los alimentos, entonces su médico puede suspender el tratamiento y realizarle pruebas para descartar problemas de páncreas.
- **si tiene cualquiera de estos síntomas: erupciones cutáneas graves.** Informe a su médico si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios). Si desarrolla una reacción cutánea grave durante el tratamiento, su médico interrumpirá permanentemente el tratamiento.
- **si nota cualquiera de estos síntomas: dolor en el costado, sangre en la orina o disminución en la cantidad de orina.** Si su enfermedad es muy grave, puede que su cuerpo no sea capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que mueren. Esto se conoce como síndrome de lisis tumoral y puede producir insuficiencia renal y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la primera dosis de Bosulif. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudar a prevenirlo. Su médico le realizará un análisis de sangre para comprobar si tiene niveles altos de ácido úrico y le proporcionará tratamiento para corregir los niveles altos antes de iniciar el tratamiento del estudio.

Sol/Protección UV

Durante el tratamiento con bosutinib, usted puede ser más sensible al sol o a los rayos UV. Es importante que cubra las zonas corporales expuestas a la luz solar y que utilice protector solar con un alto factor de protección solar (FPS).

Pacientes de origen asiático

Si es usted de origen asiático, puede tener mayor riesgo de efectos adversos con Bosulif. Su médico controlará atentamente la posible aparición de efectos adversos graves, especialmente cuando se incrementa la dosis.

Niños y adolescentes

Bosulif no está recomendado para menores de 6 años de edad. Este medicamento no ha sido estudiado en niños ni menores de 1 año de edad.

Otros medicamentos y Bosulif

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, las vitaminas y las plantas medicinales. Algunos medicamentos pueden afectar a las concentraciones de Bosulif en su organismo. Debe informar a su médico si está utilizando medicamentos que contengan principios activos como los que se enumeran a continuación:

Los siguientes principios activos pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos con Bosulif:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina y ciprofloxacino, utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- nefazodona, utilizado para tratar la depresión.
- mibefradil, diltiazem y verapamilo, utilizados para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta.

- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir y darunavir, utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.
- boceprevir y telaprevir, utilizados para tratar la hepatitis C.
- aprepitant, utilizado para evitar y controlar las náuseas y los vómitos.
- imatinib, utilizado para tratar un tipo de leucemia.
- crizotinib, usado para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer no microcítico de pulmón.

Los siguientes principios activos pueden reducir la eficacia de Bosulif:

- rifampicina, utilizado para tratar la tuberculosis.
- fenitoína y carbamacepina, utilizados para tratar la epilepsia.
- bosentano, utilizado para reducir la tensión arterial alta en los pulmones (hipertensión pulmonar).
- nafcilina, un antibiótico que se utiliza para tratar infecciones bacterianas.
- hierba de San Juan (una planta medicinal que se obtiene sin receta), utilizada para tratar la depresión.
- efavirenz y etravirina, utilizados para tratar infecciones por VIH/SIDA.
- modafinilo, utilizado para tratar ciertos tipos de trastornos del sueño.

Debe evitar el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Bosulif. Si está utilizando alguno de ellos, informe a su médico. Es posible que su médico le cambie las dosis de dichos medicamentos, le cambie la dosis de Bosulif o le haga utilizar algún otro medicamento diferente.

Los siguientes principios activos pueden afectar a la frecuencia cardíaca:

- amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, utilizados para tratar los trastornos cardíacos.
- cloroquina y halofantrina, utilizados para tratar la malaria.
- claritromicina y moxifloxacino, que son antibióticos que se usan para tratar las infecciones bacterianas.
- haloperidol, utilizado para tratar los trastornos psicóticos como la esquizofrenia.
- domperidona, utilizado para tratar las náuseas y los vómitos, o para estimular la producción de leche materna.
- metadona, utilizado para tratar el dolor.

Esos medicamentos se deben tomar con precaución durante el tratamiento con Bosulif. Si está tomando alguno de ellos, informe a su médico.

Fármacos reductores de ácidos

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se deben tomar con precaución durante el tratamiento con Bosulif, ya que pueden reducir la eficacia de Bosulif. Su médico puede considerar el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBP y realizar la administración de Bosulif y de los antiácidos en momentos diferentes (es decir, tomar Bosulif por la mañana y los antiácidos por la noche), siempre que sea posible.

