

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Bosulif®**  
Bosutinib  
Tableta  
**100 mg; 400 mg; 500 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Bosulif®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Bosutinib

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Bosutinib</i>	<i>100 mg</i>	<i>400 mg</i>	<i>500 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Bosulif® (bosutinib) está indicado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC) crónica, acelerada o en fase blástica con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia previa con un inhibidor de tirosina quinasa (ITK).

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

Después de administrar una dosis única de bosutinib (500 mg), acompañada de alimentos, en pacientes sanos, la biodisponibilidad absoluta fue de 34%. La absorción fue relativamente lenta, con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada después de 6 horas. El valor medio (DE) de  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 90 (24) ng/mL y el ABC medio fue de 2060 (448) ng•h/mL después de una dosis única de bosutinib (400 mg) con alimentos; la DE media de la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 112 (29) ng/mL y la DE del área bajo la curva (ABC) media (DE) fue 2740 (790) ng•h/mL, después de una toma única de bosutinib (500 mg) con los alimentos en pacientes sanos, respectivamente. Bosutinib presenta aumentos proporcionales de dosis en el ABC y en la  $C_{m\acute{a}x}$ , sobre el intervalo de dosis de 200 mg a 800 mg. El consumo de alimentos aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de bosutinib 1.8 veces y el ABC 1.7 veces, en comparación con el estado de ayuno. El valor medio (DE) de  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 146 (20) ng/mL y el  $ABC_{tau}$  medio (DE) fue de 2720 (442) ng•h/mL después de 15 dosis diarias de tabletas de bosutinib (400 mg) con alimentos; el valor medio (DE) de la  $C_{m\acute{a}x}$  fue 200 (12) ng/mL y la media (DE) del  $ABC_{tau}$  fue 3650 (425) ng•h/mL, tras administrar diariamente por 15 días bosutinib (500 mg) en tabletas vía oral acompañadas con alimentos, en pacientes con LMC.

Bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. El lansoprazol disminuye la exposición a bosutinib (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Distribución

Tras la administración de una dosis única intravenosa (IV) de bosutinib (120 mg), a pacientes sanos, bosutinib presentó un volumen de distribución medio (DE) de 2441 (796) L, lo que sugiere que bosutinib se distribuye extensamente por el tejido extravascular. Bosutinib se une fuertemente a las proteínas del plasma humano *in vitro* (94%) y *ex vivo* en pacientes sanos (96%) y la unión no era dependiente de la concentración.

### Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que bosutinib (compuesto original) experimenta predominantemente metabolismo hepático en humanos. Después de la administración de dosis únicas o múltiples de bosutinib (400 mg o 500 mg) a humanos, los metabolitos circulantes principales parecieron ser bosutinib oxideclorado (M2) y *N*-desmetilado (M5), con bosutinib *N*-óxido (M6) como un metabolito circulante menor. La exposición sistémica del metabolito *N*-desmetilado fue de un 25% del compuesto original, mientras que la de metabolito oxideclorado fue de un 19% del compuesto original. Los 3 metabolitos exhibieron una actividad que era  $\leq 5\%$  que aquella de bosutinib, en un ensayo de proliferación independiente del anclaje al fibroblasto transformado por Src. En las heces, bosutinib y bosutinib *N*-desmetil eran los componentes principales relacionados con el medicamento. Los estudios *in vitro* con microsomas del hígado humano indicaron que la isoenzima del citocromo 450 (CYP) principal involucrada en el metabolismo de bosutinib es el CYP3A4. No se observó metabolismo de bosutinib con las CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, o 3A5. Las enzimas monooxigenasas que contienen flavina (FMO1, FMO3 y FMO5) son capaces de metabolizar bosutinib a su metabolito *N*-óxido.

### Eliminación

En 14 pacientes sanos a los que se les administró una dosis intravenosa (IV) única (120 mg) de bosutinib, la vida media de eliminación de fase terminal ( $t_{1/2}$ ) media (DE) fue de 35.5 (8.5) horas y la depuración (Cl) media (DE) fue de 63.6 (14.1) L/h. En 6 pacientes varones sanos a los que se les administró una dosis oral única de bosutinib radiomarcado con [ $^{14}\text{C}$ ], un promedio de 94.6% de la radioactividad administrada se recuperó en 9 días; las heces (91.3% de la dosis) eran la vía principal de excreción, y un 3.29% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción fue rápida y se recuperó un 75% de la dosis dentro de 96 horas. La excreción de bosutinib sin cambios en la orina fue baja, aproximadamente un 1% de la dosis administrada, en pacientes sanos.

## **Poblaciones Especiales**

### *Insuficiencia hepática*

En un estudio de dosis oral única, bosutinib (200 mg) administrado con alimentos, se evaluó en una cohorte de 18 pacientes con insuficiencia hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) sin diagnóstico de LMC y de 9 pacientes sanos pareados. La  $C_{\text{máx}}$  de bosutinib en el plasma aumentó 2.4 veces, 2 veces y 1.5-veces, respectivamente, en los pacientes con clasificación de Child-Pugh A, B y C, respectivamente; y el ABC de bosutinib en el plasma aumentó 2.3 veces, 2 veces y 1.9 veces, respectivamente. El  $t_{1/2}$  de bosutinib aumentó en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con los pacientes sanos.

### *Insuficiencia renal*

En un ensayo específico en pacientes con insuficiencia renal, se administró una dosis única de bosutinib de 200 mg, acompañada de alimentos, a 26 pacientes sin LMC con insuficiencia renal leve, moderada o grave y a 8 voluntarios sanos pareados. La insuficiencia renal se basó en la depuración de creatinina ( $CL_{\text{Cr}}$ ) (calculada por la fórmula Cockcroft-Gault) de  $<30$  mL/min

(insuficiencia renal grave),  $30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} \leq 50$  mL/min (insuficiencia renal moderada) o  $50 < \text{CL}_{\text{Cr}} \leq 80$  mL/min (insuficiencia renal leve). Los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave presentaron un aumento en el ABC, por sobre voluntarios sanos, de 35% y 60%, respectivamente. La exposición al bosutinib no se cambió en pacientes con insuficiencia renal leve. La vida media de bosutinib en pacientes con insuficiencia renal fue similar a su vida media en pacientes sanos.

### **Propiedades farmacodinámicas**

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

En los estudios *in vitro*, bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de las líneas celulares de LMC establecidas, las líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda Ph+ y las células de LMC primitivas primarias derivadas de los pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de BCR-ABL resistentes al imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento con bosutinib redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos, e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes al imatinib. Bosutinib también inhibe los receptores de tirosina 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 tirosina cinasa no receptora Csk, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 proteínas cinasas dependientes de la calmodulina.

### Prolongación del QT

Se evaluó el efecto de la administración de bosutinib de 500 mg sobre el intervalo QT corregido (QTc) en un estudio de asignación aleatoria, de dosis única, doble ciego (con respecto al bosutinib), cruzado, controlado por placebo y abierto controlado por moxifloxacina, realizado en 60 pacientes sanos.

Los datos a partir de este estudio indican que bosutinib no prolonga el intervalo QT en pacientes sanos en la dosis recomendada de 500 mg diaria, acompañada de alimentos y bajo condiciones que dan origen a concentraciones plasmáticas supra-terapéuticas. Después de la administración de una dosis oral única de bosutinib de 500 mg (dosis clínica) y de bosutinib de 500 mg con ketoconazol de 400 mg (para alcanzar las concentraciones supra-terapéuticas de bosutinib) a pacientes sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) de 95% unilateral, alrededor de la media del cambio en el QTc, fue menor a 10 mseg en todos los puntos temporales posteriores a la dosis. La media máxima de cambio del QTc (IC de 95% unilateral) (ajustado a la medición basal y control), fue de 2.56 (0.54, 4.57) mseg para el grupo con bosutinib y de 4.48 (2.14, 6.82) mseg para el grupo con bosutinib más ketoconazol. No hubo una prolongación en el intervalo QT > 450 mseg o un aumento a partir del valor basal para el QTc > 30 mseg, ni en el grupo con bosutinib ni en el grupo con bosutinib más ketoconazol.

### Estudios clínicos

#### *LMC Ph+ en fase crónica (FC) recientemente diagnosticada*

#### Estudio de Bosutinib 400 mg

Se llevó a cabo un estudio de superioridad, multicéntrico, de dos grupos, de fase 3, 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 con intención de tratar [ITT por sus siglas en inglés], incluidos 487 pacientes con LMC Ph+ que albergan transcripciones basales de b2a2 y/o b3a2, y copias basales de BCR-ABL > 0 (población de análisis por intención de tratar modificada [ITTm, por sus siglas en inglés]). La población ITTm excluyó a 12 pacientes con Ph – (negativo) (es decir, 0 de  $\geq 10$ -99 metafases al inicio; 6 en cada grupo de tratamiento), 8 pacientes con transcripciones atípicas (3 tratados con bosutinib y 5 tratados con imatinib), y 31 pacientes con estado de Ph desconocido (13 tratados con bosutinib y 18 tratados con imatinib, incluidos 2 pacientes tratados con imatinib que también figuran como transcripciones atípicas).

El objetivo primario fue comparar la proporción de pacientes que demostraron cumplir el desenlace primario de respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses (48 semanas) en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con la del grupo de tratamiento de imatinib en la población por ITTm. La RMM se definió como una proporción BCR-ABL  $\leq 0.1\%$  según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica  $\geq 3$  respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000 transcripciones ABL según lo evaluado por el laboratorio central. Los desenlaces secundarios de eficacia incluyeron la RMM a los 18 meses, duración de la RMM, la respuesta citogenética completa (RCyC) a los 12 meses, la duración de la RCyC, la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG). La respuesta citogénica completa se definió como la ausencia de metafases Ph+ en el análisis de bandas  $\geq 20$  metafases derivadas del aspirado de médula ósea o RMM si no se disponía de una evaluación citogénica adecuada. Los valores-p para los desenlaces distintos a la RMM a los 12 meses y la RCyC a los 12 meses no se han ajustado para comparación múltiple.

Las características basales para la población por ITT estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a la edad (la mediana de edad fue 53 años para el grupo de bosutinib y de 53 años para el grupo de imatinib con el 19.8% y 17.9% de los pacientes de 65 años o más respectivamente); género (41.8% y 42.2% de mujeres, respectivamente); y raza (78.4% y 76.5% de raza caucásica, 12.3% y 12.7% de raza asiática, 3.7% y 3.7% de raza negra o afroamericana y 5.2% y 6.7% de otras razas, respectivamente). Las características basales fueron similares en la población por ITTm.

Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento, el 78.0% de los pacientes tratados con bosutinib (N=268) y el 73.2% de los pacientes tratados con imatinib (N=265) seguían recibiendo tratamiento de primera línea.

Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento, las discontinuaciones debido a la progresión de la enfermedad a LMC en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) para los pacientes tratados con bosutinib fueron del 0.7% en comparación con el 1.5% de pacientes tratados con imatinib. Cinco pacientes con busitinib y siete pacientes con imatinib presentaron transformaciones a LMC en FA o FB durante el tratamiento. Las interrupciones debido a una respuesta subóptima o al fracaso del tratamiento según lo evaluado por el investigador ocurrieron en el 1.9% de los pacientes en el grupo tratado con bosutinib en comparación con el 6.0% de los pacientes en el grupo tratado con imatinib. Un paciente con bosutinib y 7 pacientes con imatinib murieron mientras estaban en el estudio. No hubo muertes durante el tratamiento (hasta 28 días después de la última dosis del fármaco en estudio) o relacionadas con el tratamiento en el grupo de bosutinib y hubo 4 muertes por tratamiento, incluyendo 1 muerte por sepsis relacionada con el tratamiento, en el grupo de imatinib.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1. Resumen de la RMM a los 12 meses y la RCyC a los 12 meses, por grupo de tratamiento en la población por ITTm**

Respuesta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Valor-p unilateral
<b>Respuesta molecular mayor a los 12 meses (n, %)</b> MMR (IC del 95%)	116 (47.2) (40.9, 53.4)	89 (36.9) (30.8, 43.0)	0.0100*
<b>Respuesta citogénica completa a los 12 meses (n, %)</b> CCyR (IC del 95%)	190 (77.2) (72.0, 82.5)	160 (66.4) (60.4, 72.4)	0.0037*

Abreviaturas: BCR-ABL=breakpoint cluster región-Abelson; IC= intervalo de confianza; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; RCyC=respuesta citogénica completa; ITT=intención de tratar modificada; RMM=respuesta molecular mayor; N/n=número de pacientes; Ph+=cromosoma Filadelfia positivo. \*Comparación estadísticamente significativa al nivel de significancia preespecificado en el procedimiento de prueba de control de acceso; basado en la prueba CMH estratificada por región geográfica y puntuación de Sokal en la aleatorización. Fuente: AV001 CSR Tabla 14.2.2.1.1.1 (RMM); Tabla 14.2.2.2.1.1 (RCyC); Tabla 14.2.1.1 (IC 95%). Nota: RMM se definió como una proporción BCR-ABL  $\leq 0.1\%$  según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica  $\geq 3$  respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000 transcripciones ABL según lo evaluado por el laboratorio central. La respuesta citogénica completa se definió como la ausencia de metafases Ph+ en el análisis de bandas cromosómicas de  $\geq 20$  metafases derivadas del aspirado de médula ósea o MMR si una evaluación citogenética adecuada no estaba disponible.

