



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Bosutinib tabletas
Fecha de CDS que reemplaza: 06 de Junio de 2015
Fecha Efectiva: 08 de Febrero de 2018
CDS versión: 15.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

Bosulif[®] (bosutinib) 100 mg tabletas.
Bosulif[®] (bosutinib) 500 mg tabletas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Tabletas de bosutinib de 100 mg: cada tableta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 100 mg de bosutinib.

Tabletas de bosutinib de 500 mg: cada tableta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 500 mg de bosutinib.

3. FORMA FARMACEÚTICA.

Tableta.

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

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

4. INFORMACIÓN CLÍNICA.

4.1. Indicaciones terapéuticas.

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

4.2. Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	<ul style="list-style-type: none">- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento.- Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.- Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (consulte la Sección 4.4).

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4^a, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 (consulte la Sección 4.4).

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día (consulte la sección 4.4).

^a Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (versión 3)

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a <1,0 × 10 ⁹ /L y/o Plaquetas <50 × 10 ⁹ /L	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥50 × 10 ⁹ /L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.
---	---

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Administración a pacientes con deterioro renal.

Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por dia con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL < 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por dia con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por dia con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al dia con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

4.3. Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados (consulte la Sección 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de

transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, elevaciones concurrentes en ALT $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1209 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib (consulte las Secciones 4.2, Ajustes de la dosis en función de las reacciones adversas no hematológicas, y 4.8). Estos resultados se observaron en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Mielosupresión.

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

A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también

pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial) (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución media desde la línea base en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en TGFe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y

síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

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

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados (consulte la Sección 4.5).

Inductores de CYP3A.

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados (consulte la Sección 4.5).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Efecto de otros medicamentos sobre el bosutinib.

Inhibidores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{máx}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{máx}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de

bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP).

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos.

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

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del 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 medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del 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 de inhibir la proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP por sus siglas en inglés, sistemáticamente), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP por sus siglas en inglés) OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT por sus siglas en inglés) OAT1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés) OCT1, y OCT2 en concentraciones relevantes clínicamente, pero puede tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto intestinal y OCT1.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Según descubrimientos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día y disminuciones en los implantes y embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0.4 y 0.2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Embarazo.

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Solo existen datos limitados sobre mujeres embarazadas que consuman bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas Sprague-Dawley en estado de gravidez, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas de hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1,6 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del 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 con varias

observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la de los seres humanos a la dosis de 400 mg y 0,7 veces la de los seres humanos a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

Lactancia.

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes.

Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [¹⁴C] a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

No se han realizado estudios con respecto a los efectos del bosutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aquellos pacientes que consuman bosutinib que presenten mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un efecto potencial en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria de manera segura deben abstenerse de realizar estas actividades mientras estas reacciones adversas persistan.

4.8. Reacciones adversas.

Perfil de seguridad.

Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\geq 20\%$ de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35,0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33,0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq 10\%$ de los pacientes en el brazo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19.4% de los pacientes), trombocitopenia (13.7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12.1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, el número promedio de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas (consulte la Sección 4.3).

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\geq 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase

1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la duración promedio de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, el número promedio de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosulif fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, el tiempo promedio de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la duración promedio fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso	283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones						
Infección de tracto respiratorio ^b	41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis	38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático						
Trombocitopenia ^c	118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d	83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)
Neutropenia ^e	46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^f	37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo						
Apetito disminuido	42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos	25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos*	65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Disnea	34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Efusión pleural	30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)
Nausea	131 (46.1)	5 (1.7)	57 (47.8)	1 (<1)	80 (47.9)	3 (1.7)
Vomito	106 (37.3)	11 (3.8)	45 (37.8)	1 (<1)	72 (43.1)	6 (3.5)
Dolor abdominal ^g	127 (44.7)	7 (2.4)	43 (36.1)	1 (<1)	49 (29.3)	9 (5.3)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^h	106 (37.3)	26 (9.1)	36 (30.2)	5 (4.2)	52 (31.1)	8 (4.7)
Prurito	27 (9.5)	2 (<1)	20 (16.8)	1 (<1)	10 (5.9)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	47 (16.5)	3 (1.0)	21 (17.6)	1 (<1)	23 (13.7)	1 (<1)
Dolor en la espalda	38 (13.3)	1 (<1)	14 (11.7)	3 (2.5)	16 (9.5)	3 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación						
Pirexia	76 (26.7)	3 (1.0)	18 (15.1)	0	64 (38.3)	4 (2.3)
Fatiga ⁱ	78 (27.4)	5 (1.7)	27 (22.6)	2 (1.6)	35 (20.9)	8 (4.7)
Edema ^j	43 (15.1)	2 (<1)	16 (13.4)	0	28 (16.7)	1 (<1)
Astenia	42 (14.7)	7 (2.4)	9 (7.5)	0	20 (11.9)	1 (<1)
Investigaciones						
Incremento Alanina transferasa	63 (22.1)	24 (8.4)	18 (15.1)	7 (5.8)	17 (10.1)	7 (4.1)
Incremento Aspartato Transferasa	56 (19.7)	11 (3.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	17 (10.1)	5 (2.9)

Fecha : 02OCT15.