Es posible que los medicamentos citados en este prospecto no sean los únicos que podrían interaccionar con Bosulif; si no está seguro de si lo anterior se le aplica a usted o a su hijo, pregunte a su médico.

Toma de Bosulif con alimentos y bebidas

No tome Bosulif con pomelo ni con zumo de pomelo, ya que podría aumentar el riesgo de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Bosulif no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere claramente necesario, ya que Bosulif podría dañar al feto. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de empezar a tomar Bosulif.

A las mujeres que tomen Bosulif se las debe aconsejar que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. Los vómitos y la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Solicite información sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, si así lo desea, dado el riesgo de que el tratamiento con Bosulif produzca una reducción de la fertilidad.

Si está dando el pecho, informe a su médico. No dé el pecho durante el tratamiento con Bosulif, ya que podría dañar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareo, tiene visión borrosa o siente una fatiga inusual, no conduzca ni utilice máquinas hasta que esos efectos adversos hayan desaparecido.

Bosulif contiene sodio

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

3. Cómo tomar Bosulif

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Bosulif solo le será recetado por un médico que tenga experiencia con los medicamentos que se usan para tratar la leucemia.

Dosis y forma de administración

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día para pacientes con LMC recién diagnosticada. La dosis recomendada es de 500 mg una vez al día para pacientes cuyos medicamentos anteriores para tratar la LMC no hayan sido efectivos o no sean adecuados. En caso de que no sea capaz de tolerar la dosis recomendada o que no esté respondiendo correctamente al tratamiento con Bosulif, su médico puede ajustarle más la dosis.

Niños y adolescentes (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 300 mg/m² según superficie corporal una vez al día para pacientes pediátricos recién diagnosticados. La dosis recomendada es de 400 mg/m² según superficie corporal una vez al día para pacientes pediátricos resistentes o intolerantes.

En la siguiente tabla se proporcionan recomendaciones de dosis. Según sea apropiado, la dosis recomendada se puede obtener combinando diferentes presentaciones de comprimidos recubiertos con película y/o cápsulas duras (ver el prospecto de las cápsulas duras).

Dosis de bosutinib para pacientes pediátricos recién diagnosticados (RD) y para resistentes o intolerantes (R/I)

Superficie corporal	Dosis recomendada para RD	Dosis recomendada para R/I
0,55 a < 0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 a < 0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 a < 0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9 a < 1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* dosis inicial máxima (correspondiente a la dosis inicial máxima en la indicación para adultos)

En caso de que no sea capaz de tolerar la dosis recomendada o que no esté respondiendo correctamente al tratamiento con Bosulif, su médico puede ajustarle más la dosis. Tome el/los comprimido/s una vez al día, junto con alimentos. Trague el/los comprimido/s entero/s con un poco de agua. En el caso de pacientes que no puedan tragar los comprimidos, está disponible la presentación de cápsulas duras.

Si toma más Bosulif del que debe

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de Bosulif o una dosis más alta de la que necesita, acuda inmediatamente a un médico. Si es posible, muestre al médico el envase o este prospecto. Es posible que necesite atención médica.

Si olvidó tomar Bosulif

Si han pasado menos de 12 horas, tome la dosis recomendada. Si han pasado más de 12 horas, tome su siguiente dosis a la hora habitual, al día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Bosulif

No deje de tomar Bosulif a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento de la manera indicada por su médico o cree que ya no lo necesita, consulte inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Debe consultar de forma inmediata con su médico si sufre cualquier efecto adverso grave (ver también la sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”):

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de plaquetas (trombocitopenia), glóbulos rojos (anemia) o neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos) (neutropenia), que puede causar que tenga hemorragias anormales, fiebre o cardenales frecuentes sin haber tenido ninguna lesión (es posible que tenga un trastorno de la sangre o del sistema linfático) (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”).
- líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del recuento de glóbulos blancos (leucopenia).
- sangrado del estómago o el intestino (hemorragia gastrointestinal) que puede incluir sangre en el vómito, las heces o la orina, o heces negras (“alquitranadas”) (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”).
- dolor en el pecho.
- lesiones tóxicas en el hígado (hepatotoxicidad), función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático (función hepática anormal) que puede ir acompañado de picor, ojos y piel amarillos, orina oscura y dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago o fiebre (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”).
- el corazón no bombea la sangre como debería (insuficiencia cardíaca).
- disminución del flujo sanguíneo hacia el corazón (isquemia cardíaca).
- infección pulmonar (neumonía).