La tasa de RMM en el mes 12 para todos los sujetos aleatorizados (población ITT) fue consistente con la población ITTm (46.6% [IC 95%: 40.7%, 52.6%] en el grupo de bosutinib y 36.2% [IC 95%: 30.4%, 41.9 %] en el grupo de imatinib, valor p unilateral = 0.0063).

En el mes 12, la tasa de RM<sup>4</sup> (definida como  $\leq 0.01\%$  BCR-ABL (que corresponde a una reducción logarítmica  $\geq 4$  respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 9800 transcripciones ABL) fue mayor en el grupo de tratamiento de bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población ITTm (20.7% [IC 95%: 15.7%, 25.8%] versus 12.0% [IC 95%: 7.9%, 16.1%], respectivamente, valor p unilateral = 0.0052) y en la población ITT (20.5% [IC 95%: 15.7%, 25.4%] versus 11.6% [IC 95%: 7.7%, 15.4%], respectivamente, valor p unilateral = 0.0025).

A los 3, 6 y 9 meses de iniciado el tratamiento, 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 2). La proporción de pacientes con RMM en el mes 6 fue alta para el grupo de tratamiento con bosutinib con un número aproximadamente 2 veces mayor de pacientes con RMM en comparación con los pacientes tratados con imatinib; en el mes 9, se observó una diferencia similar en RMM con una alta proporción de sujetos con RMM del grupo de bosutinib. Esta tendencia fue consistente con los resultados de RMM en el mes 12.

**Tabla 2. Comparación de la RMM en los meses 3, 6 y 9 por tratamiento en la población ITTm**

Tiempo	Número (%) de sujetos con RMM		Valor-p unilateral <sup>a</sup>
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mes 3 (IC del 95%)	10 (4.1) (1.6, 6.5)	4 (1.7) (0.0, 3.3)	0.0578
Mes 6 (IC del 95%)	86 (35.0) (29.0, 40.9)	44 (18.3) (13.4, 23.1)	<0.0001
Mes 9 (IC del 95%)	104 (42.3) (36.1, 48.4)	71 (29.5) (23.7, 35.2)	0.0015

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

<sup>a</sup> Valor-p basado en la prueba CMH estratificada por región geográfica y la puntuación de Sokal en la aleatorización.

Nota: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. RMM se definió como una proporción BCR-ABL  $\leq 0.1\%$  según la escala internacional (que corresponde a una reducción logarítmica  $\geq 3$  respecto al valor basal estándar) con un mínimo de 3000 transcripciones ABL según lo evaluado por el laboratorio central.

La tasa de RMM en el Mes 3 (3.7% [IC 95%: 1.5%, 6.0%] versus 1.5% [IC 95%: 0.0%, 2.9%], valor-p unilateral= 0.0530), en el Mes 6 (35.4% [IC 95%: 29.7%, 41.2%] versus 17.2% [IC 95%: 12.6%, 21.7%], valor p unilateral <0.0001), y en el Mes 9 (42.2% [IC 95%: 36.3%, 48.1%] ] versus 28.7% [IC 95%: 23.3%, 34.1%], valor de p unilateral = 0.0005) para el grupo de tratamiento con bosutinib en comparación con el grupo de tratamiento con imatinib fue similar en la población con ITT.

La incidencia acumulada de la RMM ajustando por el riesgo competitivo de interrupción del tratamiento sin RMM fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (45.1% [IC 95%: 38.8%, 51.2%] versus 33.7% [IC 95% : 27.8%, 39.6%] en la semana 48; cociente de riesgos [CR] de un modelo estratificado de riesgos subdistribucionales proporcionales: 1.35 [IC 95%: 1.07, 1.70], valor p unilateral = 0.0086) y en la población ITT (45.7 % [IC 95%: 39.6%, 51.6%] versus 33.6% [IC 95%: 27.9%, 39.3%] en la semana 48; CR: 1.38 [IC 95%: 1.10, 1.73], valor p unilateral = 0.0037) . La mediana del tiempo hasta la RMM para los respondedores de 24.7 semanas versus 36.3 semanas para el tratamiento con bosutinib y los grupos de tratamiento con imatinib, respectivamente, en las poblaciones ITTm e ITT.

La incidencia acumulada de la RCyC ajustada por riesgo competente de interrupción de tratamiento sin RCyC fue mayor en el grupo de tratamiento con bosutinib comparado con el grupo de tratamiento con imatinib en la población por ITTm (79.1% [IC 95%: 73.4%, 83.7%] versus 67.3% [95% IC: 60.9%, 72.8%] en la semana 48; CR: 1.38, [IC 95%: 1.13, 1.68]; valor p unilateral = 0.0003). La mediana del tiempo para RCyC (solo en respondedores) fue de 23.9 semanas en el grupo de bosutinib comparado con 24.3 semanas en el grupo de imatinib.

Las estimaciones de Kaplan-Meier para la SG a 1 año para los pacientes con bosutinib e imatinib en la población ITTm fueron del 99.6% (IC 95%: 97.1%, 99.9%) y 97.9% (IC 95%: 95.0%, 99.1%), respectivamente, y en la población ITT fueron 99.6% (IC 95%: 97.3%, 99.9%) y 98.1% (IC 95%: 95.5%, 99.2%), respectivamente.

#### Estudio del Bosutinib 500 mg

Se realizó un estudio fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo de eficacia y seguridad en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ en FC. Los

pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación de 1:1 al tratamiento, ya sea con bosutinib de 500 mg una vez al día o con imatinib de 400 mg una vez al día.

El objetivo primario del estudio era comparar la respuesta citogenética completa (RCiC) a 1 año en pacientes con LMC en FC que recibieron bosutinib, en comparación con aquellos que recibieron imatinib. Los objetivos secundarios de eficacia eran calcular la respuesta molecular mayor (RMM) a 1 año, calcular la duración de la RCiC, de la respuesta hematológica completa (RHC) y de la respuesta molecular mayor (RMM) y calcular el tiempo hasta la transformación a la fase acelerada/fase blástica (FA/FB). La respuesta citogenética completa se definió como la ausencia de metafases de Ph+ en el análisis de formación de bandas cromosómicas de  $\geq 20$  metafases derivadas del aspirado de médula ósea o  $< 1\%$  de células positivas en el estudio de hibridación fluorescente *in-situ* (en médula ósea o sangre periférica) con  $\geq 200$  células analizadas. La respuesta molecular mayor se definió como  $\leq 0.1\%$  de BCR-ABL (que corresponde a una reducción  $\geq 3$  logaritmos con respecto a la medición basal estandarizada) con un mínimo de 3000 transcripciones ABL según la evaluación del laboratorio central.

La población por intención de tratar (ITT) comprendía un total de 250 pacientes asignados aleatoriamente para recibir bosutinib y 252 pacientes asignados aleatoriamente para recibir imatinib. La asignación aleatoria de los pacientes se estratificó por puntaje de Sokal y por región geográfica. El puntaje de Sokal se basa en la edad, conteo de plaquetas, porcentaje de blastos y tamaño del bazo (medido por centímetros por debajo del margen costal) de un paciente. Los grupos de riesgo pronóstico se definen como de bajo riesgo (puntaje de Sokal  $< 0.8$ ), de riesgo intermedio (puntaje de Sokal entre 0.8-1.2) y de riesgo alto (puntaje de Sokal  $> 1.2$ ).

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento, con respecto a la edad (edad mediana de 48 años para el grupo con bosutinib y de 47 años para el grupo con imatinib, con un 11.6% y un 10.7 % de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (mujeres un 40.4% y un 46.4%, respectivamente) y raza (caucásica un 64.0% y un 65.1%; asiática un 26.0% y un 22.6%, negra o afroamericana un 0.8% y un 1.2% y otra un 9.2% y un 11.1%, respectivamente). En la evaluación basal, la distribución de los puntajes de riesgo de Sokal era similar en los grupos de tratamiento con bosutinib e imatinib (bajo riesgo: 35.2% y 35.3%; riesgo intermedio: 46.8% y 46.8%; riesgo alto: 18.0% y 17.9%, respectivamente).

A los 48 meses, un 61.7% de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de bosutinib y un 68.5% de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo con imatinib, aún recibía el tratamiento de primera línea. Se interrumpió el tratamiento de los pacientes con bosutinib después del mes 60, mientras que dicha interrupción tuvo lugar en el mes 48 para los pacientes tratados con imatinib.

Al finalizar el estudio, la discontinuación debido a la progresión de la enfermedad (falla al tratamiento) en el grupo de bosutinib eran de un 5.6%, en comparación con un 13.9% en el grupo de imatinib. En contraste, las interrupciones debido a eventos adversos relacionados con el medicamento eran de un 25.0% en el grupo de bosutinib, en comparación con un 7.6% en el grupo de imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 3. El estudio no demostró que la RCiC a 1 año fuera diferente cuando el grupo de bosutinib (70%, [IC de 95% de 64.3%, 75.7%]) se comparó con el grupo de imatinib (68%, [IC de 95%: 62.1%, 73.6%]) en la población por intención a tratar (ITT) (valor p bilateral=0.601).

La RMM a 1 año era numéricamente mayor cuando el grupo de bosutinib (38.0%, [95% CI, 32.0%, 44.0%]) se comparaba con el grupo de imatinib (25.4% [95% CI, 20.0%, 30.8%]) en la población por intención de tratar (ITT) (valor-p bilateral de 0.002). Además, el índice de RM<sup>4</sup> (es decir,  $\leq 0.01\%$  BCR-ABL con un mínimo de 8100 transcripciones de ABL) a 1 año era de 10.8% (27 pacientes) en el grupo de bosutinib, en comparación con un 3.2% (8 pacientes) en el grupo

de imatinib. La eficacia de bosutinib se demostró de manera consistente para la RMM a 1 año, en los diferentes subgrupos, que incluyen la edad, el sexo y las características basales.

**Tabla 3. Resultados de la Eficacia en Pacientes Recién Diagnosticados con LMC de Fase Crónica (Datos a 12 Meses y del Final del Estudio)**

	Bosutinib (n=250)	Imatinib (n=252)	valor p <sup>a</sup>
RCiC a 1 año <sup>b</sup>	70.0% (64.3, 75.7)	67.9% (62.1, 73.6)	0.601
RMM a 1 año <sup>b,c</sup>	38.0% (32.0, 44.0)	25.4% (20.0, 30.8)	0.002
RM <sup>4</sup> a 1 año <sup>b,c</sup>	10.8% (7.0, 14.6)	3.2% (1.0, 5.3)	<0.001
RCiC a 4 años <sup>b,c</sup>	56.4% (50.3, 62.5)	54.4% (48.2, 60.5)	0.641
RMM a 4 años <sup>b,c</sup>	54.4% (48.2, 60.6)	52.0% (45.8, 58.2)	0.585
RM <sup>4</sup> a 4 años <sup>b,c</sup>	35.6% (29.7, 41.5)	27.4% (21.9, 32.9)	0.049
RCiC a 5 años <sup>b,c</sup>	43.6% (37.5, 49.7)	--	--
RMM a 5 años <sup>b,c</sup>	46.4% (40.2, 52.6)	--	--
RM <sup>4</sup> a 5 años <sup>b,c</sup>	34.4% (28.5, 40.3)	--	--
RCiC acumulativo <sup>b,c</sup>	78.8% (73.7, 83.9)	81.0% (76.1, 85.8)	0.546
RMM acumulativo <sup>b,c</sup>	67.2% (61.4, 73.0)	67.5% (61.7, 73.2)	0.951
RM acumulativo <sup>4b,c</sup>	53.2% (47.0, 59.4)	47.2% (41.1, 53.4)	0.179
Tiempo a la RCiC <sup>c,d</sup>	1.30 (1.07, 1.57)	--	0.005
Tiempo a la RMM <sup>c,d</sup>	1.23 (1.00, 1.53)	--	0.035

Abreviaturas: RCiC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; CMR = respuesta molecular completa; RMM = respuesta molecular mayor, RM<sup>4</sup> = reducción ≥4.0 logaritmos en los niveles de transcripción BCR-ABL; n = número de pacientes.

<sup>a</sup> Los análisis fueron estratificados por el grupo de riesgo Sokal (bajo, intermedio, alto) y región, a menos que una prueba no estratificada fuera más apropiada.

<sup>b</sup> Porcentaje de respuesta (IC del 95%).

<sup>c</sup> Los valores p proporcionados son descriptivos solamente.

<sup>d</sup> Cociente de riesgos (IC del 95%) a partir de un modelo estratificado de riesgos subdistribucionales proporcionales y valor p de una prueba estratificada de Gray para comparaciones exploratorias de curvas de incidencia acumuladas (bosutinib comparado con imatinib), ajustándose al riesgo compartido de interrupción del tratamiento sin el evento.

Fuentes: RESPRT\_M12 - 08MAR16 15:15 (RMM en el año 1); RESPRT\_M60 - 08MAR16 15:15 (RMM, RCiC en el año 5); RESPRT\_CUMANY - 24NOV15 4:17 (RCiC acumulativo, RMM); COMPRISK4\_TCYTO\_DISCALLRSN\_SUBDIST\_U - 06APR17 11:20 (tiempo para RCiC); COMPRISK4\_TMOLSEN\_DISCALLRSN\_SUBDIST\_U - 06APR17 11:20 (tiempo para el RMM).