Nota: Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el Diccionario Medico para Actividades Regulatorias (MedDRA, version 19.0)

Las columnas "Grado 3", "Grado 4" Indican la toxicidad máxima.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_rel_g34_safety - 25MAR17 21:30.

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mielógena crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mielógena crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mielógena crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = inhibidores de tirosina quinasa

^a Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basados en el MedDRA version 19.0

^b La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

LLD_Col_CDSv15.0_08Feb2018_v1

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)

^c La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.

^d Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.

^e Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.

^f Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos: Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.

^g Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.

^h Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.

ⁱ Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.

^j Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Infecciones e infestaciones

Muy comunes infección del aparato respiratorio (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral del aparato respiratorio) nasofaringitis)

Comunes neumonía (que incluye bronconeumonía, neumonía atípica primaria), gripe, bronquitis,

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy comunes Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos).

Comunes Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas)

Poco comunes neutropenia febril, granulocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Poco comunes Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Trastornos metabólicos y alimentarios

Muy comunes disminución del apetito
Comunes Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fosforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes Dolor de cabeza, mareos.
Comunes Disgeusia

Trastornos del oído y el laberinto

Comunes Tinnitus

Trastornos cardíacos

Comunes Derrame pericárdico
Poco comunes Pericarditis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy comunes Disnea
Comunes Derrame pleural
Poco comunes Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas
Comunes Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.
Poco comunes Pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Comunes Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad , trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)
Poco comunes lesión hepática

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Muy comunes Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).
Comunes Urticaria, prurito, acné
Poco comunes Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.
Frecuencia desconocida Síndrome de Stevens- Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy comunes Artralgia, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios

Comunes insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal
Poco comunes deterioro renal

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy comunes Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico),astenia.
Comunes Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.

Investigaciones

Muy comunes Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).

Comunes Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

(incluyendo hiperbilirrubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa;
GGT = gamma-glutamilttransferasa.

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

4.9. Sobredosis.

La experiencia con sobredosis de bosutinib en estudios clínicos se limitó a casos aislados. No hubo informes de eventos adversos graves asociados a las sobredosis. A los pacientes que hayan tomado una sobredosis de bosutinib se les debe mantener en observación y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1. Propiedades farmacodinámicas.

El bosutinib pertenece a una clase farmacológica de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. El bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la aparición de LMC. Los estudios de modelado indican que el bosutinib se une al dominio de quinasa de Bcr-Abl. El bosutinib también es un inhibidor de la familia Src de quinasas que incluye Src, Lyn y Hck. El bosutinib inhibe mínimamente al receptor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y al c-Kit.

En estudios *in vitro*, el bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares de LMC establecidas, líneas celulares de LLA Ph+ y células de LMC primitivas primarias derivadas de pacientes. El bosutinib inhibió 16 de las 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 (sin pelo), e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de Bcr-Abl resistentes al imatinib. El bosutinib también inhibe los receptores de las tirosinas quinasas 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 quinasa no receptora Csk, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 proteínas quinasas dependientes de la calmodulina.

Prolongación de QT.

Se evaluó el efecto de la administración de bosutinib 500 mg en el intervalo QT corregido (QTc) en un estudio aleatorizado, de dosis única, doble ciego (con respecto a bosutinib), cruzado, controlado con placebo y moxifloxacina abierto en 60 sujetos sanos.

Los datos de este estudio indican que el bosutinib no prolonga el intervalo QT en sujetos sanos con la dosis recomendada de 500 mg diarios con alimentos y bajo condiciones que den origen a

concentraciones plasmáticas supra-terapéuticas. Tras la administración de una dosis única oral de bosutinib 500 mg (dosis terapéutica) y bosutinib 500 mg con ketoconazol 400 mg (para lograr concentraciones supra-terapéuticas de bosutinib) en sujetos sanos, el límite superior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 95% alrededor del cambio medio en el intervalo QTc fue menor de 10 ms en todos los puntos temporales posteriores a la dosis. El cambio medio máximo (IC unilateral del 95%) en el intervalo QTc (del periodo inicial y ajustado de control) fue de 2,56 (0,54; 4,57) ms para el grupo de bosutinib y de 4,48 (2,14; 6,82) ms para el grupo de bosutinib más ketoconazol. No existe una prolongación en el intervalo QT >450 ms o un aumento con respecto al valor inicial para el intervalo QTc >30 ms, ni en el grupo con bosutinib ni en el grupo con bosutinib más ketoconazol.

Estudio clínico.

LMC Ph+ de Fase Crónica recientemente diagnosticada.

Se realizó un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo de fase 3 para determinar la eficacia y la seguridad en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada. Los pacientes fueron aleatorizados de forma 1:1 para el tratamiento con bosutinib 500 mg una vez por día o para el tratamiento con imatinib 400 mg una vez por día.

El propósito principal del estudio fue comparar la RCgC a 1 año en pacientes con LMC de FC que recibieron bosutinib con la de aquellos que recibieron imatinib. Los objetivos de eficacia secundaria fueron calcular la respuesta molecular importante (RMI) a 1 año, estimar la duración de la RCgC, la RHC y la RMI y estimar el tiempo hasta la transformación a fase acelerada/fase blástica (FA/FB).