- alteración del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT del electrocardiograma) que predispone al desmayo, el mareo y a las palpitaciones.
- aumento de la presión arterial (hipertensión).
- nivel elevado de potasio en sangre (hiperpotasemia).
- insuficiencia renal aguda, fallo renal, deterioro renal.
- líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- reacción alérgica (hipersensibilidad al medicamento).
- presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar).
- inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- fiebre asociada a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- daño en el hígado (lesión hepática).
- reacción alérgica con peligro de muerte (shock anafiláctico).
- acumulación anormal de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- erupción cutánea (erupción medicamentosa).
- descamación, erupción escamosa (erupción exfoliativa).
- inflamación del recubrimiento del corazón o pericardio (pericarditis).
- disminución importante en el número de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos, granulocitopenia).
- trastorno grave de la piel (eritema multiforme).
- náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, enturbiamiento de la orina y cansancio relacionado con resultados anómalos en las pruebas analíticas (elevación de potasio, ácido úrico y fósforo en la sangre y disminución de calcio en la sangre) que pueden producir cambios en la función renal e insuficiencia renal aguda (síndrome de lisis tumoral [SLT]).
- insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- trastorno grave de la piel (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que puede incluir erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y ampollas y/u otras lesiones que comienzan a aparecer en las mucosas (p. ej., boca y labios) debido a una reacción alérgica.
- enfermedad pulmonar intersticial (trastornos que causan cicatrices en los pulmones): los signos incluyen tos, dificultad para respirar y respiración dolorosa.
- recurrencia (reactivación) de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Otros efectos adversos que pueden aparecer con Bosulif son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- diarrea, vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal), náuseas.
- fiebre (pirexia), hinchazón de las manos, pies o cara (edema), fatiga, debilidad.
- infección del aparato respiratorio.
- nasofaringitis.
- alteración de las pruebas de función sanguínea por si Bosulif está afectando al hígado (alanina aminotransferasa [ALT] elevada, aspartato aminotransferasa [AST] elevada) y/o al páncreas (lipasa elevada), riñones (creatinina en sangre elevada).
- disminución del apetito.
- dolor articular (artralgia), dolor de espalda.
- dolor de cabeza.
- erupción cutánea, con picor en la piel y/o generalizada (erupción).
- tos.
- dificultad para respirar (disnea).
- sensación de inestabilidad (mareo).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- irritación del estómago (gastritis).
- dolor.
- gripe, bronquitis.
- alteraciones en los análisis de sangre para determinar si Bosulif está afectando al corazón (creatina-fosfoquinasa en sangre elevada), al hígado (bilirrubina en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa [GGT] elevada) y/o al páncreas (amilasa elevada).
- disminución de fósforo en la sangre (hipofosfatemia), pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- dolor muscular (mialgia).
- alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- pitido en los oídos (acúfenos).
- habones (urticaria), acné.
- sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz (reacción de fotosensibilidad).
- picor (prurito).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bosulif

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la lámina de aluminio del blíster y en el envase después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- No utilice este medicamento si observa que el envase está deteriorado o que presenta signos de haber sido alterado.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bosulif

- El principio activo es bosutinib. Bosulif comprimidos recubiertos con película se presenta en diversas dosis.
Bosulif 100 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).
Bosulif 400 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de bosutinib (como monohidrato).
Bosulif 500 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de bosutinib (como monohidrato).
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468), poloxámeros 188, povidona (E1201) y estearato de magnesio (E470b). El recubrimiento del comprimido contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172, en Bosulif 100 mg y 400 mg) u óxido de hierro rojo (E172, en Bosulif 400 mg y 500 mg (ver sección 2 “Bosulif contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película son de color amarillo y con forma ovalada biconvexa, marcados con la leyenda “Pfizer” en una cara y con “100” en la otra.