La tasa de RMM en el mes 3 fue del 4.4% (IC del 95%: 1.9%, 6.9%) frente al 1.6% (IC del 95%: 0.0%, 3.1%); en el mes 6 fue del 22.8% (IC del 95%: 17.6%, 28.0%); frente al 9.5% (IC del 95%: 5.9%, 13.1%) y al mes 9 fue del 31.2% (IC del 95%: 25.5%, 36.9%) frente al 16.3% (IC del 95%: 11.7%, 20.8%) para el grupo de tratamiento con bosutinib, en comparación con el grupo de tratamiento con imatinib, respectivamente.

La mediana de duración de RCiC no se alcanzó para ninguno de los grupos de tratamiento. La probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la RCiC después de 4 años (Semana 192) fue del 92.9% (IC del 95%: 87.8%, 95.9%) para el grupo de tratamiento con bosutinib y del 88.9% (IC del 95%: 83.2%, 92.7%) para el grupo de tratamiento con imatinib.

La mediana de duración de RMM no se alcanzó para ninguno de los grupos de tratamiento. La probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la RMM después de 3 años (Semana 144) fue del 94.7% (IC del 95%: 89.6%, 97.3%) para el grupo de tratamiento con bosutinib y del 98.0% (IC del 95%: 93.8%, 99.3%) para el grupo de tratamiento con imatinib. Se observa que los



porcentajes a 3 años son mencionados aquí porque la mayoría de los pacientes tratados con imatinib alcanzó la primera RMM después de 1 año de tratamiento.

La transformación a la fase acelerada o a la fase blástica durante el tratamiento del estudio ocurrió de manera menos frecuente en los pacientes tratados con bosutinib (n=5; 2.0%) que en los tratados con imatinib (n=12; 4.8%). Un total de 15 pacientes (6.0%) en el grupo de bosutinib, en comparación con 15 pacientes (6.0%) en el grupo de imatinib, presentaron un evento fatal durante el estudio. La mediana de supervivencia global (SG) no se alcanzó para ninguno de los dos grupos de tratamiento. La tasa estimada de Kaplan-Meier de Supervivencia global (SG) a 4 años para los pacientes tratados con bosutinib y con imatinib eran de 94.7% (IC del 95%: 90.8%, 96.9%) y de 93.8% (IC del 95%: 89.9%, 96.2%), respectivamente. La tasa estimada de Kaplan-Meier de SG a 5 años para los pacientes en tratamiento con bosutinib fue de 94.1% (IC del 95%: 90.1%, 96.5%).

### **LMC Ph+ en FC, en FA, en FB ó resistente o intolerante al imatinib**

Se realizó un estudio de grupo único, abierto y multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib (500 mg diarios) en pacientes con LMC intolerantes o resistentes al imatinib, con cohortes separados de enfermedad de fase crónica, acelerada y blástica tratada con imatinib solo o con imatinib más dasatinib o nilotinib. La definición de la resistencia al imatinib incluyó la falla para alcanzar una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética (a los 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses): o la progresión de la enfermedad después de una respuesta citogenética o hematológica previa; o la presencia de una mutación genética en el gen BCR-ABL, asociada a la resistencia al imatinib. La intolerancia al imatinib se definió como la incapacidad de tolerar 400 mg o más de imatinib por día o como la interrupción del imatinib debido a la toxicidad. Las definiciones de resistencia e intolerancia tanto al dasatinib como al nilotinib fueron similares a aquellas para el imatinib.

El objetivo primario del estudio era determinar el índice de la respuesta citogenética mayor (RCiM) en pacientes con LMC en FC resistentes al imatinib, que habían sido expuestos sólo a imatinib. Los objetivos secundarios de eficacia eran calcular el índice de RCiM en pacientes con LMC en FC intolerantes al imatinib con exposición sólo a imatinib, calcular el tiempo hasta la RCiM y la duración de la misma en pacientes con LMC en FC con exposición sólo a imatinib, calcular el tiempo hasta la RHC y la duración de la misma, calcular la tasa de RCiM en pacientes con LMC que con resistencia o intolerancia a dasatinib o a nilotinib, calcular la tasa de Supervivencia Global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) a 1 y 2 años, calcular la tasa de RHC en pacientes con LMC en FA/FB y calcular la tasa de respuesta hematológica total (RHT) en pacientes con LMC en FA/FB.

Al momento del cierre de los datos, se habían reclutado 284 pacientes con LMC en FC tratados previamente con imatinib, con un seguimiento mínimo de 60 meses; 119 pacientes con LMC en FC tratados con imatinib y al menos 1 inhibidor de tirosina quinasa (ITK) adicional (dasatinib o nilotinib), con un seguimiento mínimo de 48 meses; 79 pacientes con LMC en FA tratados al menos con imatinib, con un seguimiento mínimo de 48 meses; y 64 pacientes con LMC en FB tratados al menos con imatinib con un seguimiento mínimo de 48 meses. De todos ellos, 262 pacientes con LMC en FC tratados previamente con imatinib, 112 pacientes con LMC en FC tratados con imatinib y al menos 1 ITK adicional, y 132 pacientes con LMC en FA ó FB, fueron evaluados para determinación de eficacia citogenética o hematológica, respectivamente. En este estudio, 53% de los pacientes eran hombres, 65% eran caucásicos y 21% eran de 65 años o mayores. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes prolongados de enfermedad con un tratamiento previo extenso, que incluía imatinib, interferón y en un menor grado, trasplante de células madre. Entre los 284 pacientes con LMC en FC tratados con imatinib y ningún otro ITK, 195 pacientes (69%) eran resistentes al imatinib, mientras que 89 pacientes (31%) eran intolerantes al imatinib. De los 119 pacientes con LMC en FC tratados con imatinib y al menos 1 ITK adicional, 83 (70%) eran resistentes al imatinib, mientras que 36 pacientes (30%) eran intolerantes al imatinib. De los 143 pacientes ya sea con LMC en FA o con LMC en FB tratados

con al menos imatinib, 122 (85%) eran resistentes al imatinib, mientras que 21 pacientes (15%) eran intolerantes al imatinib.

La mediana de la duración del tratamiento con bosutinib fue de 26 meses en pacientes con LMC en FC tratados con imatinib, de 9 meses en pacientes con LMC en FC tratados con imatinib y al menos 1 ITK adicional, de 10 meses en pacientes con LMC en FA y de 3 meses en pacientes con LMC en FB. Cuarenta por ciento (40%) de los pacientes con LMC en FC tratados con imatinib, 24% de los pacientes con LMC en FC tratados con imatinib y 1 ITK adicional, 18% de los pacientes con LMC en FA y 3% de los pacientes con LMC en FB aún seguían bajo tratamiento hasta el momento de seguimiento mínimo.

El criterio de valoración de la eficacia utilizado para el cálculo del tamaño de la muestra en la LMC en FC fue una respuesta citogenética mayor (RCiM) no confirmada, que incluyó las respuestas citogenéticas completas y parciales. El criterio de valoración de la eficacia utilizado para el cálculo del tamaño de la muestra en la LMC en FA y en FB fue una respuesta hematológica total (RHT) confirmada, definida ya sea como una respuesta hematológica mayor (RHM) o un regreso a la fase crónica (RFC). A continuación, se informan las tasas de respuesta, así como también la duración de la respuesta, cálculos de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia global (SG) para los pacientes con LMC en FC, LMC en FA y LMC en FB.

Los resultados de eficacia en los pacientes con LMC en FC tratados previamente con imatinib se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de Fase Crónica Previamente Tratados con Imatinib**

	<b>Resistente a IM N=195</b>	<b>Intolerante a IM N=89</b>	<b>Total N=284</b>
<b>Acumulativo<sup>a</sup></b>			
RCiM (IC del 95%) <sup>b</sup>	58.8% (51.3, 66.0)	61.3% (49.7, 71.9)	59.5% (53.3, 65.5)
RCiC (IC del 95%) <sup>b</sup>	48.4% (40.9, 55.9)	52.5% (41.0, 63.8)	49.6% (43.4, 55.8)
Probabilidad K-M de mantener RCiM en el año 5 (IC del 95%) <sup>b</sup>	67.2% (56.8, 75.6)	79.8% (63.1, 89.5)	71.1% (62.6, 78.0)
Probabilidad K-M de mantener RCiC en el año 5 (IC del 95%) <sup>b</sup>	69.6% (57.9, 78.6)	68.2% (49.5, 81.3)	69.3% (59.7, 77.0)
<b>En la Semana 24</b>			
RCiM (IC del 95%) <sup>b</sup>	35.7% (28.8, 43.1)	30.0% (20.3, 41.3)	34.0% (28.3, 40.1)
RCiC (IC del 95%) <sup>b</sup>	24.2% (18.2, 31.1)	25.0% (16.0, 35.9)	24.4% (19.4, 30.1)
<b>Para la Semana 24</b>			
RCiM (IC del 95%) <sup>b</sup>	40.1% (32.9, 47.6)	40.0% (29.2, 51.6)	40.1% (34.1,

			46.3)
RCiC (IC del 95%) <sup>b</sup>	26.9%	28.8%	27.5%
	(20.6, 34.0)	(19.2, 40.0)	(22.2, 33.3)

Abreviaturas: RCiC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; IM = imatinib; KM = Kaplan - Meier; RCiM = respuesta citogenética mayor; N/n = número de pacientes; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo.

<sup>a</sup> Estos son los porcentajes acumulativos de respuesta que representan un seguimiento mínimo de 60 meses.

<sup>b</sup> Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para las respectivas poblaciones evaluables (resistente al imatinib n = 182, e intolerante al imatinib n = 80). La respuesta citogenética mayor incluyó respuestas citogenéticas completas (0% de metafases Ph+) o parciales (1% al 35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases Ph+ entre  $\geq 20$  células en metafase en cada muestra de médula ósea. El análisis de hibridación *in situ* fluorescente ( $\geq 200$  células) podía utilizarse para evaluaciones citogenéticas posteriores al valor inicial si no se disponía de  $\geq 20$  metafases.

Fuentes: Tabla 14.2.1.1 (RCiM acumulada, RCiC); Tabla 14.2.2.1 (probabilidad K-M de mantener RCiM); Tabla 14.2.19.1 (probabilidad K-M de mantener RCiC); Tabla 14.2.1.14 (RCiM, RCiC en la semana 24); Tabla 14.2.1.16.1 (RCiM, RCiC para la semana 24).

No se alcanzó la mediana de duración de RCiM y RCiC. La mediana de tiempos a la RCiM y RCiC fueron 12.3 semanas (IC del 95%, 12.1, 12.7) y 23.7 semanas (IC del 95%: 12.3, 24.1), respectivamente, sólo para los pacientes que presentaron respuesta. De los 246 pacientes que no tenían RCiC en el valor inicial 57.3% (IC del 95%: 50.9%, 63.6%) y 47.2% (IC del 95%: 40.8%, 53.6%) de los pacientes alcanzaron RCiM y RCiC, respectivamente, y mejoraron con relación a la evaluación inicial. La incidencia acumulada de progresión al tratamiento o la muerte y la estimación K-M de SG a los 5 años para todos los pacientes tratados fueron 19.0% (IC del 95%: 15.0%, 24.2%) y 83.1% (IC del 95%: 77.5%, 87.4%), respectivamente. No se alcanzó la mediana de duración de la SG.

De los 284 pacientes en la población con LMC en FC que se trataron previamente con imatinib, 15 pacientes (5.3% [IC del 95%: 3.0%, 8.6%]) presentaban una transformación de enfermedad confirmada a FA o FB durante el tratamiento con bosutinib.

Los resultados de eficacia en los pacientes con LMC en FC que se trataron previamente con imatinib y otro ITK se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC en Fase Crónica Previamente Tratados con Imatinib y Dasatinib y/o Nilotinib**

	IM + (NI + D) o IM + intolerante a NI (n=5)	IM + resistente a D (n=38)	IM + intolerante a D (n=50)	IM + resistente a NI (n=26)	Total (n=119)
<b>Acumulativo<sup>a</sup></b>					
RCiM (IC del 95%) <sup>b</sup>	40.0 % (5.3, 85.3)	38.9% (23.1, 56.5)	42.2% (27.7, 57.9)	38.5% (20.2, 59.4)	40.2% (31.0, 49.9)
RCiC (IC del 95%) <sup>b</sup>	40.0% (5.3, 85.3)	22.2% (10.1, 39.2)	40.0% (25.7, 55.7)	30.8% (14.3, 51.8)	32.1% (23.6, 41.6)
Probabilidad K-M de mantener RCiM en el año 4 (IC del 95%) <sup>b</sup>	<sup>c</sup>	43.3% (16.3, 67.9)	87.1% (57.3, 96.6)	77.8% (36.5, 93.9)	69.3% (52.3, 81.3)
Probabilidad K-M de mantener RCiC en el año 4 (IC del 95%) <sup>a,b</sup>	<sup>c</sup>	16.7% (0.8, 51.7)	65.8% (35.8, 84.3)	62.5% (22.9, 86.1)	54.4% (35.3, 70.0)
<b>Para la Semana 24</b>					
RCiM (IC del 95% CI) <sup>b</sup>	40.0% (5.3, 85.3)	30.6% (16.4, 48.1)	20.0% (9.6, 34.6)	26.9% (11.6, 47.8)	25.9% (18.1, 35.0)
RCiC (IC del 95%) <sup>b</sup>	20.0% (0.5, 71.6)	8.3% (1.8, 22.5)	17.8% (8.0, 32.1)	11.5% (2.5, 30.2)	13.4% (7.7, 21.1)

Abreviaturas: RCiC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; LMC = leucemia mielógena crónica; D = dasatinib; IM = imatinib; NA = no aplicable; NI = nilotinib; K-M = Kaplan - Meier; RCiM = respuesta citogenética mayor; n = número de pacientes.