Un total de 250 pacientes aleatorizados para recibir bosutinib y 252 pacientes aleatorizados para recibir imatinib conformaron la población con intención de tratar (ITT). La aleatorización de pacientes fue estratificada por puntaje de Sokal y por región geográfica. El puntaje de Sokal se basa en la edad del paciente, el recuento de plaquetas, el porcentaje de blastos y el tamaño del bazo (medido en centímetros bajo el margen costal) Los grupos de riesgo pronóstico se definen como riesgo bajo (puntaje de Sokal <0,8), riesgo intermedio (Sokal 0,8 a 1,2) y riesgo alto (Sokal >1,2).

Las características del periodo inicial estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento, con respecto a la edad (la edad mediana fue de 48 años para el grupo con bosutinib y de 47 años para el grupo con imatinib, con 11,6% y 10,7% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), al sexo (mujeres 40,4% y 46,4%, respectivamente) y a la raza (caucásica 64,0% y 65,1%; asiática 25,6% y 22,6%, negra o afroamericana 0,8% y 1,2% y otras 9,2% y 11,1%, respectivamente). En el periodo inicial, la distribución de los puntajes de riesgo de Sokal fue similar para los grupos de tratamiento de bosutinib y de imatinib (riesgo bajo: 35,2% y 35,3%; riesgo intermedio 46,8% y 46,8%; riesgo alto: 18,0% y 17,9%, respectivamente).

A los 48 meses, el 61.7% de los pacientes aleatorizados en el grupo de bosutinib y 68.5% de los pacientes aleatorizados hacia el grupo de imatinib seguían recibiendo tratamiento de

primera línea, Los pacientes tratados con Bosutinib fueron descontinuados después del mes 60 y los pacientes tratados con imatinib fueron descontinuados después del mes 48.

En la finalización del estudio, las discontinuaciones debidas a una progresión de la enfermedad (Falla del tratamiento) en el grupo de bosutinib fueron del 5.6% comparadas al 13.9% en el grupo de imatinib. En contraste, las discontinuaciones debidas a los eventos adversos relacionados con el medicamento fueron del 25.0% en el grupo del bosutinib comparado con un 7.6% en el grupo del imatinib.

Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 5. El estudio no demostró que la RCgC a 1 año fuese diferente cuando se comparó el grupo de bosutinib (70% [IC del 95%: 64,3%; 75,7%]) con el grupo de imatinib (68% [IC del 95%: 62,1%; 73,6%]) en la población IDT (valor p bilateral = 0,601).

La RMI a 1 año fue importantemente diferente cuando el grupo de bosutinib (38.0%, [IC del 95%: 32.0%; 44.0%]) se comparó con el grupo de imatinib (25.4% [IC del 95%: 20,0%; 30,8%]) en la población IDT (valor p bilateral 0,002). Además, la tasa de RMC (es decir, no detectable) (p.e., $\leq 0.01\%$ BCR-ABL con un mínimo de 8100 transcritos celulares ABL) a 1 año fue de 10.8% (27 pacientes) en el grupo de bosutinib frente a 3.2% (8 pacientes) en el grupo de imatinib. La eficacia del bosutinib se demostró de manera coherente para la RMI a 1 año en diferentes subgrupos, que incluyen edad, sexo y valor inicial.

Tabla 5. Resultados de Eficacia en Pacientes Recientemente Diagnosticados con LMC en Fase Crónica (Datos de 12 Meses).

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

RCgC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; RMC = respuesta molecular completa; RMI = respuesta molecular importante.

^a Los análisis fueron estratificados por grupo de riesgo de Sokal (bajo, intermedio, alto) y por región, a menos que una prueba no estratificada resultara más apropiada.

^b Tasa de respuesta (IC del 95%)

^c Las comparaciones de investigación, los valores p proporcionados son solamente descriptivos.

^d Relación de riesgo (IC 95%) de un modelo de riesgos subdistribucional, proporcional estratificado y un valor-p de una prueba de Gray estratificada para las comparaciones exploratorias de las curvas de incidencia acumulativa (bosutinib versus imatinib) ajustando por el riesgo competente de discontinuación del tratamiento sin el evento.

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

La duración media de RCgC no fue alcanzada por ningún grupo de tratamiento. La probabilidad de Kaplan-Meier de mantener RCgC después de 4 años (Semana 192) fue de 92.9% (IC 95%: 87.8%, 95.9%) para el grupo de tratamiento de bosutinib y 88.9% (IC 95%: 83.2%, 92.7%) para el grupo de tratamiento del imatinib.

La duración media del RMI no fue alcanzada por ningún grupo de tratamiento, la probabilidad de Kaplan-Meier de mantener el RMI por 3 años (Semana 144) fue 94.7% (IC 95%: 89.6%, 97.3%) para el grupo de tratamiento con bosutinib y 98.0% (IC 95%: 93.8%, 99.3%) para el grupo de tratamiento de imatinib. Se observó que las tasas de los 3 años son referenciadas acá porque la mayoría de los sujetos de imatinib alcanzaron el primer RMI después de un año de tratamiento.