Bosulif 100 mg se comercializa en blísteres que contienen 14 o 15 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 28, 30 o 112 comprimidos recubiertos con película.

Bosulif 400 mg comprimidos recubiertos con película son de color naranja y con forma ovalada biconvexa, marcados con la leyenda “Pfizer” en una cara y con “400” en la otra.

Bosulif 400 mg se comercializa en blísteres que contienen 14 o 15 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 28 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película son de color rojo y con forma ovalada biconvexa, marcados con la leyenda “Pfizer” en una cara y con “500” en la otra.

Bosulif 500 mg se comercializa en blísteres que contienen 14 o 15 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 28 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België / Belgique / Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel:+48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Bosulif 50 mg cápsulas duras **Bosulif 100 mg cápsulas duras** bosutinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted y su cuidador.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Bosulif y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif
3. Cómo tomar Bosulif
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bosulif
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Bosulif y para qué se utiliza

Bosulif contiene el principio activo bosutinib. Bosulif se utiliza para tratar a pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad que padezcan un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph-positiva) en fase crónica (FC) recién diagnosticada o para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no sean adecuados. También se utiliza para tratar a pacientes adultos con LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) para quienes los medicamentos anteriores para tratar la LMC no han sido efectivos o no son adecuados.

En pacientes con LMC Ph-positiva, un cambio en el ADN (material genético) desencadena una señal que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos. Bosulif bloquea esta señal y, por tanto, detiene la producción de dichas células.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa Bosulif o del motivo por el que se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif

No tome Bosulif

- si es alérgico a bosutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su médico le ha dicho que tiene el hígado deteriorado y que no funciona normalmente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Bosulif:

- **si sufre, o ha sufrido en el pasado, problemas de hígado.** Informe a su médico si tiene antecedentes de problemas de hígado, incluido cualquier tipo de hepatitis (infección o inflamación del hígado), o antecedentes de cualquiera de los signos y síntomas de problemas de hígado (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), ya que Bosulif puede afectar al funcionamiento del hígado. Su médico debería realizarle análisis de sangre para comprobar su

función hepática antes de iniciar el tratamiento con Bosulif y durante los 3 primeros meses de tratamiento con Bosulif, o según indicación clínica.

- **si tiene diarrea y vómitos.** Informe a su médico si presenta alguno de los signos y síntomas de problemas de estómago o intestinales (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Su médico puede proporcionarle un antidiarreico o un antiemético y/o líquidos para reducir los síntomas. Su médico también puede interrumpir temporalmente, reducir la dosis o interrumpir permanentemente el tratamiento con Bosulif (ver sección 3 “Cómo tomar Bosulif”). Consulte a su médico si el uso del tratamiento para las náuseas o los vómitos junto con Bosulif puede dar lugar a un mayor riesgo de arritmias cardíacas.
- **si sufre problemas hemorrágicos.** Informe a su médico si presenta alguno de los signos y síntomas de problemas de la sangre (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), ya que Bosulif reduce la capacidad de la sangre para detener una hemorragia. Durante el primer mes, su médico debe realizarle hemogramas completos semanalmente y después mensualmente. Su médico también puede interrumpir temporalmente, reducir la dosis o interrumpir permanentemente el tratamiento con Bosulif (ver sección 3 “Cómo tomar Bosulif”).
- **si sufre una infección.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como fiebre, problemas con la orina como sensación de quemazón al orinar, tos de nueva aparición o dolor de garganta de nueva aparición, ya que Bosulif reduce la capacidad de la sangre de combatir infecciones.
- **si tiene retención de líquidos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de retención de líquidos durante el tratamiento con Bosulif, tales como hinchazón de los tobillos, pies o piernas; dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos (todos ellos pueden ser signos de retención de líquidos en los pulmones o en el pecho). Su médico controlará la retención de líquidos y tratará sus síntomas.
- **si sufre problemas cardíacos.** Informe a su médico si tiene alguna alteración cardíaca, tales como insuficiencia cardíaca y una disminución del flujo sanguíneo hacia el corazón que puede provocar un ataque al corazón. Busque ayuda médica inmediatamente si presenta dificultad para respirar, aumenta de peso, nota dolor en el pecho o padece hinchazón de las manos, los tobillos o los pies.
- **si le han dicho que tiene un ritmo cardíaco anormal.** Informe a su médico si tiene arritmias o una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT". Estos problemas son siempre importantes, pero aún más si sufre diarrea frecuente o prolongada como se ha indicado anteriormente. Si se desmaya (pierde el conocimiento) o experimenta latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con Bosulif, informe inmediatamente a su médico, ya que pueden ser signos de una enfermedad cardíaca grave (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”). Su médico le realizará un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento. También le hará un análisis de sangre antes y durante el tratamiento, y si comprueba que tiene niveles bajos de potasio o de magnesio, le administrará un tratamiento para corregir los niveles bajos en sangre.
- **si le han dicho que tiene problemas en los riñones.** Informe a su médico si orina con más frecuencia y produce mayores cantidades de orina con una coloración clara, o si orina con menos frecuencia y produce menores cantidades de orina de color oscuro. Informe también a su médico si pierde peso o si padece hinchazón de los pies, los tobillos, las piernas, las manos o la cara. Su médico comprobará cómo funcionan sus riñones antes del tratamiento y vigilará atentamente su funcionamiento durante el tratamiento con bosutinib.
- **si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B.** Esto se debe a que Bosulif podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. Antes de iniciar el tratamiento, su médico le realizará las pruebas de la hepatitis B. Si tiene esta infección, su médico le vigilará