<sup>a</sup> Estos son los porcentajes acumulativos de respuesta que representan un seguimiento mínimo de 48 meses.

<sup>b</sup> Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para las respectivas poblaciones evaluables IM + (NI + D) o IM + intolerante a NI, n = 5; IM + resistente a D, n = 36; IM + intolerante a D, n = 45; IM + resistente a IM, n = 26; Total n = 112).

<sup>c</sup> El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para sugerir estimados exactos. Para las definiciones de respuestas citogenéticas, consulte la Tabla 4.

Fuentes: Tabla 14.2.1.2 (RCiM acumulativa, RCiC); Tabla 14.2.2.2 (probabilidad K-M de mantener RCiM); Tabla 14.2.19.2 (probabilidad K-M de mantener RCiC); Tabla 14.2.1.16 (RCiM, RCiC para la semana 24).

La mediana de duración de RCiM y RCiC no se alcanzó hasta el momento del seguimiento mínimo. La mediana de tiempos de RCiM y RCiC fue de 12.3 semanas (IC del 95%, 12.0, 14.1) y de 23.7 semanas (IC del 95%: 12.3, 47.7), respectivamente, en pacientes respondedores con LMC en FC que fueron tratados previamente con imatinib y otro ITK. De los 104 pacientes que no tenían RCyC al inicio del estudio, el 35.6% (IC 95%: 26.4%, 45.6%) y el 27.9% (IC 95%: 19.5%, 37.5%) alcanzaron RCiM y RCyC, respectivamente y mejoraron en relación con la respuesta del valor inicial. La incidencia acumulativa de la progresión bajo tratamiento o muerte y los cálculos de K-M sobre SG a los 4 años para todos los pacientes tratados eran de 23.5% (IC de 95%: 17.0%, 32.5%) y de 77.0% (IC de 95%: 66.9%, 84.4%), respectivamente. La mediana de duración de la SG no se alcanzó.

De los 119 pacientes en esta población con LMC en FC, 5 pacientes [4.2%; (IC de 95%, 1.4%, 9.5%)] presentaban una transformación de enfermedad confirmada a FA durante el tratamiento con bosutinib.

Los resultados de eficacia en los pacientes con leucemia avanzada se resumen en la Tabla 6

**Tabla 6. Resultados de la Eficacia de Pacientes en Fase Acelerada y en Fase Blástica Tratados con al Menos Imatinib**

	<b>FA Total (N = 79)</b>	<b>FB Total (N = 64)</b>
<b>RHG</b>		
Acumulativo para la Semana 48 (IC del 95%) <sup>a</sup>	56.9% (44.7, 68.6)	28.3% (17.5, 41.4)
Probabilidad K-M de mantener la RHG en el año 4 (IC del 95%) <sup>a</sup>	52.0% (32.3, 68.5)	19.0% (3.3, 44.5)
<b>RCiM</b>		
Acumulativo <sup>b</sup> (IC del 95%) <sup>c</sup>	40.3% (28.9, 52.5)	37.0% (24.3, 51.3)
Probabilidad K-M de mantener RCiM en el año 4 (IC del 95%) <sup>c</sup>	46.7% (27.1, 64.1)	21.2% (5.2, 44.2)
<b>RCiC</b>		
Acumulativo <sup>b</sup> (IC del 95%) <sup>c</sup>	30.6% (20.2, 42.5)	27.8% (16.5, 41.6)
Probabilidad K-M de mantener RCiC en el año 4 (IC del 95%) <sup>c</sup>	40.0% (19.3, 60.0)	24.9% (6.2, 49.9)

Abreviaturas: FA = Fase acelerada; FB = Fase blástica; RCiC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; K-M = Kaplan - Meier; RCiM = respuesta citogenética mayor; N/n = número de pacientes; RHG = respuesta hematológica global.

<sup>a</sup> Los resultados de la respuesta hematológica se presentan para la población evaluable (FA n = 72; FB n = 54).

<sup>b</sup> Estos son los porcentajes acumulativos de respuesta que representan un seguimiento mínimo de 48 meses.

<sup>c</sup> Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para la población evaluable (FA n = 72; FB n = 54). Para las definiciones de respuestas citogenéticas, consulte la Tabla 3.

Fuentes: LKRESP5\_HR\_BY48\_ADV\_EVAL - 13ENE16 22:00 RHG acumulativo para la semana 48); Tabla 14.2.6.1 (RHG K-M); Tabla 14.2.1.3 (RCiM, RCiC acumulativo); Tabla 14.2.2.3 (RCiM K-M); DRCiC4-EVAL-MCYBB-ADV - 08MAY16 23:00 (K-M Probabilidad de mantener RCiC).

Nota: Respuesta hematológica global (RHG) = Respuesta hematológica mayor (respuesta hematológica completa + ausencia de leucemia) o retorno a fase crónica (RFC). Todas las respuestas se confirmaron después de 4 semanas. Respuesta hematológica completa (RHC) para LMC FA y FB: Recuento leucocitos  $\leq$  LSN institucional,  $100,000/\text{mm}^3 \leq$  recuentos de plaquetas  $<450,000/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$  sin blastos ni promielocitos en sangre periférica,  $<5\%$  mielocitos + metamielocitos en la médula ósea,  $<20\%$  basófilos en sangre periférica, y sin afectación extramedular. Sin evidencia de leucemia (SEL): Cumple todos los demás criterios para RHC excepto que pueden tener trombocitopenia ( $20,000/\text{mm}^3 <$  recuentos de plaquetas  $<100,000/\text{mm}^3$ ) y/o neutropenia ( $0.5 \times 10^9/\text{L} <$  RAN  $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ). Retorno a la fase crónica (RFC): Desaparición de rasgos que definen fases aceleradas o blásticas pero aún en fase crónica.

En los pacientes con LMC en FA, no se alcanzó la mediana de duración de la RHG a partir del seguimiento mínimo. La mediana de tiempo hasta la RHG fue de 12.0 semanas (IC del 95%, 11.1, 12.1) sólo para los pacientes con respuesta. La mediana de duración de RCiM y RCiC fue de 84.0 semanas (IC del 95%, 24.0, no calculable) y 72.0 semanas (IC del 95%: 36.1, no calculable), respectivamente. Las medianas de tiempo a la RCiM y RCiC fueron 12.0 semanas (IC del 95%: 11.9, 12.1) y 23.8 semanas (IC del 95%: 12.0, 24.0), respectivamente, para los pacientes con respuesta solamente. De los 69 pacientes que no tenían RCiC al valor inicial, el 37.7% (IC del 95%: 26.3%, 50.2%) y 27.5% (IC del 95%: 17.5%, 39.6%) de los pacientes alcanzaron RCiM y RCiC, respectivamente, y mejoraron en relación con la respuesta al valor inicial. La incidencia acumulada de progresión durante el tratamiento o muerte y el estimado K-M de la SG a los 4 años fue de 38.0% (IC del 95%, 28.6%, 50.3%) y 58.4% (IC del 95%, 45.6%, 69.1%), respectivamente. No se alcanzó la mediana de duración de la SG.

De los 79 pacientes con LMC en FA, en 3 pacientes [3.8% (IC del 95%: 0.8%, 10.7%)] se confirmó transformación de la enfermedad a FB durante el tratamiento con bosutinib.

En pacientes con LMC en FB, la mediana de duración de la RHG fue de 32.0 semanas (IC del 95%, 29.0, 54.6). La mediana de tiempo para RHG fue 8.9 semanas (IC del 95%: 4.1, 12.0) para los pacientes con respuesta solamente. La mediana de duración de RCiM y RCiC fue de 29.1 semanas (IC del 95%, 11.9, 38.3) y 20.0 semanas (IC del 95%, 9.1, 29.6), respectivamente. Las medianas de tiempo para RCiM y RCiC fueron 8.2 semanas (IC del 95%: 4.3, 12.0) y 8.4 semanas (IC del 95%: 4.1, 12.1), respectivamente, para los pacientes con respuesta solamente. De los 50 pacientes que no tenían RCiC en el valor inicial, el 32.0% (IC del 95%, 19.5, 46.7) y el 22.0% (95% IC, 11.5, 36.0) de los pacientes alcanzaron RCiM y RCiC, respectivamente, y mejoraron respecto a la respuesta en el valor inicial. La incidencia acumulada de progresión durante el tratamiento o muerte y el estimado K-M de SG a los 4 años para todos los pacientes tratados fueron 60.9% (IC del 95%: 50.1%, 74.1%) y 20.1% (IC del 95%: 6.2%, 39.8%), respectivamente. La mediana de duración de la SG fue de 10.9 meses (IC del 95%: 8.7, 19.7).

## 6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. En los estudios de cáncer de bosutinib como agente único, el choque anafiláctico ocurrió en menos del 0.2 % de los pacientes tratados. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).
- No use bosutinib en pacientes con antecedentes conocidos de síndrome de intervalo QT prolongado o con un intervalo QT persistente de >480 ms.
- No utilice bosutinib en casos de hipocalcemia o hipomagnesemia no corregida.
- No use bosutinib en pacientes con insuficiencia hepática. Se ha observado un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes con deterioro de la función hepática.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Anormalidades de la función hepática

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a elevaciones en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]).

En dos estudios clínicos con asignación aleatoria de fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada, como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemias Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasa ocurrieron, por lo general, al principio del inicio del tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasa de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los 3 primeros meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer ocurrieron elevaciones concurrentes de ALT ó AST  $\geq$  3 veces el Límite superior normal (LSN) y de bilirrubina total mayores a 2 veces el LSN con elevación del nivel de la fosfatasa alcalina < 2 veces el LSN sin causa alternativa, en 1/1611 (<0.1%) pacientes con datos de laboratorio disponibles en estudios clínicos de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas). Se observó este hallazgo en un estudio de bosutinib para el cáncer de mama en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben someterse a pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento o como se indique clínicamente. Los pacientes con elevaciones de las transaminasas se pueden manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

### Diarrea/vómitos

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes con estos eventos se deben manejar mediante el tratamiento estándar de cuidado, que incluye medicamentos antidiarreicos y/o reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también se pueden manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

### Mielosupresión

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemias Ph+ tratados con terapia previa y que reciben bosutinib, se les debe realizar un conteo sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes y luego mensualmente después de eso o como se indique clínicamente.

Para los pacientes con LMC de FC Ph+ recientemente diagnosticados, se deben realizar conteos sanguíneos completos mensuales durante los tres primeros meses de tratamiento o como se indique clínicamente.

La mielosupresión se puede manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

### Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a la retención de líquidos, que incluye derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar y/o edema periférico. Se debe controlar y manejar a los pacientes mediante el tratamiento estándar de cuidado. Además, estos eventos también se pueden manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

### Insuficiencia hepática

La exposición al bosutinib se aumenta en pacientes con una función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial baja para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave (en el valor inicial) (ver las secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia).

### Disfunción renal

Se observó una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes tratados con bosutinib.

Entre 247 pacientes con LMC de FC de diagnóstico reciente tratados durante al menos 3 meses, la mediana de disminución desde el valor inicial en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Entre 216 pacientes tratados durante al menos 12 meses, la mediana de disminución desde el valor inicial en TFGe a los 12 meses fue de 11.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Entre 429 pacientes con leucemias Ph+ tratados durante al menos 3 meses en un estudio de un solo grupo fase 1/2 en pacientes con LMC resistente o intolerante a la terapia previa, la mediana de disminución con respecto al valor inicial en la TFGe a los 3 meses fue de 5.29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de disminución con

respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Monitoree la función renal de los pacientes en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, prestando atención especial a los pacientes con compromiso renal previo o factores de riesgo de disfunción renal.

En un estudio de disfunción renal, la exposición a bosutinib aumentó en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Se recomienda una reducción de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver las secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia).

### **Reactivación de la Hepatitis B**

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha sido reportada en los pacientes que recibieron otros inhibidores de la tirosina cinasa de la región del punto de ruptura del gen Abelson (BCR-ABL). Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis que requirió un trasplante de hígado o significó un desenlace fatal.

Se debe considerar, en pacientes que inician tratamiento con bosutinib, realizar pruebas para determinar la infección por virus de la hepatitis B (VHB). Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (incluyendo a aquellos con enfermedad activa) y los pacientes que son positivos para la infección por el VHB durante el tratamiento deben ser atendidos por expertos en enfermedades del hígado y en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados muy de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de haber terminado el tratamiento.

### Inhibidores del citocromo P-450 (CYP) 3A

La exposición al bosutinib se puede aumentar cuando se administra concomitantemente con inhibidores de CYP3A. Evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP3A (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Inductores de CYP3A

La exposición al bosutinib se disminuye cuando se administra concomitantemente con inductores de CYP3A. Evitar el uso concomitante de inductores fuertes o moderados de CYP3A (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de bosutinib sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas. Los pacientes que toman bosutinib y que presentan mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un impacto potencial en la capacidad de conducir o de usar máquinas de manera segura, se deben abstener de estas actividades mientras persistan las reacciones adversas.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### Embarazo

No se recomienda el uso de bosutinib durante el embarazo o en mujeres en edad reproductiva que no utilicen anticonceptivos. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con bosutinib y por al menos 1 mes después de la última dosis. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva. Existen datos limitados sobre el uso de bosutinib en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza bosutinib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma bosutinib, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.



