

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

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

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color amarillo y con forma ovalada biconvexa, marcado con “Pfizer” en una cara y con “100” en la otra.

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rojo y con forma ovalada biconvexa, marcado con “Pfizer” en una cara y con “500” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bosulif está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de 500 mg de bosutinib una vez al día. En los ensayos clínicos se mantuvo el tratamiento con bosutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejó de ser tolerado por el paciente.

Ajustes de dosis

En el ensayo clínico de fase 2, en pacientes adultos con leucemia Ph+ tratada previamente, se permitió subir la dosis hasta 600 mg administrados una vez al día junto con alimentos, en aquellos pacientes que no habían experimentado reacciones adversas graves o moderadas persistentes en cualquiera de las siguientes circunstancias. A un total de 85 pacientes (15,2%), que iniciaron el tratamiento a dosis ≤ 500 mg (n = 558), se les aumentó la dosis hasta 600 mg de bosutinib.

Circunstancias que llevaron al aumento de la dosis

- Ausencia de respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas.
- Ausencia de respuesta citogenética completa (RCyC) transcurridas 12 semanas.

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

Ajustes de dosis en función de las reacciones adversas

Ajustes de dosis en función de las reacciones adversas no hematológicas

Si aparece toxicidad no hematológica moderada o grave, clínicamente significativa, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib, y una vez resuelta la toxicidad se puede reanudar el tratamiento a dosis de 400 mg una vez al día. Si resulta adecuado desde el punto de vista clínico, puede plantearse ir aumentando la dosis hasta 500 mg una vez al día (ver sección 4.4).

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

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

Ajustes de dosis en función de las reacciones adversas hematológicas

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

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

RAN ^a $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	No tratar con bosutinib hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. Si se produce recuperación dentro de un plazo de 2 semanas, reanudar el tratamiento con bosutinib a la misma dosis que antes. Si los recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento. Si vuelve a aparecer citopenia, reducir la dosis en 100 mg tras la recuperación, y reanudar el tratamiento. No se han evaluado dosis inferiores a 300 mg/día.
---	--

^aRAN = recuento absoluto de neutrófilos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Se puede considerar un aumento de la dosis a 500 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o a 400 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave en los casos en los que no se hayan experimentado reacciones adversas graves o moderadas persistentes en cualquiera de las siguientes circunstancias.

Circunstancias que llevaron al aumento de la dosis

- Ausencia de RHC transcurridas 8 semanas.
- Ausencia de RCyC transcurridas 12 semanas.

Trastornos cardiacos

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

Trastorno gastrointestinal reciente o en curso, clínicamente significativo

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Bosulif debe tomarse por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver sección 5.2). Si el paciente olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

4.3 Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones de la función hepática

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

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

Diarrea y vómitos

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

Mielosupresión

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

Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib puede asociarse a una retención de líquidos, incluyendo derrame pericárdico, derrame pleural y edema pulmonar. Los pacientes se deben monitorizar y controlar utilizando el tratamiento habitual. Además, estos efectos pueden controlarse interrumpiendo temporalmente el tratamiento con bosutinib, reduciendo la dosis o con la retirada definitiva de bosutinib (ver secciones 4.2 y 4.8).

Lipasa sérica

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

Infecciones

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

Potencial proarrítmico

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

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

Insuficiencia renal

El tratamiento con bosutinib puede provocar una disminución clínicamente significativa de la función renal en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución a lo largo del tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que recibieron tratamiento con bosutinib en ensayos clínicos. Los pacientes con leucemia Ph⁺ tratada previamente y en fase avanzada que participaron en el ensayo clínico internacional, fase 1/2, de brazo único, mostraron una mediana de disminución de la TFGe de 5,29 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, de 7,11 ml/min/1,73 m² a los 6 meses y de 10,92 ml/min/1,73 m² a los 36 meses en relación con el valor basal. Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la LMC mostraron una mediana de disminución de la TFGe de 5,06 ml/min/1,73 m² a los 3 meses, de 7,65 ml/min/1,73 m² a los 6 meses y de 15,62 ml/min/1,73 m² a los 48 meses en relación con el valor basal. Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y supervisarla minuciosamente durante el tratamiento con bosutinib, prestando especial atención en el caso de aquellos pacientes que tienen una insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que puedan provocar nefrotoxicidad, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