atentamente para detectar la presencia de signos o síntomas de la infección durante todo el tratamiento y varios meses después de dejar el tratamiento.

- **si tiene o ha tenido en el pasado problemas de páncreas.** Informe a su médico si presenta dolor o molestias abdominales. Si tiene dolor abdominal y sus análisis de sangre muestran niveles altos de lipasa, una enzima que ayuda a que el organismo descomponga la grasa de los alimentos, entonces su médico puede suspender el tratamiento y realizarle pruebas para descartar problemas de páncreas.
- **si tiene cualquiera de estos síntomas: erupciones cutáneas graves.** Informe a su médico si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios). Si desarrolla una reacción cutánea grave durante el tratamiento, su médico interrumpirá permanentemente el tratamiento.
- **si nota cualquiera de estos síntomas: dolor en el costado, sangre en la orina o disminución en la cantidad de orina.** Si su enfermedad es muy grave, puede que su cuerpo no sea capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que mueren. Esto se conoce como síndrome de lisis tumoral y puede producir insuficiencia renal y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la primera dosis de Bosulif. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudar a prevenirlo. Su médico le realizará un análisis de sangre para comprobar si tiene niveles altos de ácido úrico y le proporcionará tratamiento para corregir los niveles altos antes de iniciar el tratamiento del estudio.

Sol/Protección UV

Durante el tratamiento con bosutinib, usted puede ser más sensible al sol o a los rayos UV. Es importante que cubra las zonas corporales expuestas a la luz solar y que utilice protector solar con un alto factor de protección solar (FPS).

Pacientes de origen asiático

Si es usted de origen asiático, puede tener mayor riesgo de efectos adversos con Bosulif. Su médico controlará atentamente la posible aparición de efectos adversos graves, especialmente cuando se incrementa la dosis.

Niños y adolescentes

Bosulif no está recomendado para menores de 6 años de edad. Este medicamento no ha sido estudiado en niños menores de 1 año de edad.

Otros medicamentos y Bosulif

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, las vitaminas y las plantas medicinales. Algunos medicamentos pueden afectar a las concentraciones de Bosulif en su organismo. Debe informar a su médico si está utilizando medicamentos que contengan principios activos como los que se enumeran a continuación:

Los siguientes principios activos pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos con Bosulif:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina y ciprofloxacino, utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- nefazodona, utilizado para tratar la depresión.
- mibefradil, diltiazem y verapamilo, utilizados para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta.

- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir y darunavir, utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.
- boceprevir y telaprevir, utilizados para tratar la hepatitis C.
- aprepitant, utilizado para evitar y controlar las náuseas y los vómitos.
- imatinib, utilizado para tratar un tipo de leucemia.
- crizotinib, usado para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer no microcítico de pulmón.