En un estudio de transferencia mediante la placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se demostró la exposición fetal a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas con hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1.6 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 1.2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (con base en el ABC no unida en las especies respectivas). En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una menor cantidad de crías nacidas con la dosis de  $\geq 30$  mg/kg/día, además de una mayor incidencia de pérdida total de la camada y un menor crecimiento de las crías luego del nacimiento con la dosis de 70 mg/kg/día. La dosis que no produjo efectos adversos en el desarrollo (10 mg/kg/día) generó exposiciones iguales a 1.3 y 1.0 veces la exposición humana que resultó de las dosis clínicas de 400 mg y 500 mg, respectivamente (con base en el ABC no unida en las especies respectivas).

En un estudio de toxicidad de desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos presentaron varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta evaluada en conejos (10 mg/kg/día) que no resultó en reacciones adversas en el feto fue 0.9 veces la exposición de humanos resultado de la dosis clínica de 400 mg y de 0.7 veces la de exposición de humanos resultado de la dosis clínica de 500 mg (con base en el ABC no unida en las especies respectivas).

#### Lactancia

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar o suministrar leche materna a infantes o niños. Mientras se desconoce si bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radiactividad derivada de bosutinib en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no se puede excluir un riesgo potencial para los infantes lactantes.

Después de una administración oral única (10 mg/kg) de [<sup>14</sup>C] bosutinib radiomarcado a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó fácilmente en la leche materna tan pronto como a las 0.5 horas después de la administración. La concentración de la radioactividad en la leche fue hasta 8 veces mayor que la del plasma. Esto permitió observar concentraciones medibles de radioactividad en el plasma de crías lactantes.

#### Fertilidad

Con base en los hallazgos no clínicos, bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en humanos (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Perfil de seguridad**

LMC en fase crónica (FC) recientemente diagnosticada

Estudio de Bosutinib 400 mg

Un total de 268 pacientes recién diagnosticados con LMC en FC recibieron al menos 1 dosis de 400 mg de bosutinib como agente único en un estudio clínico aleatorizado de fase 3. Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento, la mediana de la duración de la terapia fue de 14.1 meses (rango: 0.3 a 24.7 meses); la mediana de la intensidad de la dosis fue de 391.8 mg/día.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas para  $\geq 20\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib fueron diarrea (70.1% de los pacientes), náuseas (35.1%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (30.6%), trombocitopenia (35.1%), dolor abdominal (25.3%) y aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (22.8%). Las reacciones adversas de Grado 3 o

Grado 4 informadas para  $\geq 5\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib fueron aumento de alanina aminotransferasa (19.0%), aumento de lipasa (9.7%), aumento de aspartato aminotransferasa (9.7%), trombocitopenia (9.0%), diarrea (7.8%), neutropenia (6.0%) y recuento de plaquetas disminuido (5.6%).

La mediana del tiempo de aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de tratamiento con bosutinib fue de 3 días, y la duración mediana de un evento fue de 3 días. La mediana del tiempo de inicio de las elevaciones de ALT o AST (todos los grados) observadas fue de 32 y 43 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 20 y 15 días, respectivamente.

Hubo 1 paciente en el grupo de tratamiento con bosutinib y 0 pacientes en el grupo de tratamiento con imatinib que experimentaron prolongación del intervalo QT corregido por el método Fridericia (QTcF) de más de 500 mseg.

#### Estudio del Bosutinib 500 mg

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg de 248 pacientes, a partir de un estudio clínico con asignación aleatoria y de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ en FC. Los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis por sobre una mediana de 55.4 meses (intervalo: 0.03 a 75.7 meses); la mediana de intensidad de dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informados para  $\geq 20\%$  de los pacientes en el grupo de bosutinib fueron diarrea (70.2% de los pacientes), náusea (35.0%), vómito (34.6%), aumento de ALT (34.2%), trombocitopenia (33.0%), dolor abdominal (30.6%), anemia (28.2%), aumento de AST (28.2%) y erupción (27.8%).

Las reacciones adversas de grado 3 o de grado 4 informadas para  $\geq 10\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib fueron el aumento del nivel de ALT (19.4% de los pacientes), trombocitopenia (13.7%), aumento de la lipasa (12.5%) y diarrea (12.1%).

Tanto la mediana del tiempo de la aparición para la diarrea (de todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico con asignación aleatoria de fase 3, como la mediana de la duración de un evento, fue de 3 días. Entre los pacientes que tuvieron diarrea, la mediana numérica de los episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con BOSULIF fue de 3 (rango 1 a 88). La mediana del tiempo de la aparición para las elevaciones de ALT o de AST (de todos los grados) observadas en el estudio de fase 3 de LMC Ph+ en FC recientemente diagnosticada, fue de 29 días y la mediana de la duración de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico con asignación aleatoria de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ en FC, 2 pacientes (0.8%) presentaron un intervalo QTcF mayor a 500 mseg. Los pacientes con una enfermedad cardiovascular no controlada o importante, que incluye la prolongación del intervalo QT, no se incluyeron en este estudio clínico (ver las secciones Farmacocinética y farmacodinamia y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Ha habido 2 reportes de choque anafiláctico en el estudio de fase 3 de LMC Ph+ en FC recientemente diagnosticada. Se interrumpió bosutinib en ambos pacientes y los eventos se solucionaron con un tratamiento sintomático. Un evento ocurrió en el primer día de la administración de bosutinib y el otro en el primer día del recomienzo de la administración de bosutinib después de una interrupción de dosis de aproximadamente 4 semanas (ver la sección Contraindicaciones).

#### **LMC Ph+ en FC, en FA y en FB resistente o intolerante al imatinib**

El estudio clínico de fase 1/2 de un solo grupo incluyó a pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, fase acelerada o fase blástica: o leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ que eran resistentes o

intolerantes a la terapia previa. La población de seguridad (que recibió al menos 1 dosis de bosutinib) incluyó a 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC de Ph+ en FC que eran resistentes o intolerantes al imatinib tenían una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses y la intensidad mediana de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC de Ph+ en FC resistentes o intolerantes a  $\geq 2$  inhibidores de tirosina quinasa (ITK, incluyendo imatinib, dasatinib, y/o nilotinib) que tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 9 meses; la intensidad mediana de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ en FA, LMC de FB o LLA resistentes o intolerantes al menos al imatinib, quienes tuvieron una mediana de duración de tratamiento con bosutinib de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. Las medianas de intensidad de las dosis fueron 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día en las cohortes de LMC FA, LMC FB, y LLA Ph+ , respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad para el  $\geq 20\%$  de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupción cutánea (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%) y cefalea (21%).

En el estudio de Fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, la mediana de tiempo para aparición de la diarrea (todos los grados) fue de 2 días y la mediana de duración de un evento fue de 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con BOSULIF fue de 3 (rango 1-268). Con base en las reacciones adversas informadas, la mediana de tiempo para aparición de las elevaciones de ALT o AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 18 y 18 días, respectivamente.

En el estudio de Fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo, 1 paciente (0.2%) experimentó un intervalo QTcF mayor de 500 mseg. Los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o significativa - que incluye la prolongación del intervalo QT - fueron excluidos por criterios protocolares en este estudio clínico (ver las Secciones Farmacocinética y farmacodinamia y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

### **Resumen tabulado de reacciones adversas (Tabla 7)**

Se informaron sobre las siguientes reacciones adversas en pacientes dentro de los estudios clínicos de bosutinib. Los estudios representan una evaluación de los datos de eventos adversos de 1521 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib única con diagnóstico de LMC en FC de diagnóstico reciente, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, otras leucemias Ph+ y tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan por clasificación por órganos y sistemas.

**Tabla 7. Tabla de reacciones medicamentosas adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones medicamentosas adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Neumonía (que incluye neumonía atípica), infección de las vías respiratorias (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral de vías respiratorias), Influenza, Bronquitis, Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (que incluye disminución de la hemoglobina), neutropenia febril, neutropenia (incluyendo disminución del recuento de neutrófilos), granulocitopenia, leucopenia (que incluye disminución del recuento de glóbulos blancos), trombocitopenia (que incluye disminución del recuento de plaquetas)
Trastornos del sistema inmunológico	Choque anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento

Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipercalcemia (que incluye aumento del potasio sanguíneo), hipofosfatemia (que incluye fósforo sanguíneo disminuido), Deshidratación, Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, disgeusia
Trastornos del oído y del canal auditivo	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico, Pericarditis
Trastornos vasculares	Hipertensión* (que incluye presión arterial aumentada, Presión arterial sistólica aumentada, Hipertensión esencial, Crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria, Edema pulmonar agudo, Hipertensión pulmonar, Disnea, Derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal (que incluye hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia del tracto gastrointestinal bajo, hemorragia rectal, hemorragia del tracto gastrointestinal superior), pancreatitis (que incluye pancreatitis aguda), diarrea, vómito, dolor abdominal (que incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náusea, gastritis
Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, trastorno hepático), lesión hepática (que incluye lesión hepática inducida por medicamentos), función hepática anormal (que incluye prueba de función hepática anormal, aumento de la prueba de función hepática, aumento de las transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa, urticaria, prurito, acné, erupción cutánea (que incluye erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción generalizada, erupción papular, erupción macular)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda, Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda, Insuficiencia renal, deterioro renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga (que incluye malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema periférico), astenia, dolor torácico (que incluye molestias en el pecho), dolor
Pruebas complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (que incluye síndrome del intervalo QT largo, taquicardia ventricular), aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la lipasa (que incluye hiperlipasemia), aumento de la amilasa, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de Gama Glutamil-transferasa (GGT), aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre, aumento de bilirrubina en la sangre (que incluye hiperbilirrubinemia)

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma glutamiltransferasa.

\*RAM identificado post comercialización.

Nota: Los términos preferidos mostrados entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más precisa.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib

#### *Inhibidores de CYP3A*

Evitar el uso concomitante con inhibidores de CYP3A fuertes (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona,

nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o inhibidores de CYP3A moderados (p.ej. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados de la toronja, imatinib, verapamil) debido a que puede ocurrir un aumento en la concentración plasmática de bosutinib.

Proceder con precaución si se utilizan inhibidores de CYP3A leves simultáneamente con bosutinib.

Se recomienda un medicamento concomitante alternativo sin inhibición potencial de enzima o con una inhibición mínima, si es posible.

Si se debe administrar bosutinib con un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado, entonces se debe considerar una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio de 24 pacientes sanos en el cual se administró 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A fuerte) con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de bosutinib 5.2 veces y el ABC de bosutinib en el plasma 8.6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo, en condiciones de ayuno.

En un estudio con 20 sujetos sanos en el cual se administró en forma simultánea una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor de CYP3A moderado) junto con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó 1.5 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  del bosutinib y 2.0 veces el ABC del bosutinib plasmático, en comparación con la administración única de bosutinib después de haber ingerido alimentos.

#### *Inductores de CYP3A*

Evitar el uso simultáneo de inductores de CYP3A fuertes (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o inductores de CYP3A moderados (p.ej. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

Con base en la amplia reducción en la exposición al bosutinib, que ocurrió cuando se co-administró bosutinib con rifampicina, es poco probable que el aumento de la dosis de bosutinib cuando se coadministra con inductores de CYP3A fuertes o moderados, compense de manera suficiente la pérdida de exposición.

Proceder con precaución si se utilizan inductores de CYP3A leves simultáneamente con bosutinib.

En un estudio de 24 sujetos sanos en el cual se administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampina, fueron administrados concomitantemente una dosis de 500 mg de bosutinib. La rifampina disminuyó la  $C_{max}$  de bosutinib a 14% y el área bajo la curva (ABC) de bosutinib a 6 % de los valores de bosutinib después de haber ingerido alimentos.

#### *Inhibidores de bomba de protones (IBP)*

Proceder con precaución cuando se administra bosutinib simultáneamente con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se pueden considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP; bosutinib y los antiácidos deben administrarse en momentos separados (es decir, tomar bosutinib en la mañana y los antiácidos en la noche) cuando sea posible. Bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se coadministró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 pacientes sanos en ayuno, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de bosutinib disminuyeron en un 54% y en un 74%, respectivamente, de los valores observados cuando se administraba bosutinib (400 mg) solo.

### *Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos*

En un estudio con 27 sujetos sanos en el cual se administró en forma simultánea una dosis única de bosutinib 500 mg con una dosis única de mesilato de dabigatrán etexilato 150 mg (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la  $C_{\text{máx}}$  ni el ABC de dabigatrán en plasma, en comparación con una administración única de mesilato de dabigatrán etexilato después de haber ingerido alimentos. Los resultados del estudio indican que bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones clínicas entre fármacos ocurran como resultado de la inducción por bosutinib en el metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que las interacciones clínicas entre fármacos ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib en el metabolismo de los medicamentos que son sustratos de 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 al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes, pero pueden tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto gastrointestinal y OCT1.

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

### *Anormalidades de la función hepática*

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

### *Mielosupresión*

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

### *Disfunción renal*

Monitoree la función renal de los pacientes en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, prestando atención especial a los pacientes con compromiso renal previo o factores de riesgo de disfunción renal.

## **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Bosutinib se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, de toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y fototoxicidad.