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

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

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

Reacciones cutáneas graves

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

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

Inhibidores del CYP3A

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

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

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

Inductores del CYP3A

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

Efecto de los alimentos

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre bosutinib

Inhibidores del CYP3A

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

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

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

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

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

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

Inductores del CYP3A

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

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

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

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

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

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

Efectos de bosutinib sobre otros medicamentos

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

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

Estudios *in vitro* muestran que es improbable que aparezcan interacciones medicamentosas a la dosis terapéutica, como consecuencia de la inhibición por parte del bosutinib sobre el metabolismo de

medicamentos que sean sustratos del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

Teniendo en cuenta los hallazgos no clínicos, bosutinib podría alterar la función reproductora y la fertilidad en los seres humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 870 pacientes con leucemia Ph+ recibieron al menos una dosis de bosutinib como agente único. Dichos pacientes tenían LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, o bien LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica resistente o intolerante a tratamientos anteriores, o bien tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. De dichos pacientes, 248 procedían del estudio de fase 3 realizado en pacientes con LMC no tratados previamente, y 570 y 52 pacientes procedían de 2 estudios de fase 1/2 realizados en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente. La mediana de la duración del tratamiento fue de 16,6 meses (intervalo: de 0,03 a 30,4 meses), de 11 meses (intervalo: de 0,03 a 55,1 meses) y de 5,5 meses (intervalo: de 0,3 a 30,4 meses), respectivamente.

Se notificó al menos una reacción adversa de grado variable de toxicidad en 848 (97,5%) pacientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron diarrea (78,5%), náuseas (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vómitos (37,1%), dolor abdominal (33,4%), erupción cutánea (32,4%), anemia (27,4%), pirexia (23,4%) y elevación de la concentración de alanina aminotransferasa (ALT) (22,3%). Se notificó al menos una reacción adversa de grado 3 o grado 4 en 531 (61,0%) pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), elevación de la concentración de ALT (10,2%), diarrea (9,1%), erupción cutánea (6,1%), elevación de la concentración de lipasas (5,2%) y elevación de la concentración de aspartato aminotransferasa (AST) (5,0%).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes de los estudios clínicos con bosutinib (Tabla 2). Representan una evaluación de los datos de las reacciones adversas procedentes de 870 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, o con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, o con LLA Ph+ resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores, y que habían recibido al menos una dosis de bosutinib como agente único.

Estas reacciones adversas se presentan conforme al sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 - Reacciones adversas de bosutinib

<i>Sistema de Clasificación de órganos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i>	<i>Todos los grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del aparato respiratorio ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Frecuentes	Neumonía ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Gripe	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronquitis	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nasofaringitis	81 (9,3)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral*	4 (0,5)	2 (0,2)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anemia	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leucopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Frecuentes	Neutropenia febril	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Poco frecuentes	Granulocitopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
	Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al fármaco	12 (1,4)	7 (0,8)
Poco frecuentes		Shock anafiláctico	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Frecuentes	Deshidratación	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hiperpotasemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)

<i>Sistema de Clasificación de órganos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i>	<i>Todos los grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
		Hipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Frecuentes	Mareo	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Disgeusia	18 (2,1)	0	0
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos	8 (0,9)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Derrame pericárdico	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		QT prolongado en el electrocardiograma ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Poco frecuentes	Pericarditis	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión ^d	48 (5,5)	14 (1,6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos	125 (14,4)	0	0
	Frecuentes	Disnea	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Derrame pleural	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Poco frecuentes	Insuficiencia respiratoria	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Edema pulmonar agudo	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Hipertensión pulmonar	4 (0,5)	1 (0,1)	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Vómitos	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Náuseas	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Dolor abdominal ^e	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Frecuentes	Gastritis	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Poco frecuentes	Pancreatitis aguda	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hemorragias gastrointestinales ^f	6 (0,7)	5 (0,6)	0
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Aumento de aspartato aminotransferasa	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad ^g	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Función hepática anormal	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Aumento de la bilirrubina plasmática	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ^h	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Frecuentes	Urticaria	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Acné	25 (2,9)	0	0
		Prurito	71 (8,2)	3 (0,3)	0
	Poco frecuentes	Eritema multiforme	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Erupción exfoliativa	6 (0,7)	1 (0,1)	0
		Erupción medicamentosa	5 (0,6)	1 (0,1)	0
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica*	---	---	---	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Frecuentes	Mialgia	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Dolor de espalda	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Poco frecuentes	Fallo renal agudo	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Insuficiencia renal	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Edema ⁱ	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Fatiga ^j	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Frecuentes	Dolor torácico ^k	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Dolor	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Lipasa elevada	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Creatinina plasmática elevada	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Amilasa plasmática elevada	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Creatina-fosfoquinasa plasmática elevada	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Se han combinado los siguientes términos:

- ^a Infección del aparato respiratorio, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección vírica de las vías respiratorias superiores, infección vírica del aparato respiratorio.
- ^b Neumonía, bronconeumonía, neumonía atípica primaria, neumonía lobular.
- ^c Prolongación del QTc en el electrocardiograma, síndrome del QTc largo.
- ^d Trastornos vasculares hipertensivos, presión arterial aumentada.
- ^e Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen, malestar abdominal, dolor abdominal a la palpación, dolor gastrointestinal.
- ^f Hemorragia gastrointestinal, hemorragia gástrica, hemorragia en el tracto gastrointestinal superior.
- ^g Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica.
- ^h Erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción pruriginosa, erupción generalizada, erupción papular.
- ⁱ Edema, edema facial, edema localizado, edema periférico.
- ^j Fatiga, malestar general.
- ^k Dolor torácico, malestar torácico.

* RAM identificadas durante la fase posterior a la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las descripciones que se incluyen a continuación están basadas en las observaciones realizadas sobre la seguridad con una población de 870 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de bosutinib o bien en un estudio clínico de fase 3 que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada o bien en estudios clínicos de fase 1/2 realizados con un único grupo de pacientes, en los que se incluyó a pacientes que eran resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores y que tenían LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, o LLA Ph+.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De los 224 (26%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de anemia, a 5 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la anemia. De estos pacientes, 125 (56%) experimentaron toxicidad de grado 1 o 2 como toxicidad máxima, en 76 (34%) pacientes fue de grado 3, y en 23 (10%) pacientes fue de grado 4. En estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 658 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 12 días (intervalo comprendido entre 1 y 502 días).

De los 135 (16%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de neutropenia, a 13 pacientes se les suspendió bosutinib a causa de la neutropenia. Treinta y siete (27%) pacientes experimentaron acontecimientos de grado 1 o 2, como toxicidad máxima. La neutropenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 66 (49%) pacientes, y fue de grado 4 en 32 (24%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 56 días (intervalo comprendido entre 2 y 840 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 14 días (intervalo comprendido entre 1 y 454 días).

De los 326 (38%) pacientes con notificaciones por reacciones adversas de trombocitopenia, a 29 (9%) pacientes se les suspendió el tratamiento con bosutinib a causa de la trombocitopenia. Ciento quince (35%) pacientes experimentaron acontecimientos de Grado 1 o 2, como toxicidad máxima. La trombocitopenia de grado 3 como toxicidad máxima fue experimentada por 124 (38%) pacientes, y fue de grado 4 en 87 (27%) pacientes. En los pacientes con acontecimientos adversos de trombocitopenia, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 28 días (intervalo comprendido entre 1 y 968 días) y la mediana de la duración por acontecimiento fue de 14 días (intervalo comprendido entre 1 y 666 días).

Trastornos hepato biliares

En los pacientes con notificaciones por reacciones adversas de elevaciones de ALT o de AST (todos los grados), la mediana del tiempo observado en el estudio hasta la aparición de estos trastornos fue de 28 días, con un intervalo comprendido entre 6 y 841 días hasta la aparición de la elevación de la ALT y comprendido entre 1 y 680 días hasta la aparición de la elevación de la AST. La mediana de la duración por acontecimiento fue de 15 días (intervalo comprendido entre 1 y 336 días) y de 14 días (intervalo comprendido entre 1 y 595) para la ALT y la AST, respectivamente.

A lo largo de todo el programa de desarrollo se produjo, sin causas obvias, una elevación simultánea de las concentraciones de transaminasas ($\geq 3 \times \text{LSN}$) y de bilirrubina ($> 2 \times \text{LSN}$) con la fosfatasa alcalina ($< 2 \times \text{LSN}$) en 1/1.209 ($< 0,1\%$) de los sujetos tratados con bosutinib. Esta observación tuvo lugar en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol en una paciente con cáncer de mama metastásico.