Los siguientes principios activos pueden reducir la eficacia de Bosulif:

- rifampicina, utilizado para tratar la tuberculosis.
- fenitoína y carbamacepina, utilizados para tratar la epilepsia.
- bosentano, utilizado para reducir la tensión arterial alta en los pulmones (hipertensión pulmonar).
- nafcilina, un antibiótico que se utiliza para tratar infecciones bacterianas.
- hierba de San Juan (una planta medicinal que se obtiene sin receta), utilizada para tratar la depresión.
- efavirenz y etravirina, utilizados para tratar infecciones por VIH/SIDA.
- modafinilo, utilizado para tratar ciertos tipos de trastornos del sueño.

Debe evitar el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Bosulif. Si está utilizando alguno de ellos, informe a su médico. Es posible que su médico le cambie las dosis de dichos medicamentos, le cambie la dosis de Bosulif o le haga utilizar algún otro medicamento diferente.

Los siguientes principios activos pueden afectar a la frecuencia cardíaca:

- amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, utilizados para tratar los trastornos cardíacos.
- cloroquina y halofantrina, utilizados para tratar la malaria.
- claritromicina y moxifloxacino, que son antibióticos que se usan para tratar las infecciones bacterianas.
- haloperidol, utilizado para tratar los trastornos psicóticos como la esquizofrenia.
- domperidona, utilizado para tratar las náuseas y los vómitos, o para estimular la producción de leche materna.
- metadona, utilizado para tratar el dolor.

Esos medicamentos se deben tomar con precaución durante el tratamiento con Bosulif. Si está tomando alguno de ellos, informe a su médico.

Fármacos reductores de ácidos

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se deben tomar con precaución durante el tratamiento con Bosulif, ya que pueden reducir la eficacia de Bosulif. Su médico puede considerar el uso de antiácidos de acción corta como alternativa a los IBP y realizar la administración de Bosulif y de los antiácidos en momentos diferentes (es decir, tomar Bosulif por la mañana y los antiácidos por la noche), siempre que sea posible.

Es posible que los medicamentos citados en este prospecto no sean los únicos que podrían interaccionar con Bosulif; si no está seguro de si lo anterior se le aplica a usted o a su hijo, pregunte a su médico.

Toma de Bosulif con alimentos y bebidas

No tome Bosulif con pomelo ni con zumo de pomelo, ya que podría aumentar el riesgo de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Bosulif no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere claramente necesario, ya que Bosulif podría dañar al feto. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico antes de empezar a tomar Bosulif.

A las mujeres que tomen Bosulif se les debe aconsejar que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. Los vómitos y la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Solicite información sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, si así lo desea, dado el riesgo de que el tratamiento con Bosulif produzca una reducción de la fertilidad.

Si está dando el pecho, informe a su médico. No dé el pecho durante el tratamiento con Bosulif, ya que podría dañar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareo, tiene visión borrosa o siente una fatiga inusual, no conduzca ni utilice máquinas hasta que esos efectos adversos hayan desaparecido.

Bosulif contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura de 50 mg o 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Bosulif

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Bosulif solo le será recetado por un médico que tenga experiencia con los medicamentos que se usan para tratar la leucemia.

Dosis y forma de administración

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día para pacientes con LMC recién diagnosticada. La dosis recomendada es de 500 mg una vez al día para pacientes cuyos medicamentos anteriores para tratar la LMC no hayan sido efectivos o no sean adecuados. En caso de que no sea capaz de tolerar la dosis recomendada o que no esté respondiendo correctamente al tratamiento con Bosulif, su médico puede ajustarle más la dosis.

Niños y adolescentes (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 300 mg/m² según superficie corporal una vez al día para pacientes pediátricos recién diagnosticados. La dosis recomendada es de 400 mg/m² según superficie corporal una vez al día para pacientes pediátricos resistentes o intolerantes.

En la siguiente tabla se proporcionan recomendaciones de dosis. Según sea apropiado, la dosis recomendada se puede obtener combinando diferentes presentaciones de comprimidos recubiertos con película y/o cápsulas duras (ver el prospecto de los comprimidos recubiertos con película).