Bosutinib no tuvo efectos sobre las funciones respiratorias. En un estudio del sistema nervioso central (SNC), las ratas tratadas con bosutinib mostraron una disminución del tamaño de la pupila y deterioro de la marcha. No se estableció un nivel sin efectos negativos observados (NSEN) para el tamaño de la pupila, pero el NSEN para el deterioro de la marcha ocurrió en exposiciones 11 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 8 veces la exposición humana resultado de la dosis clínica de 500 mg (basado en una  $C_{\text{max}}$  libre en las especies respectivas). La actividad de bosutinib *in vitro* en ensayos de genes relacionados con el éter-a-go-go humano (hERG) sugirió un potencial para la prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En un estudio de bosutinib por vía oral en perros, bosutinib no produjo cambio alguno en la presión sanguínea, arritmias anormales auriculares o ventriculares o la prolongación del intervalo PR, QRS o QTc del electrocardiograma (ECG) en exposiciones de tres y dos veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg

y 500 mg, respectivamente (basada en una  $C_{max}$  libre en las especies respectivas). Se observó un aumento tardío de la frecuencia cardíaca. En un estudio de administración intravenosa en perros, se observaron incrementos transitorios en la frecuencia cardíaca y disminución de la presión sanguínea y una prolongación mínima del intervalo QTc (<10 mseg) a exposiciones que oscilaban entre aproximadamente de 5.8 a 20 veces y 4.2 veces a 14.6 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basada en una  $C_{max}$  libre en las especies respectivas). La relación entre los efectos observados y el tratamiento con medicamentos no fue concluyente.

Los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas de hasta 6 meses de duración y en perros de hasta 9 meses de duración revelaron que el sistema gastrointestinal era el órgano objetivo principal de toxicidad de bosutinib. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios fecales y se asociaron con una disminución en el consumo de alimentos y pérdida de peso corporal que ocasionó ocasionalmente muertes o eutanasia electiva. Las comparaciones de exposición indican que las exposiciones que no produjeron efectos adversos en los estudios de toxicidad de 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición humana, resultado de una dosis clínica de 400 mg o 500 mg (con base en el ABC libre en las especies respectivas).

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de un potencial mutagénico de bosutinib.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó ligeramente en los machos tratados con bosutinib, mientras que en las hembras tratadas con bosutinib se observaron aumentos en las resorciones embrionarias y disminuciones en las implantaciones y en los embriones viables. En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una menor cantidad de crías nacidas, una mayor incidencia de pérdida total de la camada y un menor crecimiento de las crías después del nacimiento. En un estudio de toxicidad de desarrollo en conejos a dosis tóxicas para la madre, se observaron anomalías fetales (esternebras fusionadas y 2 fetos con diversas observaciones viscerales) y una ligera disminución del peso corporal fetal. Un estudio en ratas lactantes demostró la excreción de la radiactividad derivada del bosutinib en la leche materna a niveles suficientes para permitir concentraciones medibles en el plasma de los cachorros lactantes.

Se demostró que el bosutinib absorbe la luz en el rango UV-B y UV-A y se distribuye en la piel y el tracto uveal de ratas pigmentadas. Sin embargo, el bosutinib no demostró un potencial de fototoxicidad de la piel o de ojos en ratas pigmentadas expuestas al bosutinib en presencia de radiación UV en exposiciones de bosutinib de hasta por lo menos 3.0 veces a 2.2 veces la exposición humana resultado de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg, respectivamente (con base en una  $C_{max}$  libre en las especies respectivas).

Bosutinib no fue cancerígeno en ratas o ratones transgénicos. El estudio de carcinogenicidad en ratas se realizó durante 2 años con dosis de bosutinib de hasta 25 mg/kg en machos y 15 mg/kg en hembras. Las exposiciones a estas dosis fueron aproximadamente 1.5 veces (machos) y 3.1 veces (hembras) de la exposición humana a la dosis de 400 mg y 1.2 veces (machos) y 2.4 veces (hembras) de la exposición en humanos en la dosis de 500 mg. El estudio de carcinogenicidad en ratones transgénicos RasH2 se realizó durante 6 meses con dosis de bosutinib de hasta 60 mg/kg. La exposición a esta dosis fue 11.9 veces la exposición humana a la dosis de 400 mg y 9.3 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg.

#### *Fertilidad*

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad se disminuyó levemente en machos con 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. En hembras que se aparearon con machos sin tratamiento previo, se observaron aumentos en la reabsorción embrionaria a  $\geq 10$  mg/kg/día, disminuciones en las implantaciones y embriones viables a 30 mg/kg/día. La dosis a la cual no se observaron efectos adversos reproductivos en machos (30

mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día), resultó en exposiciones iguales a 0.6 y 0.3 veces respectivamente, y de 0.4 y 0.2 veces, respectivamente, la exposición humana que resulta a partir de las dosis clínicas de 400 mg y 500 mg, respectivamente (con base en el ABC no unida en las especies respectivas).

### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

El bosutinib se debe tomar por vía oral una vez al día con los alimentos. Los pacientes deben tomar su dosis de bosutinib aproximadamente a la misma hora cada día.

En ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la intolerancia a la terapia.

En el caso de que el paciente no tome una dosis (retraso de más de 12 horas), el paciente no debe tomar dosis adicionales, sino tomar la dosis habitual prescrita al día siguiente.

#### ***Fase crónica recién diagnosticada LMC Ph+***

La dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por vía oral una vez al día con los alimentos.

#### ***LMC Ph+ de fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a la terapia previa***

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con los alimentos.

#### **Incremento de la dosis**

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC Ph+, se permitió el aumento de la dosis por incrementos de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día en pacientes que no obtuvieron una respuesta hematológica, citogenética o molecular y que no tuvieron reacciones adversas de Grado 3 o mayores a la dosis de inicio recomendada.

#### **Ajustes de dosis para reacciones adversas**

##### **Reacciones adversas no hematológicas**

Elevación de transaminasas hepáticas: Si ocurren elevaciones en las transaminasas hepáticas > 5 veces el límite superior normal (LSN), se debe interrumpir bosutinib hasta una recuperación a  $\leq 2.5$  veces el LSN y después de eso, puede reanudarse a 400 mg una vez al día. Si la recuperación tarda más de 4 semanas, se debe considerar la discontinuación de bosutinib. Si ocurren elevaciones de la transaminasa  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con elevaciones de bilirrubina > 2 veces el LSN y niveles de fosfatasa alcalina < 2 veces el LSN, se debe discontinuar la administración de bosutinib (ver la sección Precauciones generales).

Diarrea: Para la diarrea de grado 3-4<sup>1</sup> (aumento de  $\geq 7$  deposiciones/día sobre el período inicial/pretratamiento) se debe interrumpir bosutinib y se puede reanudar a 400 mg una vez al día en el momento de la recuperación al grado  $\leq 1$  (ver la sección Precauciones generales).

Si se desarrolla otra toxicidad clínicamente significativa moderada o grave no hematológica, se debe interrumpir bosutinib y se puede reanudar a una dosis reducida en 100 mg una vez al día después resuelta la toxicidad. Si es apropiado clínicamente, se debe considerar un nuevo escalamiento de la dosis a la dosis inicial tomada una vez al día (ver la sección Precauciones generales). Las dosis menores a 300 mg/día se han empleado en pacientes; no obstante, no se ha podido establecer la eficacia.

<sup>1</sup> Criterios comunes de terminología para eventos adversos (versión 3)



## Reacciones adversas hematológicas

Se recomiendan reducciones de dosis para la neutropenia grave o persistente y para la trombocitopenia, como se describe a continuación. Se pueden necesitar interrupciones o reducciones de dosis para toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente (Tabla 8).

**Tabla 8. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia**

<p>CNA<sup>a</sup> &lt; 1.0×10<sup>9</sup>/L</p> <p>y/o</p> <p>Plaquetas &lt; 50×10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Mantener bosutinib hasta CNA ≥1.0×10<sup>9</sup>/L y plaquetas ≥50×10<sup>9</sup>/L.</p> <p>Reanudar el tratamiento con bosutinib en la misma dosis si la recuperación se produce dentro de las 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante &gt;2 semanas, tras la recuperación reducir la dosis de 100 mg y reanudar el tratamiento.</p> <p>Si reincidiera cualquiera de estas citopenias, reducir la dosis en 100 mg adicionales en el momento de la recuperación y reanudar el tratamiento.</p> <p>Se han usado dosis menores a 300 mg/día en pacientes; no obstante, su eficacia no se ha establecido.</p>
---	---

<sup>a</sup> Abreviatura: CNA = Conteo de neutrófilos absolutos

## Población pediátrica

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores a 18 años de edad.

## Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve, moderada y grave, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg diarios. No existen datos clínicos para la eficacia a la dosis de 200 una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática y LMC. Sin embargo, con base en el modelado farmacocinético, se predice que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh clase A, B o C, respectivamente) resultará en un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis inicial recomendada (ver las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

## Uso en pacientes con insuficiencia renal

### *Fase crónica recién diagnosticada LMC Ph+*

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CL<sub>Cr</sub>] 30 a <50 mL/min, estimado por la fórmula de Cockcroft Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg diarios con alimentos (consulte las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

En pacientes con insuficiencia renal grave (CL<sub>Cr</sub> <30 mL/min, estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg al día con alimentos (consulte las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

Se puede considerar el aumento de la dosis a 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con insuficiencia renal moderada o a 300 mg una vez al día con alimentos para pacientes con

insuficiencia renal grave si no experimentan reacciones adversas graves o moderadas persistentes y si no logran una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

*LMC Ph+ de fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a la terapia previa*

En pacientes con insuficiencia renal moderada ( $CL_{Cr}$  30 a 50 mL/min, estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg diarios con los alimentos (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

En pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{Cr}$  <30 mL/min, estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg diarios con los alimentos (ver las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

Podrá considerarse la posibilidad de un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día con alimentos para los pacientes con insuficiencia renal moderada o a 400 mg una vez al día con alimentos para los pacientes con insuficiencia renal severa, si no presentan reacciones adversas severas o moderadas persistentes y si no logran una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de ningún evento adverso grave asociado a las sobredosis. Se debe observar a los pacientes que toman una sobredosis de bosutinib y proporcionar tratamiento de soporte adecuado.

#### **15. PRESENTACIONES**

Caja con 28 tabletas de 100 mg.

Caja con 28 tabletas de 400 mg.

Caja con 28 tabletas de 500 mg.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 25°C.

#### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.

No utilizar durante el embarazo y la lactancia o en mujeres en edad reproductiva que no utilicen anticonceptivos.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Solamente médicos oncólogos especialistas o con experiencia en quimioterapia antineoplásica deben prescribir este medicamento.

Información exclusiva para profesionales de la salud.

No se use en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

#### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**Pfizer, S.A de C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: XXXYXXX SSA Fracción.  
®Marca Registrada

Clave de IPP: Número de tramite donde se aprueba la IPP

Fecha de aprobación: Fecha de emisión de oficio de aprobación.

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	25-May-2022
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	2-Jun-22
<b>Médico que revisó:</b>	Teodoro Muniz
<b>Fecha de revisión:</b>	2/06/22
<b>Referencia:</b>	CDSv17.0 (8Jun20) + Canadian Contraindications
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Nuevo producto + contraindicaciones de Canadá

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Bosulif®**  
Bosutinib  
Tableta  
**100 mg; 400 mg; 500 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Bosulif®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Bosutinib

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Bosutinib</i>	<i>100 mg</i>	<i>400 mg</i>	<i>500 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Bosulif® (bosutinib) está indicado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC) crónica, acelerada o en fase blástica con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia previa con un inhibidor de tirosina quinasa (ITK).

### 5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. En los estudios de cáncer de bosutinib como agente único, el choque anafiláctico ocurrió en menos del 0.2 % de los pacientes tratados. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).
- No use bosutinib en pacientes con antecedentes conocidos de síndrome de intervalo QT prolongado o con un intervalo QT persistente de >480 ms.
- No utilice bosutinib en casos de hipocalcemia o hipomagnesemia no corregida.
- No use bosutinib en pacientes con insuficiencia hepática. Se ha observado un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes con deterioro de la función hepática.

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

#### Anormalidades de la función hepática

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a elevaciones en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]).

En dos estudios clínicos con asignación aleatoria de fase 3 en pacientes con LMC en FC recientemente diagnosticada, como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemias Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasa ocurrieron, por lo general, al principio del inicio del tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasa de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los 3 primeros meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer ocurrieron elevaciones concurrentes de ALT ó AST  $\geq$  3 veces el Límite superior normal (LSN) y de bilirrubina total mayores a 2 veces el LSN con elevación del nivel de la fosfatasa alcalina  $<$  2 veces el LSN sin causa alternativa, en 1/1611 ( $<$ 0.1%) pacientes con datos de laboratorio disponibles en estudios clínicos de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas). Se observó este hallazgo en un estudio de bosutinib para el cáncer de mama en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben someterse a pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento o como se indique clínicamente. Los pacientes con elevaciones de las transaminasas se pueden manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

#### Diarrea/vómitos

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes con estos eventos se deben manejar mediante el tratamiento estándar de cuidado, que incluye medicamentos antidiarreicos y/o reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también se pueden manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

#### Mielosupresión

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemias Ph+ tratados con terapia previa y que reciben bosutinib, se les debe realizar un conteo sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes y luego mensualmente después de eso o como se indique clínicamente.

Para los pacientes con LMC de FC Ph+ recientemente diagnosticados, se deben realizar conteos sanguíneos completos mensuales durante los tres primeros meses de tratamiento o como se indique clínicamente.