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Trastornos gastrointestinales

De los 681 (78%) pacientes que experimentaron diarrea, 665 tuvieron acontecimientos diarreicos relacionados con el medicamento y a 8 se les retiró el tratamiento con bosutinib a causa de ese acontecimiento. Se administraron medicamentos concomitantes para tratar la diarrea en 461 (68%) pacientes. La diarrea fue de grado 1 o 2 como toxicidad máxima en el 89% de los pacientes y de grado 3 en el 11%; 1 paciente (< 1%) sufrió un acontecimiento de grado 4. En los pacientes con diarrea, la mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 594 días) y la mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado fue de 2 días (intervalo comprendido entre 1 y 910 días).

De los 681 pacientes con diarrea, a 104 (15%) pacientes se les interrumpió el tratamiento, y a 98 (94%) de ellos se les volvió a instaurar el tratamiento con bosutinib. De los pacientes a quienes se les reinstauró el tratamiento, 95 (97%) no presentaron más acontecimientos diarreicos o no se les suspendió bosutinib a causa de acontecimientos diarreicos posteriores.

Trastornos cardiacos

Tres pacientes (0,3%) sufrieron una prolongación del intervalo QTcF (superior a 500 milisegundos). Ocho (0,9%) pacientes, incluso 2 de ellos con una prolongación del intervalo QTcF superior a 500 milisegundos, experimentaron un aumento del QTcF desde el nivel basal que excedió los 60 milisegundos. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares no controladas o importantes, incluyendo prolongación del QTc en los electrocardiogramas basales (ver secciones 5.1 y 5.3).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01XE14.

Mecanismo de acción

Bosutinib pertenece a un grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. Bosutinib inhibe la quinasa anormal Bcr-Abl que promueve la LMC. Los estudios de modelización indican que bosutinib se une al dominio quinasa de Bcr-Abl. Bosutinib es además un inhibidor de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe mínimamente el receptor de PDGF y c-Kit.

En los estudios *in vitro*, bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de LLA Ph+ y de células de LMC primitivas primarias, obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de Bcr-Abl resistentes a imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento con bosutinib redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (*nude mice*) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de Bcr-Abl resistentes a imatinib. Además, bosutinib inhibe

los receptores de tirosin-quinasa c-Fms, EphA y los receptores B, las quinasas de la familia Trk, las quinasas de la familia Axl, las quinasas de la familia Tec, algunos miembros de la familia ErbB, la tirosin-quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y dos protein-quinatas dependientes de la calmodulina.

Efectos farmacodinámicos

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

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

En un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático, se observó una frecuencia creciente de prolongación del intervalo QTc > 450 ms, a medida que la función hepática disminuía. En el estudio clínico de fase 1/2 realizado en pacientes con leucemias Ph+ tratadas previamente, se observaron en 6 (1,1%) de 562 pacientes, cambios en el intervalo QTcF que diferían > 60 ms respecto del intervalo basal. En el estudio clínico de fase 3 realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticados, se observaron en 2 (0,8%) de 248 pacientes que recibían bosutinib, cambios en el intervalo QTcF que diferían > 60 ms respecto del intervalo basal. No se puede descartar que bosutinib tenga potencial proarrítmico.

Eficacia clínica

Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada y blástica, resistente o con intolerancia a imatinib

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

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

La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta citogenética mayor (RCyM) en la semana 24 en los pacientes con LMC en fase crónica resistente a imatinib, tratados previamente con un único TKI (imatinib). Otras variables de eficacia incluyeron la tasa acumulada de RCyM, el tiempo hasta la RCyM y la duración de ésta, el tiempo hasta la RHC y la duración de ésta en pacientes con LMC en fase crónica tratados previamente con un único TKI (imatinib). En el caso de los pacientes tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional, las variables de eficacia fueron la tasa acumulada de RCyM, el tiempo hasta la RCyM y la duración de ésta y el tiempo hasta la RHC y la duración de ésta. En el caso de pacientes con LMC en fase aguda y fase blástica, tratados previamente al menos con un TKI (imatinib), las variables de eficacia fueron la respuesta hematológica global (RHG) acumulada, el tiempo hasta la RHG y la duración de ésta. Otras variables de eficacia incluyeron la transformación a fase aguda/fase blástica, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en todas las cohortes.