Dosis de bosutinib para pacientes pediátricos recién diagnosticados (RD) y para resistentes o intolerantes (R/I)

Superficie corporal	Dosis recomendada para RD	Dosis recomendada para R/I
0,55 a < 0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 a < 0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 a < 0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9 a < 1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* dosis inicial máxima (correspondiente a la dosis inicial máxima en la indicación para adultos)

En caso de que no sea capaz de tolerar la dosis recomendada o que no esté respondiendo correctamente al tratamiento con Bosulif, su médico puede ajustarle más la dosis.

Tome la/s cápsula/s una vez al día junto con alimentos. La cápsula dura se debe tragar entera.

Instrucciones de preparación de la dosis para pacientes que no puedan tragar

En el caso de pacientes que no puedan tragar las cápsulas enteras, se pueden abrir y mezclar su contenido con compota de manzana o yogur. La mezcla del contenido de la cápsula dura con compota de manzana o yogur no se puede considerar un sustituto de una comida apropiada; la dosis se debe tomar con alimentos para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal.

Retire del envase el número de cápsulas duras necesarias para preparar la dosis según las indicaciones y vierta la cantidad de compota de manzana o yogur que se indica en la tabla siguiente a temperatura ambiente en un recipiente limpio. Abra con cuidado cada cápsula dura, añada el contenido completo de la cápsula dura a la compota de manzana o yogur y, a continuación, mezcle la dosis completa en la compota de manzana o yogur. Debe consumir inmediatamente la mezcla en su totalidad, sin masticarla. No conserve la mezcla para su uso posterior. Si no se ingiere toda la preparación, no tome una dosis adicional. Espere hasta el día siguiente para reanudar la administración. Para facilitar la administración, en la tabla siguiente se proporciona el volumen recomendado de compota de manzana o yogur.

Dosis de Bosulif utilizando cápsulas duras y volúmenes de alimento blando

Dosis	Volumen de compota de manzana o yogur
200 mg	20 ml (4 cucharaditas)
250 mg	25 ml (5 cucharaditas)
300 mg	30 ml (6 cucharaditas)
350 mg	30 ml (6 cucharaditas)
400 mg	35 ml (7 cucharaditas)
500 mg	45 ml (9 cucharaditas)

Si toma más Bosulif del que debe

Si toma accidentalmente demasiadas cápsulas de Bosulif o una dosis más alta de la que necesita, acuda inmediatamente a un médico. Si es posible, muestre al médico el envase o este prospecto. Es posible que necesite atención médica.

Si olvidó tomar Bosulif

Si han pasado menos de 12 horas, tome la dosis recomendada. Si han pasado más de 12 horas, tome su siguiente dosis a la hora habitual, al día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Bosulif

No deje de tomar Bosulif a menos que se lo indique su médico. Si no puede tomar el medicamento de la manera indicada por su médico o cree que ya no lo necesita, consulte inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Debe consultar de forma inmediata con su médico si sufre cualquier efecto adverso grave (ver también la sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”):