La transformación hacia la fase acelerada o la fase de crisis (blástica) mientras se encontraban en el tratamiento en el estudio ocurrieron menos frecuentemente con (n=5; 2.0%) que con los pacientes tratados con imatinib (n=12; 4.8%). Un total de 15 pacientes (6.0%) en el grupo de bosutinib comparado con 15 pacientes (6.0%) en el grupo de imatinib tuvieron un evento fatal mientras estaban en el estudio. La OS promedio no fue alcanzada en ningún grupo de tratamiento. Los estimados de Kaplan-Meier de OS a los 4 años para los pacientes tratados con bosutinib – e imatinib fue de 94.7% -(IC 95%: 90.8%, 96.9%) y 93.8%(IC 95%: 89.9%, 96.2%) respectivamente. El estimado de Kaplan-Meier para OS a 5 años para los pacientes de bosutinib fue de 94.1% (IC 95%: 90.1%, 96.5%).

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al Imatinib.

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

El propósito primario del estudio fue determinar la tasa de respuesta citogenética importante (RCgl) en pacientes con LMC de FC resistentes al imatinib que experimentaron exposición al imatinib solamente. Los objetivos de eficacia secundarios fueron: calcular la tasa de la RCgl en pacientes con LMC de FC intolerantes al imatinib que solamente habían estado expuestos al imatinib; calcular el tiempo hasta la RCgl y la duración de esta en pacientes con LMC de FC que solamente habían estado expuestos al imatinib; calcular el tiempo hasta la RHC y la duración de esta; calcular la tasa de la RCgl en pacientes con LMC de FC que son resistentes al dasatinib o al nilotinib, o que son intolerantes al dasatinib; calcular las tasas de OS y supervivencia sin progresión (PFS) a 1 y 2 años; calcular la tasa de la RHC en pacientes con LMC de FA/FB y calcular la tasa de la respuesta hematológica general (RHG) en pacientes con LMC de FA/FB.

Al momento del corte de datos, se inscribieron en el estudio 284 pacientes con LMC de FC tratados previamente con imatinib, con un seguimiento mínimo de 60 meses; 119 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y, al menos, 1 TKI adicional (dasatinib o nilotinib) con un seguimiento mínimo de 48 meses; 79 pacientes con LMC en FA tratados, al menos, con imatinib y con un seguimiento mínimo de 48 meses y 64 pacientes con LMC de FB tratados, al menos, con imatinib y con un seguimiento mínimo de 48 meses. De todos estos, hubo 262 pacientes con LMC de FC previamente tratados con imatinib; 112 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y, al menos, 1 TKI adicional y 132 pacientes con LMC de FC o de FB que fueron evaluables para detectar la eficacia. En este estudio, el 53% de los pacientes eran hombres, el 65% eran caucásicos y el 21% tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes contaba con antecedentes extensos de enfermedad con tratamientos previos extensos, que incluían imatinib, interferón y, en menor grado, trasplante de células madre. Entre los 284 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y ningún otro TKI, 195 pacientes (69%) eran resistentes al imatinib mientras que 89 pacientes (31%) eran intolerantes al imatinib. 70% eran resistentes al imatinib mientras que 36 pacientes (30%) eran intolerantes al imatinib. Entre los 143 pacientes con LMC de FC o LMC de FB tratados, al menos, con 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 de FC tratados con imatinib, de 9 meses en pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y, al menos, 1 ITK adicional, de 10 meses en pacientes con LMC de FA y de 3 meses en pacientes con LMC de FB. Cuarenta por ciento (40.0%) de los pacientes tratados con imatinib con LMC de FC, 24% de los pacientes tratados con imatinib y un TKI adicional para LMC de FC, y 3% de los pacientes de LMC de FB seguían permaneciendo en el tratamiento a partir del seguimiento mínimo.

El criterio de valoración de la eficacia utilizado para calcular el tamaño de la muestra de LMC de FC fue una RCgl no confirmada que incluyó respuestas citogenéticas parciales y completas. El criterio de valoración de la eficacia utilizado para calcular el tamaño de la muestra tanto de LMC de FA y como de LMC de FB fue una respuesta hematológica general (RHG) confirmada, definida como una respuesta hematológica importante (RHI) o un retorno a la fase crónica (RFC). A continuación se informan las tasas de las respuestas, así como también la duración de las respuestas, las estimaciones de la PFS y la OS para los pacientes con LMC de FC, LMC de FA y LMC de FB.