Fase crónica

En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, tratados previamente con imatinib y al menos con un TKI adicional (seguimiento mínimo de 25 meses y una mediana de duración de tratamiento de 8,6 meses) y los resultados de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica tratados previamente con imatinib únicamente (seguimiento mínimo de 24 meses y una mediana de duración de tratamiento de 22,1 meses). A continuación se describen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes correspondientes a la indicación aprobada.

Se ha revisado la eficacia en los pacientes de la población del estudio de fase 1/2 que no respondieron al tratamiento con imatinib sólo ni al tratamiento conjunto de imatinib con uno de los TKI de segunda generación o con ambos (dasatinib y nilotinib), y para quienes se consideró que los TKI aprobados restantes no eran opciones de tratamiento adecuadas debido a la presencia de comorbilidades, de antecedentes de intolerancia a los TKI, o de una mutación que les hacía resistentes a BCR-ABL. De los 52 pacientes identificados, 36 pacientes se encuadraban en la subpoblación de LMC en fase crónica (21 de éstos habían recibido tratamiento previo con dos TKI, y otros 15 habían recibido tratamiento previo con un TKI).

De los 21 pacientes con LMC en fase crónica, tratados con bosutinib tras el fracaso al tratamiento con imatinib y con un TKI de segunda generación adicional, 9 de estos pacientes presentaron una RCyM o superior, incluidos 2 pacientes con respuesta molecular completa (RMC), 1 paciente con respuesta molecular mayor (RMM), 4 pacientes con RCyC y 2 pacientes con respuesta citogenética parcial (RCyP), y en ellos, la duración del tratamiento superó las 24 semanas. Además, otros 7 pacientes presentaron una RHC al ser tratados con bosutinib. En los 9 pacientes con una RCyM o superior, la duración de la RCyM osciló entre 8 y 204 semanas, con una duración del tratamiento entre 35 y más de 215 semanas.

Hubo 15 pacientes que recibieron imatinib y ningún otro TKI de segunda generación que se ajustaron a estos criterios. De estos 15 pacientes con una necesidad médica sin resolver, que previamente sólo habían sido tratados con imatinib, 9 pacientes respondieron al tratamiento con bosutinib con una RCyM o superior, incluidos 3 pacientes con RMC, 1 paciente con RMM, 4 pacientes con RCyC y 1 paciente con RCyP, con una duración de la RCyM entre 12 y 155 semanas, y una duración del tratamiento entre 24 y más de 197 semanas.

Pacientes con LMC en fases acelerada y blástica

Los resultados de eficacia correspondientes a los pacientes con LMC Ph+ en FA (seguimiento mínimo de 12 meses y una mediana de duración de tratamiento de 10 meses) y en FB (seguimiento mínimo de 18 meses y una mediana de duración de tratamiento de 2,8 meses) se presentan en la Tabla 3. A continuación se describen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes correspondientes a la indicación aprobada.

Asimismo, hubo una subpoblación de 16 pacientes en fase avanzada (5 pacientes con LMC en fase acelerada y 11 pacientes con LMC en fase blástica) que no respondieron al tratamiento sólo con imatinib o al tratamiento conjunto con imatinib y uno de los TKI de segunda generación o ambos (dasatinib y nilotinib), y para quienes se consideró que los TKI aprobados restantes no eran opciones de tratamiento adecuadas dada la presencia de comorbilidades, de antecedentes de intolerancia a los TKI, o de una mutación que les hacía resistentes a BCR-ABL. De esos pacientes, 4 de los 5 en fase acelerada, la duración del tratamiento fue notable, con un intervalo entre 46 y 114 semanas, y las respuestas comprendieron RMC (1 paciente), RCyC (2 pacientes) y respuesta hematológica mayor (RHM) (1 paciente), con 1 paciente aún en tratamiento. De los 11 pacientes con LMC en fase blástica, cabe señalar que 3 pacientes estuvieron en tratamiento durante más de 24 semanas con respuestas notables (2 pacientes con RCyC y 1 paciente con RHM) y la duración del tratamiento osciló entre 46 y 118 semanas, con 1 paciente aún en tratamiento.