La mielosupresión se puede manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

#### Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib se puede asociar a la retención de líquidos, que incluye derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar y/o edema periférico. Se debe controlar y manejar a los pacientes mediante el tratamiento estándar de cuidado. Además, estos eventos también se pueden manejar por medio del retiro temporal de bosutinib, reducción de la dosis, y/o interrupción de bosutinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

#### Insuficiencia hepática

La exposición al bosutinib se aumenta en pacientes con una función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial baja para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave (en el valor inicial) (ver las secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia).

#### Disfunción renal

Se observó una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes tratados con bosutinib.

Entre 247 pacientes con LMC de FC de diagnóstico reciente tratados durante al menos 3 meses, la mediana de disminución desde el valor inicial en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Entre 216 pacientes tratados durante al menos 12 meses, la mediana de disminución desde el valor inicial en TFGe a los 12 meses fue de 11.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Entre 429 pacientes con leucemias Ph+ tratados durante al menos 3 meses en un estudio de un solo grupo fase 1/2 en pacientes con LMC resistente o intolerante a la terapia previa, la mediana de disminución con respecto al valor inicial en la TFGe a los 3 meses fue de 5.29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Monitoree la función renal de los pacientes en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, prestando atención especial a los pacientes con compromiso renal previo o factores de riesgo de disfunción renal.

En un estudio de disfunción renal, la exposición a bosutinib aumentó en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Se recomienda una reducción de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver las secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia).

#### **Reactivación de la Hepatitis B**

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha sido reportada en los pacientes que recibieron otros inhibidores de la tirosina cinasa de la región del punto de ruptura del gen Abelson (BCR-ABL). Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis que requirió un trasplante de hígado o significó un desenlace fatal.

Se debe considerar, en pacientes que inician tratamiento con bosutinib, realizar pruebas para determinar la infección por virus de la hepatitis B (VHB). Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (incluyendo a aquellos con enfermedad activa) y los pacientes que son positivos para la infección por el VHB durante el tratamiento deben ser atendidos por expertos en enfermedades del hígado y en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados muy de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de haber terminado el tratamiento.

#### Inhibidores del citocromo P-450 (CYP) 3A

La exposición al bosutinib se puede aumentar cuando se administra concomitantemente con inhibidores de CYP3A. Evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP3A (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

#### Inductores de CYP3A

La exposición al bosutinib se disminuye cuando se administra concomitantemente con inductores de CYP3A. Evitar el uso concomitante de inductores fuertes o moderados de CYP3A (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

### Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de bosutinib sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas. Los pacientes que toman bosutinib y que presentan mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un impacto potencial en la capacidad de conducir o de usar máquinas de manera segura, se deben abstener de estas actividades mientras persistan las reacciones adversas.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### Embarazo

No se recomienda el uso de bosutinib durante el embarazo o en mujeres en edad reproductiva que no utilicen anticonceptivos. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con bosutinib y por al menos 1 mes después de la última dosis. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva. Existen datos limitados sobre el uso de bosutinib en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza bosutinib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma bosutinib, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia mediante la placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se demostró la exposición fetal a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas con hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1.6 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 1.2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (con base en el ABC no unida en las especies respectivas). En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una menor cantidad de crías nacidas con la dosis de  $\geq 30$  mg/kg/día, además de una mayor incidencia de pérdida total de la camada y un menor crecimiento de las crías luego del nacimiento con la dosis de 70 mg/kg/día. La dosis que no produjo efectos adversos en el desarrollo (10 mg/kg/día) generó exposiciones iguales a 1.3 y 1.0 veces la exposición humana que resultó de las dosis clínicas de 400 mg y 500 mg, respectivamente (con base en el ABC no unida en las especies respectivas).

En un estudio de toxicidad de desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos presentaron varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta evaluada en conejos (10 mg/kg/día) que no resultó en reacciones adversas en el feto fue 0.9 veces la exposición de humanos resultado de la dosis clínica de 400 mg y de 0.7 veces la de exposición de humanos resultado de la dosis clínica de 500 mg (con base en el ABC no unida en las especies respectivas).

### Lactancia

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar o suministrar leche materna a infantes o niños. Mientras se desconoce si bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radiactividad derivada de bosutinib en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no se puede excluir un riesgo potencial para los infantes lactantes.

Después de una administración oral única (10 mg/kg) de [ $^{14}$ C] bosutinib radiomarcado a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó fácilmente en la leche materna tan pronto como a las 0.5 horas después de la administración. La concentración de la radioactividad en la leche fue hasta 8 veces mayor que la del plasma. Esto permitió observar concentraciones medibles de radioactividad en el plasma de crías lactantes.

### Fertilidad

Con base en los hallazgos no clínicos, bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función

reproductiva y la fertilidad en humanos (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

### Perfil de seguridad

LMC en fase crónica (FC) recientemente diagnosticada

Estudio de Bosutinib 400 mg

Un total de 268 pacientes recién diagnosticados con LMC en FC recibieron al menos 1 dosis de 400 mg de bosutinib como agente único en un estudio clínico aleatorizado de fase 3. Después de un mínimo de 12 meses de seguimiento, la mediana de la duración de la terapia fue de 14.1 meses (rango: 0.3 a 24.7 meses); la mediana de la intensidad de la dosis fue de 391.8 mg/día.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas para  $\geq 20\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib fueron diarrea (70.1% de los pacientes), náuseas (35.1%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (30.6%), trombocitopenia (35.1%), dolor abdominal (25.3%) y aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (22.8%). Las reacciones adversas de Grado 3 o Grado 4 informadas para  $\geq 5\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib fueron aumento de alanina aminotransferasa (19.0%), aumento de lipasa (9.7%), aumento de aspartato aminotransferasa (9.7%), trombocitopenia (9.0%), diarrea (7.8%), neutropenia (6.0%) y recuento de plaquetas disminuido (5.6%).

La mediana del tiempo de aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de tratamiento con bosutinib fue de 3 días, y la duración mediana de un evento fue de 3 días. La mediana del tiempo de inicio de las elevaciones de ALT o AST (todos los grados) observadas fue de 32 y 43 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 20 y 15 días, respectivamente.

Hubo 1 paciente en el grupo de tratamiento con bosutinib y 0 pacientes en el grupo de tratamiento con imatinib que experimentaron prolongación del intervalo QT corregido por el método Fridericia (QTcF) de más de 500 mseg.

Estudio del Bosutinib 500 mg

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg de 248 pacientes, a partir de un estudio clínico con asignación aleatoria y de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ en FC. Los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis por sobre una mediana de 55.4 meses (intervalo: 0.03 a 75.7 meses); la mediana de intensidad de dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informados para  $\geq 20\%$  de los pacientes en el grupo de bosutinib fueron diarrea (70.2% de los pacientes), náusea (35.0%), vómito (34.6%), aumento de ALT (34.2%), trombocitopenia (33.0%), dolor abdominal (30.6%), anemia (28.2%), aumento de AST (28.2%) y erupción (27.8%).

Las reacciones adversas de grado 3 o de grado 4 informadas para  $\geq 10\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con bosutinib fueron el aumento del nivel de ALT (19.4% de los pacientes), trombocitopenia (13.7%), aumento de la lipasa (12.5%) y diarrea (12.1%).

Tanto la mediana del tiempo de la aparición para la diarrea (de todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico con asignación aleatoria de fase 3, como la mediana de la duración de un evento, fue de 3 días. Entre los pacientes que tuvieron diarrea, la mediana numérica de los episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con BOSULIF fue de 3 (rango 1 a 88). La mediana del tiempo de la aparición para las elevaciones de ALT o de AST (de todos los



grados) observadas en el estudio de fase 3 de LMC Ph+ en FC recientemente diagnosticada, fue de 29 días y la mediana de la duración de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico con asignación aleatoria de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ en FC, 2 pacientes (0.8%) presentaron un intervalo QTcF mayor a 500 mseg. Los pacientes con una enfermedad cardiovascular no controlada o importante, que incluye la prolongación del intervalo QT, no se incluyeron en este estudio clínico (ver las secciones Farmacocinética y farmacodinamia y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Ha habido 2 reportes de choque anafiláctico en el estudio de fase 3 de LMC Ph+ en FC recientemente diagnosticada. Se interrumpió bosutinib en ambos pacientes y los eventos se solucionaron con un tratamiento sintomático. Un evento ocurrió en el primer día de la administración de bosutinib y el otro en el primer día del recomienzo de la administración de bosutinib después de una interrupción de dosis de aproximadamente 4 semanas (ver la sección Contraindicaciones).

### **LMC Ph+ en FC, en FA y en FB resistente o intolerante al imatinib**

El estudio clínico de fase 1/2 de un solo grupo incluyó a pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, fase acelerada o fase blástica: o leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa. La población de seguridad (que recibió al menos 1 dosis de bosutinib) incluyó a 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC de Ph+ en FC que eran resistentes o intolerantes al imatinib tenían una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses y la intensidad mediana de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC de Ph+ en FC resistentes o intolerantes a  $\geq 2$  inhibidores de tirosina quinasa (ITK, incluyendo imatinib, dasatinib, y/o nilotinib) que tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 9 meses; la intensidad mediana de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ en FA, LMC de FB o LLA resistentes o intolerantes al menos al imatinib, quienes tuvieron una mediana de duración de tratamiento con bosutinib de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. Las medianas de intensidad de las dosis fueron 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día en las cohortes de LMC FA, LMC FB, y LLA Ph+ , respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad para el  $\geq 20\%$  de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupción cutánea (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%) y cefalea (21%).

En el estudio de Fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, la mediana de tiempo para aparición de la diarrea (todos los grados) fue de 2 días y la mediana de duración de un evento fue de 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con BOSULIF fue de 3 (rango 1-268). Con base en las reacciones adversas informadas, la mediana de tiempo para aparición de las elevaciones de ALT o AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 18 y 18 días, respectivamente.

En el estudio de Fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo, 1 paciente (0.2%) experimentó un intervalo QTcF mayor de 500 mseg. Los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o significativa - que incluye la prolongación del intervalo QT - fueron excluidos por criterios protocolares en este estudio clínico (ver las Secciones Farmacocinética y farmacodinamia y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

### **Resumen tabulado de reacciones adversas (Tabla 7)**

Se informaron sobre las siguientes reacciones adversas en pacientes dentro de los estudios clínicos de bosutinib. Los estudios representan una evaluación de los datos de eventos adversos

de 1521 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib única con diagnóstico de LMC en FC de diagnóstico reciente, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, otras leucemias Ph+ y tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan por clasificación por órganos y sistemas.

**Tabla 7. Tabla de reacciones medicamentosas adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones medicamentosas adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Neumonía (que incluye neumonía atípica), infección de las vías respiratorias (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral de vías respiratorias), Influenza, Bronquitis, Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (que incluye disminución de la hemoglobina), neutropenia febril, neutropenia (incluyendo disminución del recuento de neutrófilos), granulocitopenia, leucopenia (que incluye disminución del recuento de glóbulos blancos), trombocitopenia (que incluye disminución del recuento de plaquetas)
Trastornos del sistema inmunológico	Choque anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipercalcemia (que incluye aumento del potasio sanguíneo), hipofosfatemia (que incluye fósforo sanguíneo disminuido), Deshidratación, Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, disgeusia
Trastornos del oído y del canal auditivo	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Derrame pericárdico, Pericarditis
Trastornos vasculares	Hipertensión* (que incluye presión arterial aumentada, Presión arterial sistólica aumentada, Hipertensión esencial, Crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria, Edema pulmonar agudo, Hipertensión pulmonar, Disnea, Derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal (que incluye hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia del tracto gastrointestinal bajo, hemorragia rectal, hemorragia del tracto gastrointestinal superior), pancreatitis (que incluye pancreatitis aguda), diarrea, vómito, dolor abdominal (que incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náusea, gastritis
Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, trastorno hepático), lesión hepática (que incluye lesión hepática inducida por medicamentos), función hepática anormal (que incluye prueba de función hepática anormal, aumento de la prueba de función hepática, aumento de las transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa, urticaria, prurito, acné, erupción cutánea (que incluye erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción generalizada, erupción papular, erupción macular)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda, Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda, Insuficiencia renal, deterioro renal

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga (que incluye malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema periférico), astenia, dolor torácico (que incluye molestias en el pecho), dolor
Pruebas complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (que incluye síndrome del intervalo QT largo, taquicardia ventricular), aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la lipasa (que incluye hiperlipasemia), aumento de la amilasa, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de Gama Glutamil-transferasa (GGT), aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre, aumento de bilirrubina en la sangre (que incluye hiperbilirrubinemia)

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma glutamiltransferasa.

\*RAM identificado post comercialización.

Nota: Los términos preferidos mostrados entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más precisa.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib

#### *Inhibidores de CYP3A*

Evitar el uso concomitante con inhibidores de CYP3A fuertes (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o inhibidores de CYP3A moderados (p.ej. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados de la toronja, imatinib, verapamil) debido a que puede ocurrir un aumento en la concentración plasmática de bosutinib.

Proceder con precaución si se utilizan inhibidores de CYP3A leves simultáneamente con bosutinib.

Se recomienda un medicamento concomitante alternativo sin inhibición potencial de enzima o con una inhibición mínima, si es posible.