Los resultados de eficacia en los pacientes con LMC de FC tratados previamente con imatinib se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de FC Tratados con Imatinib

	Resistente a IM N = 200	Intolerante a IM N = 88	Total N = 288
Acumulativa			
RCgI (IC del 95%) ^a	55,4% (47,9; 62,7)	48,8% (37,4; 60,2)	53,4% (47,2; 59,5)
RCgC (IC del 95%) ^a	43,0% (35,8; 50,5)	42,5% (31,5; 54,1)	42,9% (36,8; 49,0)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgI al año 2 (IC del 95%) ^a	68,4% (57,8; 76,9)	88,0% (71,1; 95,3)	73,7% (65,0; 80,5)
En la Semana 24			
RCgI (IC del 95%) ^a	35,5% (28,6; 42,8)	30,0% (20,3; 41,3)	33,8% (28,2; 39,9)
RCgC (IC del 95%) ^a	24,2% (18,2; 31,0)	25,0% (16,0; 35,9)	24,4% (19,4; 30,1)

^a Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para las poblaciones evaluables respectivas (resistente al imatinib n = 186; intolerante al imatinib n = 80). La respuesta citogenética importante incluye las respuestas citogenéticas completas (0% de metafase Ph+) o parciales (1% a 35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de las metafases Ph+ de ≥20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. El análisis de hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (≥200 células) podría utilizarse para las evaluaciones citogenéticas posteriores al valor de referencia si ≥20 metafases no están disponibles.
RCgC = respuesta citogenética completa; IM = imatinib; K-M = Kaplan-Meier; RCgI = respuesta citogenética importante

Tabla 6. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de FC Tratados con Imatinib

	Resistente -IM N=195	Intolerante -IM N=89	Total N=284
Acumulativa			
RCgI (IC del 95%) ^b	58.8% (51.3, 66.0)	61.3% (49.7, 71.9)	59.5% (53.3, 65.5)
RCgC (IC del 95%) ^b	48.4% (40.9, 55.9)	52.5% (41.0, 63.8)	49.6% (43.4, 55.8)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgI al año 5 (IC del 95%) ^b	67.2% (56.8, 75.6)	79.8% (63.1, 89.5)	71.1% (62.6, 78.0)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgC al año 5 (IC del 95%) ^b	69.6% (57.9, 78.6)	68.2% (49.5, 81.3)	69.3% (59.7, 77.0)
En la semana 24			
RCgI (IC del 95%) ^b	35.7% (28.8, 43.1)	30.0% (20.3, 41.3)	34.0% (28.3, 40.1)
RCgC (IC del 95%) ^b	24.2% (18.2, 31.1)	25.0% (16.0, 35.9)	24.4% (19.4, 30.1)
Por Semana 24			
RCgI (IC del 95%) ^b	40.1% (32.9, 47.6)	40.0% (29.2, 51.6)	40.1% (34.1, 46.3)
RCgC (IC del 95%) ^b	26.9% (20.6, 34.0)	28.8% (19.2, 40.0)	27.5% (22.2, 33.3)

Tabla 6. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de FC Tratados con Imatinib

Abreviaturas: RCgC = respuesta citogenética completa; IM = imatinib; K-M = Kaplan-Meier; RCgl = respuesta citogenética importante

^a Estas son las tasas acumulativas de respuesta representando un seguimiento mínimo de 60 meses.

^b Los resultados de respuesta citogenética son presentados para las respectivas poblaciones evaluables (resistentes al imatinib n=82; intolerantes al imatinib n=80). La mayor respuesta citogenética completa incluida (0% metafases Ph+) o respuestas citogenéticas parciales (1%-35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases de Ph+ entre ≥ 20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. El análisis de hibridación fluorescente in situ (≥ 200 células) puede ser usado para evaluaciones citogenéticas posteriores al periodo inicial si ≥ 20 metafases no se encontraran disponibles.

El tiempo promedio para RCgl y RCgC no fue alcanzado. Los tiempos medios para RCgl y RCgC fueron 12.3 semanas (IC del 95%: 12.1; 12.7) y 23.7 semanas (IC del 95%: 12,3%; 24,1%), respectivamente, para pacientes con respuesta únicamente. De los 246 pacientes que no tuvieron RCgC en el periodo inicial, 57.3% (IC del 95%: 50.9%; 63.6%) y 47.2% (IC del 95%: 40.8%; 53.6%) de los pacientes alcanzaron RCgC y RCgl respectivamente, y mejoraron con relación a la respuesta inicial. La incidencia acumulativa de la progresión en el tratamiento o muerte y el estimado K-M de OS a los 5 años para todos los pacientes tratados fue de 19.0% (IC del 95%: 15.0%; 24.2%) y 83.1% (IC del 95%: 77.5%; 87.4%) respectivamente. La duración promedio de OS no fue alcanzada.

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

Los resultados de eficacia en pacientes con LMC de FC tratados previamente con imatinib y otro TKI se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de FC Previamente Tratados con Imatinib y Dasatinib y/o Nilotinib.

	Intolerante IM + (NI + D) o IM + NI (n=5)	Resistente IM + D (n=38)	Intolerante IM + D (n=50)	Resistente IM + NI (n=26)	Total (n=119)
Acumulativo^a					
RCgI (95% CI) ^b	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)
RCgC (95% CI) ^b	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 de K-M de mantener la RCgI al año 4 (IC del 95%) ^b	^c	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 de K-M de mantener la RCgC al año 4 (IC del 95%) ^{a,b}	^c	16.7% (0.8, 51.7)	65.8% (35.8, 84.3)	62.5% (22.9, 86.1)	54.4% (35.3, 70.0)
En la semana 24					
RCgI (95% CI) ^b	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)
RCgC (95% CI) ^b	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: RCgC = respuesta citogenética completa, IC = intervalo de confianza, D = dasatinib, IM = imatinib; NA = no aplicable, NI = nilotinib, K-M = Kaplan-Meier; RCgI = respuesta citogenética importante

^a Estas tasas de respuestas acumulativas de respuesta representan un seguimiento de mínimo 48 meses.