Tabla 3 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC en fase crónica y en fase avanzada previamente tratados*

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo sólo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
Respuesta citogenética acumulada^a	N=266 59,0 (52,9;65,0) RCyM, % (IC del 95%) 48,1 (42,0;54,3) RCyC, % (IC del 95%)	N=110 40,9 (31,6;50,7) 31,8 (23,3;41,4)	N=69 34,8 (23,7;47,2) 24,6 (15,1;36,5)	N=54 29,6 (18,0;43,6) 20,4 (10,6;33,5)
Tiempo hasta la RCyM sólo para respondedores^b, semanas (IC del 95%)	12,3 (12,1; 12,9)	12,3 (12,0;22,3)	12 (8,1; 12,3)	8,2 (4,3; 12,1)
Duración de la RCyM^b	N=157	N=45	N=24	N=16
K-M en el año 1 % (IC del 95%)	76,5 (68,5; 82,7)	74,0 (56,9; 85,1) 70,9 (53,5;82,8)	62,4 (38,6, 79,1)	7,9 (0,5; 29,8) N/A ^c
K-M en el año 2 % (IC del 95%)	76,5 (68,5; 82,7)	N/R	N/A ^c	28,9 (11,9; 29,6)
Mediana, semanas (IC del 95%)	N/R		73,0 (36,1; N/E)	
Respuesta hematológica acumulada^d	N=287	N=115	N=69	N=60
Global, % (IC del 95%)	N/A	N/A	55,1 (42,6;67,1)	28,3
Mayor, % (IC del 95%)	N/A	N/A	46,4 (34,3;58,8)	(17,5;41,4)
Completa, % (IC del 95%)	85,0 (80,4; 88,9)	73,0 (64,0; 80,9)	34,8 (23,7;47,2)	18,3 (9,5;30,4) 15,0 (7,1;26,6)
Tiempo hasta la RHG sólo para respondedores, semanas (IC del 95%)	N/A	N/A	12 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Duración de la RHC/RHG^e	N=244	N=84	N=38	N=17
K-M en el año 1, % (IC del 95%)	84,6 (79,0; 88,8)	72,6 (60,7; 81,5) 67,4 (54,9; 77,2)	80,0 (60,5;90,5) N/A ^c	25,0 (7,8;47,2) N/A ^c
K-M en el año 2, % (IC del 95%)	72,1 (65,2; 77,8)	N/R	N/R	31,5 (28,9; 48,0)
Mediana, semanas (IC del 95%)	N/R			
Transformación en FA/FB^f	N=288	N=118	N=63	N/A
Transformación durante el tratamiento, n	11	5	4	

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo sólo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo, con imatinib
Supervivencia sin progresión^g				
K-M en el año 1, % (IC del 95%)	N=288 91,3 (86,8; 94,3)	N=119 78,3 (67,9; 85,6) 75,1 (64,2;83,1)	N=76 64,9 (51,8;75,3) N/A ^c	N=64 14,4 (6,0;26,4) N/A ^c
K-M en el año 2, % (IC del 95%)	80,6 (74,3;85,4)	N/R	22,1 (14,6; N/E)	5,5 (3,2; 8,3)
Mediana, meses (IC del 95%)	N/R			
Supervivencia global^g				
K-M en el año 1, % (IC del 95%)	N=288 96,8 (94,0; 98,3)	N=119 91,4 (84,6; 95,3) 84,0 (75,8;89,6)	N=76 76,0 (64,7;84,2) N/A ^c	N=64 43,8 (31,3;55,6)
K-M en el año 2, % (IC del 95%)	90,6 (86,5;93,5)	N/R	N/R	N/A ^c
Mediana, meses (IC del 95%)	N/R			11,1 (8,9; 19,8)

* Ver en el texto anterior los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes correspondientes a la indicación aprobada.

Fecha de la recopilación de datos: 15 de febrero de 2012 para la fase crónica tratados con imatinib y con al menos otro TKI, y 28 de marzo de 2011 para las fases acelerada y blástica y fase crónica tratados sólo con imatinib.

Abreviaturas: K-M = Kaplan-Meier, N/A = No aplicable, N/R = No alcanzado, N/E = No estimable, IC = intervalo de confianza, RCyM = respuesta citogenética mayor, RCyC = respuesta citogenética completa, RHG = respuesta hematológica global, RHC = respuesta hematológica completa.