Si se debe administrar bosutinib con un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado, entonces se debe considerar una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio de 24 pacientes sanos en el cual se administró 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A fuerte) con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de bosutinib 5.2 veces y el ABC de bosutinib en el plasma 8.6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo, en condiciones de ayuno.

En un estudio con 20 sujetos sanos en el cual se administró en forma simultánea una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor de CYP3A moderado) junto con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó 1.5 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  del bosutinib y 2.0 veces el ABC del bosutinib plasmático, en comparación con la administración única de bosutinib después de haber ingerido alimentos.

#### *Inductores de CYP3A*

Evitar el uso simultáneo de inductores de CYP3A fuertes (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o inductores de CYP3A moderados (p.ej. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

Con base en la amplia reducción en la exposición al bosutinib, que ocurrió cuando se co-administró bosutinib con rifampicina, es poco probable que el aumento de la dosis de bosutinib

cuando se coadministra con inductores de CYP3A fuertes o moderados, compense de manera suficiente la pérdida de exposición.

Proceder con precaución si se utilizan inductores de CYP3A leves simultáneamente con bosutinib.

En un estudio de 24 sujetos sanos en el cual se administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampina, fueron administrados concomitantemente una dosis de 500 mg de bosutinib. La rifampina disminuyó la  $C_{max}$  de bosutinib a 14% y el área bajo la curva (ABC) de bosutinib a 6 % de los valores de bosutinib después de haber ingerido alimentos.

#### *Inhibidores de bomba de protones (IBP)*

Proceder con precaución cuando se administra bosutinib simultáneamente con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se pueden considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP; bosutinib y los antiácidos deben administrarse en momentos separados (es decir, tomar bosutinib en la mañana y los antiácidos en la noche) cuando sea posible. Bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se coadministró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 pacientes sanos en ayuno, la  $C_{max}$  y el ABC de bosutinib disminuyeron en un 54% y en un 74%, respectivamente, de los valores observados cuando se administraba bosutinib (400 mg) solo.

#### *Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos*

En un estudio con 27 sujetos sanos en el cual se administró en forma simultánea una dosis única de bosutinib 500 mg con una dosis única de mesilato de dabigatrán etexilato 150 mg (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la  $C_{max}$  ni el ABC de dabigatrán en plasma, en comparación con una administración única de mesilato de dabigatrán etexilato después de haber ingerido alimentos. Los resultados del estudio indican que bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones clínicas entre fármacos ocurran como resultado de la inducción por bosutinib en el metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que las interacciones clínicas entre fármacos ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib en el metabolismo de los medicamentos que son sustratos de 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 al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes, pero pueden tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto gastrointestinal y OCT1.

### **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Bosutinib se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, de toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y fototoxicidad.

Bosutinib no tuvo efectos sobre las funciones respiratorias. En un estudio del sistema nervioso central (SNC), las ratas tratadas con bosutinib mostraron una disminución del tamaño de la pupila y deterioro de la marcha. No se estableció un nivel sin efectos negativos observados (NSEN) para el tamaño de la pupila, pero el NSEN para el deterioro de la marcha ocurrió en exposiciones 11 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 8 veces la exposición humana resultado de la dosis clínica de 500 mg (basado en una  $C_{max}$  libre en las

especies respectivas). La actividad de bosutinib *in vitro* en ensayos de genes relacionados con el éter-a-go-go humano (hERG) sugirió un potencial para la prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En un estudio de bosutinib por vía oral en perros, bosutinib no produjo cambio alguno en la presión sanguínea, arritmias anormales auriculares o ventriculares o la prolongación del intervalo PR, QRS o QTc del electrocardiograma (ECG) en exposiciones de tres y dos veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basada en una  $C_{max}$  libre en las especies respectivas). Se observó un aumento tardío de la frecuencia cardíaca. En un estudio de administración intravenosa en perros, se observaron incrementos transitorios en la frecuencia cardíaca y disminución de la presión sanguínea y una prolongación mínima del intervalo QTc (<10 mseg) a exposiciones que oscilaban entre aproximadamente de 5.8 a 20 veces y 4.2 veces a 14.6 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basada en una  $C_{max}$  libre en las especies respectivas). La relación entre los efectos observados y el tratamiento con medicamentos no fue concluyente.

Los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas de hasta 6 meses de duración y en perros de hasta 9 meses de duración revelaron que el sistema gastrointestinal era el órgano objetivo principal de toxicidad de bosutinib. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios fecales y se asociaron con una disminución en el consumo de alimentos y pérdida de peso corporal que ocasionó ocasionalmente muertes o eutanasia electiva. Las comparaciones de exposición indican que las exposiciones que no produjeron efectos adversos en los estudios de toxicidad de 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición humana, resultado de una dosis clínica de 400 mg o 500 mg (con base en el ABC libre en las especies respectivas).

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de un potencial mutagénico de bosutinib.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó ligeramente en los machos tratados con bosutinib, mientras que en las hembras tratadas con bosutinib se observaron aumentos en las resorciones embrionarias y disminuciones en las implantaciones y en los embriones viables. En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una menor cantidad de crías nacidas, una mayor incidencia de pérdida total de la camada y un menor crecimiento de las crías después del nacimiento. En un estudio de toxicidad de desarrollo en conejos a dosis tóxicas para la madre, se observaron anomalías fetales (esternebras fusionadas y 2 fetos con diversas observaciones viscerales) y una ligera disminución del peso corporal fetal. Un estudio en ratas lactantes demostró la excreción de la radiactividad derivada del bosutinib en la leche materna a niveles suficientes para permitir concentraciones medibles en el plasma de los cachorros lactantes.

Se demostró que el bosutinib absorbe la luz en el rango UV-B y UV-A y se distribuye en la piel y el tracto uveal de ratas pigmentadas. Sin embargo, el bosutinib no demostró un potencial de fototoxicidad de la piel o de ojos en ratas pigmentadas expuestas al bosutinib en presencia de radiación UV en exposiciones de bosutinib de hasta por lo menos 3.0 veces a 2.2 veces la exposición humana resultado de la dosis clínica de 400 mg o 500 mg, respectivamente (con base en una  $C_{max}$  libre en las especies respectivas).

Bosutinib no fue cancerígeno en ratas o ratones transgénicos. El estudio de carcinogenicidad en ratas se realizó durante 2 años con dosis de bosutinib de hasta 25 mg/kg en machos y 15 mg/kg en hembras. Las exposiciones a estas dosis fueron aproximadamente 1.5 veces (machos) y 3.1 veces (hembras) de la exposición humana a la dosis de 400 mg y 1.2 veces (machos) y 2.4 veces (hembras) de la exposición en humanos en la dosis de 500 mg. El estudio de carcinogenicidad en ratones transgénicos RasH2 se realizó durante 6 meses con dosis de bosutinib de hasta 60 mg/kg. La exposición a esta dosis fue 11.9 veces la exposición humana a la dosis de 400 mg y 9.3 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg.

### *Fertilidad*

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad se disminuyó levemente en machos con 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. En hembras que se aparearon con machos sin tratamiento previo, se observaron aumentos en la reabsorción embrionaria a  $\geq 10$  mg/kg/día, disminuciones en las implantaciones y embriones viables a 30 mg/kg/día. La dosis a la cual no se observaron efectos adversos reproductivos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día), resultó en exposiciones iguales a 0.6 y 0.3 veces respectivamente, y de 0.4 y 0.2 veces, respectivamente, la exposición humana que resulta a partir de las dosis clínicas de 400 mg y 500 mg, respectivamente (con base en el ABC no unida en las especies respectivas).

## **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

El bosutinib se debe tomar por vía oral una vez al día con los alimentos. Los pacientes deben tomar su dosis de bosutinib aproximadamente a la misma hora cada día.

En ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la intolerancia a la terapia.

En el caso de que el paciente no tome una dosis (retraso de más de 12 horas), el paciente no debe tomar dosis adicionales, sino tomar la dosis habitual prescrita al día siguiente.

### ***Fase crónica recién diagnosticada LMC Ph+***

La dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por vía oral una vez al día con los alimentos.

### ***LMC Ph+ de fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a la terapia previa***

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con los alimentos.

### **Incremento de la dosis**

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC Ph+, se permitió el aumento de la dosis por incrementos de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día en pacientes que no obtuvieron una respuesta hematológica, citogenética o molecular y que no tuvieron reacciones adversas de Grado 3 o mayores a la dosis de inicio recomendada.

### **Ajustes de dosis para reacciones adversas**

Reacciones adversas no hematológicas

Elevación de transaminasas hepáticas: Si ocurren elevaciones en las transaminasas hepáticas  $> 5$  veces el límite superior normal (LSN), se debe interrumpir bosutinib hasta una recuperación a  $\leq 2.5$  veces el LSN y después de eso, puede reanudarse a 400 mg una vez al día. Si la recuperación tarda más de 4 semanas, se debe considerar la discontinuación de bosutinib. Si ocurren elevaciones de la transaminasa  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con elevaciones de bilirrubina  $> 2$  veces el LSN y niveles de fosfatasa alcalina  $< 2$  veces el LSN, se debe discontinuar la administración de bosutinib (ver la sección Precauciones generales).

Diarrea: Para la diarrea de grado 3-4<sup>2</sup> (aumento de  $\geq 7$  deposiciones/día sobre el período inicial/pretratamiento) se debe interrumpir bosutinib y se puede reanudar a 400 mg una vez al día en el momento de la recuperación al grado  $\leq 1$  (ver la sección Precauciones generales).

---

<sup>2</sup> Criterios comunes de terminología para eventos adversos (versión 3)

Si se desarrolla otra toxicidad clínicamente significativa moderada o grave no hematológica, se debe interrumpir bosutinib y se puede reanudar a una dosis reducida en 100 mg una vez al día después resuelta la toxicidad. Si es apropiado clínicamente, se debe considerar un nuevo escalamiento de la dosis a la dosis inicial tomada una vez al día (ver la sección Precauciones generales). Las dosis menores a 300 mg/día se han empleado en pacientes; no obstante, no se ha podido establecer la eficacia.

#### Reacciones adversas hematológicas

Se recomiendan reducciones de dosis para la neutropenia grave o persistente y para la trombocitopenia, como se describe a continuación. Se pueden necesitar interrupciones o reducciones de dosis para toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente (Tabla 8).

**Tabla 8. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia**

<p>CNA<sup>a</sup> &lt; 1.0×10<sup>9</sup>/L y/o Plaquetas &lt; 50×10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Mantener bosutinib hasta CNA ≥1.0×10<sup>9</sup>/L y plaquetas ≥50×10<sup>9</sup>/L.</p> <p>Reanudar el tratamiento con bosutinib en la misma dosis si la recuperación se produce dentro de las 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante &gt;2 semanas, tras la recuperación reducir la dosis de 100 mg y reanudar el tratamiento.</p> <p>Si reincidiera cualquiera de estas citopenias, reducir la dosis en 100 mg adicionales en el momento de la recuperación y reanudar el tratamiento.</p> <p>Se han usado dosis menores a 300 mg/día en pacientes; no obstante, su eficacia no se ha establecido.</p>
---	---

<sup>a</sup> Abreviatura: CNA = Conteo de neutrófilos absolutos

#### Población pediátrica

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores a 18 años de edad.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve, moderada y grave, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg diarios. No existen datos clínicos para la eficacia a la dosis de 200 una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática y LMC. Sin embargo, con base en el modelado farmacocinético, se predice que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh clase A, B o C, respectivamente) resultará en un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis inicial recomendada (ver las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

##### *Fase crónica recién diagnosticada LMC Ph+*

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CL<sub>Cr</sub>] 30 a <50 mL/min, estimado por la fórmula de Cockcroft Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300

mg diarios con alimentos (consulte las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

En pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min, estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg al día con alimentos (consulte las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

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

*LMC Ph+ de fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a la terapia previa*

En pacientes con insuficiencia renal moderada ( $CL_{Cr}$  30 a 50 mL/min, estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg diarios con los alimentos (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

En pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min, estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg diarios con los alimentos (ver las secciones Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

Podrá considerarse la posibilidad de un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día con alimentos para los pacientes con insuficiencia renal moderada o a 400 mg una vez al día con alimentos para los pacientes con insuficiencia renal severa, si no presentan reacciones adversas severas o moderadas persistentes y si no logran una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de ningún evento adverso grave asociado a las sobredosis. Se debe observar a los pacientes que toman una sobredosis de bosutinib y proporcionar tratamiento de soporte adecuado.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja con 28 tabletas de 100 mg.  
Caja con 28 tabletas de 400 mg.  
Caja con 28 tabletas de 500 mg.

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.  
No utilizar durante el embarazo y la lactancia o en mujeres en edad reproductiva que no utilicen anticonceptivos.  
Mantener fuera del alcance de los niños.  
Solamente médicos oncólogos especialistas o con experiencia en quimioterapia antineoplásica deben prescribir este medicamento.  
Información exclusiva para profesionales de la salud.  
No se use en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

## **15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**



**Pfizer, S.A de C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Número SSA:** XXXYXXX SSA Fracción.  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** Número de tramite donde se aprueba la IPP

**Fecha de aprobación:** Fecha de emisión de oficio de aprobación.

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	25-May-2022
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	2-Jun-22
<b>Médico que revisó:</b>	Teodoro Muniz
<b>Fecha de revisión:</b>	2/06/22
<b>Referencia:</b>	CDSv17.0 (8Jun20) + Canadian Contraindications
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Nuevo producto + contraindicaciones de Canadá