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de plaquetas (trombocitopenia), glóbulos rojos (anemia) o neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos) (neutropenia), que puede causar que tenga hemorragias anormales, fiebre o cardenales frecuentes sin haber tenido ninguna lesión (es posible que tenga un trastorno de la sangre o del sistema linfático) (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”).
- líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del recuento de glóbulos blancos (leucopenia).
- sangrado del estómago o el intestino (hemorragia gastrointestinal) que puede incluir sangre en el vómito, las heces o la orina, o heces negras (“alquitranadas”) (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”).
- dolor en el pecho.
- lesiones tóxicas en el hígado (hepatotoxicidad), función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático (función hepática anormal) que puede ir acompañado de picor, ojos y piel amarillos, orina oscura y dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago o fiebre (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif”).
- el corazón no bombea la sangre como debería (insuficiencia cardíaca).
- disminución del flujo sanguíneo hacia el corazón (isquemia cardíaca).
- infección pulmonar (neumonía).
- alteración del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT del electrocardiograma) que predispone al desmayo, el mareo y a las palpitaciones.
- aumento de la presión arterial (hipertensión).
- nivel elevado de potasio en sangre (hiperpotasemia).
- insuficiencia renal aguda, fallo renal, deterioro renal.
- líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).
- reacción alérgica (hipersensibilidad al medicamento).
- presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar).
- inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- fiebre asociada a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- daño en el hígado (lesión hepática).
- reacción alérgica con peligro de muerte (shock anafiláctico).
- acumulación anormal de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- erupción cutánea (erupción medicamentosa).
- descamación, erupción escamosa (erupción exfoliativa).
- inflamación del recubrimiento del corazón o pericardio (pericarditis).
- disminución importante en el número de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos, granulocitopenia).
- trastorno grave de la piel (eritema multiforme).
- náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, enturbiamiento de la orina y cansancio relacionado con resultados anómalos en las pruebas analíticas (elevación de potasio, ácido úrico y fósforo en la sangre y disminución de calcio en la sangre) que pueden producir cambios en la función renal e insuficiencia renal aguda (síndrome de lisis tumoral [SLT]).
- insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- trastorno grave de la piel (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) que puede incluir erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y ampollas y/u otras lesiones que comienzan a aparecer en las mucosas (p. ej., boca y labios) debido a una reacción alérgica.
- enfermedad pulmonar intersticial (trastornos que causan cicatrices en los pulmones): los signos incluyen tos, dificultad para respirar y respiración dolorosa.
- recurrencia (reactivación) de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Otros efectos adversos que pueden aparecer con Bosulif son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- diarrea, vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal), náuseas.
- fiebre (pirexia), hinchazón de las manos, pies o cara (edema), fatiga, debilidad.
- infección del aparato respiratorio.
- nasofaringitis.
- alteración de las pruebas de función sanguínea por si Bosulif está afectando al hígado (alanina aminotransferasa [ALT] elevada, aspartato aminotransferasa [AST] elevada) y/o al páncreas (lipasa elevada), riñones (creatinina en sangre elevada).
- disminución del apetito.
- dolor articular (artralgia), dolor de espalda.
- dolor de cabeza.
- erupción cutánea, con picor en la piel y/o generalizada (erupción).
- tos.
- dificultad para respirar (disnea).
- sensación de inestabilidad (mareo).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- irritación del estómago (gastritis).
- dolor.
- gripe, bronquitis.
- alteraciones en los análisis de sangre para determinar si Bosulif está afectando al corazón (creatina-fosfoquinasa en sangre elevada), al hígado (bilirrubina en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa [GGT] elevada) y/o al páncreas (amilasa elevada).
- disminución de fósforo en la sangre (hipofosfatemia), pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- dolor muscular (mialgia).
- alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- pitido en los oídos (acúfenos).
- habones (urticaria), acné.
- sensibilidad a los rayos UV procedentes del sol y de otras fuentes de luz (reacción de fotosensibilidad).
- picor (prurito).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bosulif

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el envase después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No utilice este medicamento si observa que el envase está deteriorado o que presenta signos de haber sido alterado.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bosulif

Cápsulas duras:

- El principio activo es bosutinib. Bosulif cápsulas duras se presenta en diversas dosis.
Bosulif 50 mg: cada cápsula dura contiene 50 mg de bosutinib (como monohidrato).
Bosulif 100 mg: cada cápsula dura contiene 100 mg de bosutinib (como monohidrato).
- Los demás componentes son: manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468), poloxámeros 188, povidona (E1201) y estearato de magnesio (E470b). La cubierta de las cápsulas duras contiene gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172). La tinta de impresión contiene goma laca (E904), propilenglicol (E1520), solución de amonio concentrada (E527), óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio (E525) (ver sección 2 “Bosulif contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Bosulif 50 mg cápsulas duras tienen cuerpo blanco/tapa naranja con “BOS 50” impreso en el cuerpo y “Pfizer” impreso en la tapa con tinta negra. Bosulif 50 mg cápsulas duras se comercializa en frascos que contienen 30 cápsulas duras.

Bosulif 100 mg cápsulas duras tienen cuerpo blanco/tapa roja amarronada con “BOS 100” impreso en el cuerpo y “Pfizer” impreso en la tapa con tinta negra. Bosulif 100 mg cápsulas duras se comercializa en frascos que contienen 150 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België / Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel:+48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.