^b Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para las respectivas poblaciones evaluables (intolerante a IM + [NI + D] o a IM + NI n = 4; resistente a IM + D n = 35; intolerante a IM + D n = 43; resistente a IM + IM n = 26; total n = 108).

^c El tamaño de la muestra es demasiado pequeña para indicar estimados exactos. Para obtener las definiciones de las respuestas citogenéticas, consultar la Tabla 6.

La duración promedio de RCgI y RCgC no fueron alcanzados a partir del seguimiento mínimo, Los tiempos promedio de RCgI y RCgC fueron 12.3 semanas (95% CI: 12.0, 14.1) y 23.7 semanas (95% CI: 12.3, 47.7), respectivamente, solo en pacientes con respuesta a LMC de FC que fueran previamente tratados con imatinib y otro TKI, De los 104 pacientes que no presentaban RCgC en el periodo inicial, 35.6% (95% CI: 26.4%, 45.6%) y 27.9% (95% CI: 19.5%, 37.5%) pacientes mostraron RCgI y RCgC, respectivamente, y mejoraron la respuesta con relación al periodo inicial. La incidencia acumulativa de la progresión en el tratamiento o muerte y el estimado K-M de OS a los 4 años para todos los pacientes tratados fue de 23.5% (95% CI: 17.0%, 32.5%) y 77.0% (95% CI: 66.9%, 84.4%), respectivamente. La duración promedio de OS no fue alcanzada.

De los 119 pacientes en esta población con LMC de FC a los que se les realizó al menos 1 evaluación hematológica posterior al valor de referencia, 5 pacientes (4,2% [IC del 95%: 1,4%; 9,5%]) tuvieron una transformación confirmada de la enfermedad a FA durante el tratamiento con bosutinib.

Los resultados de eficacia en los pacientes con leucemia avanzada se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados de Eficacia en Pacientes de Fase Acelerada y de Fase Blástica Tratados al menos con Imatinib

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

Tabla 8. Resultados de Eficacia en Pacientes de Fase Acelerada y de Fase Blástica Tratados al menos con Imatinib

	FA Total (N=79)	FB Total (N=64)
--	--------------------------------	--------------------------------

Abreviaturas: RCgC = respuesta citogenética completa, IM = imatinib; FA: Fase Acelerada, FB= Fase Blástica, RCgl = respuesta citogenética importante, RHG = Respuesta hematológica general.

^a Los resultados de la respuesta hematológica son presentados para la población evaluable (AP n=72; BP n=54).

^b Estas son las tasas de respuesta acumulativa para la respuesta representando un seguimiento mínimo de 48 meses.

^c Los resultados de respuesta citogenética son presentados para la Población evaluable (AP n = 72; BP n = 54). Para definición de respuestas citogenéticas, ver Tabla 5.

Nota: Respuesta hematológica general (RHG) = respuesta hematológica importante (respuesta hematológica completa + sin evidencia de leucemia) o retorno a la fase crónica (RFC). Todas las respuestas fueron confirmadas luego de 4 semanas. Respuesta hematológica completa (RHC) para LMC de FA y FB: GB \leq LSN institucional, $100.000/\text{mm}^3 \leq$ recuento de plaquetas $< 450.000/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, $<5\%$ de mielocitos + metamielocitos en la médula ósea, $<20\%$ de basófilos en la sangre periférica y sin implicación extramedular. Sin evidencia de leucemia (NEL): cumple con todos los otros criterios para la RHC, excepto que pueden tener trombocitopenia ($20.000/\text{mm}^3 <$ recuento de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$) y/o neutropenia ($0,5 \times 10^9/\text{L} <$ ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Retorno a la fase crónica (RFC): desaparición de las características que definen las fases acelerada o blástica, pero aún se encuentra en la fase crónica.

En los pacientes con LMC de FA, la duración media de la RHG no fue alcanzada como el mínimo de seguimiento. EL tiempo promedio de RHG fue 12.0 semanas (95% CI: 11.1, 12.1) solo pacientes que presentaban respuesta. La duración media de RCgC y RCgl fue 84 semanas (95% CI: 24.0, no estimable) y 72 semanas (95% CI: 36.1, no estimable) respectivamente. Los tiempos promedio de RCgl y RCgC fueron 12.0 semanas (95% CI: 11.9, 12.1) y 23.8 semanas (95% CI: 12.0, 24.0), respectivamente, solo para pacientes que presentaban respuesta. De los 69 pacientes que no presentaban RCgC al inicio, 37.7% (95% CI: 26.3%, 50.2%) y 27.5% (95% CI: 17.5%, 39.6%) de los pacientes alcanzaron RCgl y RCgC respectivamente, y mejoraron con respecto a la respuesta inicial. La incidencia de la progresión en el tratamiento o muerte y el estimado K-M de OS a los 4 años para todos los pacientes tratados fue de 38.0% (95% CI: 28.6%, 50.3%) y 58.4% (95% CI: 45.6%, 69.1%), respectivamente. La duración media de OS no fue alcanzada.

De los 79 pacientes con LMC de FA, 3 pacientes [3.8% (95% CI: 0.8%, 10.7%)] tuvieron una transformación de la enfermedad confirmada a FB mientras se encontraban en tratamiento con bosutinib.

En los pacientes con LMC de FB la duración promedio de la RHG fue de 32 semanas (95% CI, 29.0, 54.6). El tiempo medio de RHG fue 8.9 semanas (95% CI, 4.1, 12.0) para pacientes con respuesta únicamente. La duración media de RCgl y RCgC fue 29.1 semanas (95% CI, 11.9, 38.3) y 20 semanas (95% CI, 9.1, 29.6), respectivamente. El tiempo medio para RCgl y RCgC fue 8.2 semanas (95% CI, 4.3, 12.0) y 8.4 semanas (95% CI, 4.1, 12.1), respectivamente, para pacientes con respuesta únicamente. De los 50 pacientes que no presentaban RCgC al inicio, 32.0% (95% CI, 19.5, 46.7) y 22.0% (95% CI, 11.5, 36.0) de los pacientes alcanzaron RCgl y RCgC respectivamente, y mejoraron con respecto a la respuesta inicial. La incidencia

acumulativa de la progresión en el tratamiento o muerte y el estimado K-M de OS a los 4 años para todos los pacientes tratados fue de 60.9% (95% CI: 50.1%, 74.1%) y 20.1% (95% CI: 6.2%, 39.8%), respectivamente. La duración media de OS fue 10.9 meses (95% CI: 8.7, 19.7).

5.2. Propiedades farmacocinéticas.

Absorción.

Luego de la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34%. La absorción fue relativamente lenta, y la mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) se alcanzó a las 6 horas. El valor medio (desviación estándar, [SD]) de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 90 (24) ng/mL, y el ABC media (DE) fue 2740 (790) ng·h/mL después de una única dosis de bosutinib (500 mg) con alimentos en pacientes sanos, respectivamente. El bosutinib presenta aumentos proporcionales a la dosis en el ABC y en la $C_{m\acute{a}x}$ en el rango de dosis de 200 mg a 800 mg. El consumo de alimentos aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ del bosutinib 1,8 veces y el ABC 1,7 veces, en comparación con el estado de ayuna. El valor de C_{max} promedio (DE) fue 146(20) ng/mL y el ABC_{max} promedio (DE) fue 2720 (442) ng.h/mL luego de 15 dosificaciones diarias de tabletas de bosutinib (400 mg) con alimentos; y el valor medio (SD) de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 200 (12) ng/mL y la media (SD) del ABC_{max} fue 3650 (425) ng·h/mL después de 15 dosificaciones diarias de tabletas de bosutinib (500 mg) con alimentos en pacientes con LMC.

El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. El lansoprazol disminuye la exposición al bosutinib (consulte la Sección 4.5).

Distribución.

Tras la administración de una dosis única (120 mg) de bosutinib intravenoso (IV) a pacientes sanos, el bosutinib presento un volumen medio de distribución (DE) de 2441 (796) L , lo que indica que el bosutinib se distribuye extensamente al tejido extravascular. El bosutinib estaba fuertemente unido 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 el bosutinib (compuesto primario) experimenta predominantemente el metabolismo hepático en los seres humanos. Después de la administración de dosis únicas o múltiples de bosutinib (400 mg o 500 mg) a seres humanos, los metabolitos circulantes principales parecieron ser bosutinib oxidoclorado (M2) y *N*-desmetilado (M5), y el bosutinib *N*-óxido (M6) pareció ser un metabolito circulante menor. La exposición sistemática del metabolito *N*-desmetilado fue del 25% del compuesto primario, mientras que el metabolito oxidoclorado fue del 19% del compuesto primario. Los 3 metabolitos mostraron actividad que fue $\leq 5\%$ de la del bosutinib en un ensayo de proliferación independiente del anclaje de fibroblastos transformados por Src. En las heces, el bosutinib y el bosutinib *N*-desmetilo fueron los principales componentes relacionados con el medicamento. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que la isoenzima importante del CYP450 involucrada en el metabolismo del bosutinib es la CYP3A4. No se observó

metabolismo del 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 el bosutinib a su metabolito *N*-óxido.

Eliminación.

En 14 sujetos sanos a quienes se administró una única dosis IV de bosutinib (120 mg), la media (SD) de vida media ($t_{1/2}$) de eliminación en fase terminal fue de 35.5 (8.5) horas y la media (SD) de eliminación (CL/F) fue de 63.6 (14.1) L/h. En 6 sujetos masculinos sanos a quienes se administró una única dosis oral de bosutinib radiomarcado con [C^{14}], se recuperó un promedio del 94,6% de la radiactividad total administrada en 9 días; las heces (91,3% de la dosis) constituyeron la vía de excreción importante, y el 3,29% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción fue rápida; el 75% de la dosis se recuperó dentro de las 96 horas. La excreción del bosutinib inalterado en la orina fue lenta, aproximadamente, del 1% de la dosis administrada, en sujetos sanos.

Poblaciones Especiales.

Deterioro Hepático.

En un estudio de una única dosis oral, se evaluó el bosutinib (200 mg) administrado con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con deterioro hepático sin LMC (clases A, B y C de Child Pugh) y 9 sujetos sanos emparejados. El valor de la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib en plasma se incrementó 2,4 veces, 2 veces y 1,5 veces, respectivamente, en las clases A, B y C de Child-Pugh; y el ABC de bosutinib en plasma se incrementó 2,3 veces, 2 veces y 1,9 veces, respectivamente. La $t_{1/2}$ de bosutinib aumentó en pacientes con deterioro hepático en comparación con los sujetos sanos.

Deterioro Renal.

En un ensayo de deterioro renal específico, se administró una única dosis de bosutinib 200 mg con alimentos a 26 sujetos sin LMC con deterioro renal leve, moderado o severo y a 8 voluntarios sanos similares. El deterioro renal se basó en la CrCl (calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault) de <30 mL/min (deterioro renal severo), $30 \leq CrCl \leq 50$ mL/min (deterioro renal moderado) o $50 < CrCl \leq 80$ mL/min (deterioro renal leve). En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con deterioro renal moderado y severo presentaron un aumento en el ABC del 35% y 60%, respectivamente. No se modificó la exposición al bosutinib en los sujetos con deterioro renal leve. La vida media del bosutinib en sujetos con deterioro renal fue similar a la vida media en sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos de seguridad.

El bosutinib ha sido evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y fototoxicidad.

El bosutinib no tuvo efectos en las funciones respiratorias. En un estudio del sistema nervioso central (SNC), las ratas tratadas con bosutinib exhibieron una disminución en el tamaño de la

pupila y dificultad de la marcha. No se estableció un nivel sin efecto observado (NOEL) para el tamaño de la pupila, pero el NOEL para la dificultad de la marcha se produjo a exposiciones >8 veces las de los pacientes con LMC que reciben la dosis de 500 mg. La actividad del bosutinib *in vitro* en ensayos de hERG indica un potencial para la prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En un estudio oral de bosutinib en perros, el bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, arritmias auriculares o ventriculares anormales ni prolongación del intervalo PR, QRS o QTc del electrocardiograma (ECG) a exposiciones hasta 2 veces (al comparar la C_{máx} y con base en la fracción no unida en las respectivas especies) la exposición clínica a la dosis de 500 mg. Se observó un incremento retrasado en la frecuencia cardíaca. En un estudio intravenoso en perros, se observaron aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca y disminuciones en la presión arterial, y una mínima prolongación del intervalo QTc (<10 ms) a exposiciones que oscilan entre 4,2 y 14,6 veces la exposición clínica posterior a la dosis de 500 mg. La relación entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento no fue concluyente.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas de, como máximo, 6 meses de duración en ratas y de, como máximo, 9 meses de duración en perros revelaron que el sistema gastrointestinal es el órgano objetivo primario de la toxicidad del bosutinib. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios en las heces y se asociaron a la disminución en la ingesta de alimentos y la pérdida de peso corporal que, en ocasiones, llevó a la muerte o a la eutanasia electiva. Las comparaciones de exposición indican que las exposiciones que no generaron efectos adversos en los estudios de toxicidad de 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a las exposiciones en seres humanos después de una dosificación múltiple de 500 mg.

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 del bosutinib.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó ligeramente en los machos tratados con bosutinib, mientras que se observaron aumentos en las resorciones embrionarias y disminuciones en los implantes y los embriones viables en las hembras tratadas con bosutinib. En estudios de toxicidad del desarrollo con bosutinib, no se observaron efectos en ratas. En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos a una posología tóxica para la madre, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos con diversas observaciones viscerales) y un leve descenso en el peso del feto. Un estudio en ratas lactantes demostró la excreción de la radiactividad derivada del bosutinib en la leche materna a niveles suficientes para permitir concentraciones mensurables en el plasma de crías lactantes.

Se demostró que el bosutinib absorbe la luz en los rangos UV-B y UV-A y se distribuye en la piel y en el tracto uveal de ratas pigmentadas. Sin embargo, el bosutinib no demostró un potencial de fototoxicidad de la piel ni de los ojos en ratas pigmentadas expuestas al bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones de bosutinib al menos 8 veces mayores que la exposición humana producida por la dosis de 500 mg.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis de 2 años, por vía oral en ratas a dosis de bosutinib de, como máximo, 25 mg/kg/día en machos y 15 mg/kg/día en hembras. Las exposiciones alcanzadas en la dosis alta fueron de, aproximadamente, 1,5 a 3 veces la

exposición humana (según el ABC) a la dosis de bosutinib de 500 mg/día. El estudio fue negativo en lo que respecta a hallazgos carcinogénicos.