Criterios aplicados a la respuesta citogenética: la respuesta citogenética mayor incluyó las respuestas citogenéticas completas [0% de metafases Ph+ de médula ósea o < 1% de células positivas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH)] o parciales (1%-35%). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de metafases Ph+ de ≥ 20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. Si no se disponía de ≥ 20 metafases para realizar las evaluaciones citogenéticas posteriores a la evaluación basal se podía usar el análisis FISH (≥ 200 células).

Respuesta hematológica global (RHG) = respuesta hematológica mayor (respuesta hematológica completa + ausencia de pruebas de leucemia) o regreso a la fase crónica (RFC). Todas las respuestas se confirmaron transcurridas cuatro semanas. Respuesta hematológica completa (RHC) en LMC en FA y FB: recuento leucocitario inferior o igual al límite superior normal (LSN) del centro, recuento plaquetario superior o igual a $100.000/\text{mm}^3$ e inferior a $450.000/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) superior o igual a $1,0 \times 10^9/l$, ausencia de blastos/promielocitos en la sangre periférica, menos de un 5% de mielocitos + metamielocitos en médula ósea, menos de un 20% de basófilos en sangre periférica, y ausencia de afectación extramedular.

Ausencia de pruebas de leucemia (APL): cumple con todos los demás criterios para entrar en la categoría de RHC, pero puede haber trombocitopenia (recuento plaquetario superior o igual a $20.000/\text{mm}^3$ e inferior a $100.000/\text{mm}^3$) y/o neutropenia (RAN superior o igual a $0,5 \times 10^9/l$ e inferior a $1,0 \times 10^9/l$). Regreso a la fase crónica (RFC) = desaparición de las características definitorias de las fases acelerada o blástica, pero todavía en fase crónica.

^a Incluye a los pacientes (N) con una evaluación basal válida. En los pacientes en FC, los resultados de los análisis permiten incluir como pacientes respondedores a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento. Tiempo mínimo de seguimiento (tiempo desde que se administró al último paciente su primera dosis hasta la fecha en que se recopilaron los datos) de 24 meses para FC en tratamiento sólo con imatinib, 25 meses para FC en tratamiento con imatinib y con al menos otro TKI, 12 meses para FA y 18 meses para FB.

^b En el caso de pacientes en FC, incluye a los pacientes (N) que lograron y mantuvieron una RCyM.

- ^c En los casos de pacientes en FA y en FB, no se proporcionan los datos a los 2 años, puesto que el tiempo mínimo de seguimiento en dichos casos fue de 12 y 18 meses, respectivamente.
- ^d El tamaño de la muestra (N) incluye a los pacientes con una evaluación hematológica basal válida. Estos análisis permiten incluir como pacientes respondedores a aquellos que respondieron en la evaluación basal y que mantuvieron la respuesta tras ese momento.
- ^e Incluye a los pacientes (N) que lograron o mantuvieron una RHC en el caso de los pacientes en FC, y una RHG en los casos de los pacientes en FA y en FB.
- ^f Incluidos los pacientes (N) con al menos una evaluación hematológica posterior a la basal.
- ^g Incluidos los pacientes (N) que recibieron al menos una dosis de bosutinib.

De acuerdo a la información clínica limitada del estudio de fase 1/2, se observó una cierta evidencia de actividad clínica en pacientes con mutaciones Bcr-Abl (ver Tabla 4).

Tabla 4 – Respuesta en función del estado basal de mutación BCR-ABL en población evaluable con LMC en FC: tratamiento previo con imatinib y dasatinib y/o nilotinib (tercera línea)

Estado basal de mutación BCR-ABL	Incidencia en el momento basal n (%) ^a	RCyM alcanzada o mantenida Resp/Eval ^b (%) n=110
Mutación evaluada	86 (100,0)	32/82 (39,0)
No mutación	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Al menos 1 mutación	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutaciones resistentes a dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutaciones resistentes a nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Fecha de la recopilación de datos: 15 de febrero de 2012

Abreviaturas: RCyM = respuesta citogenética mayor, Resp=respondedores, Eval = evaluable.

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

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

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

^c 1 sujeto tuvo más de 1 mutación en esta categoría.

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

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

Estudio clínico en pacientes con LMC en fase crónica sin tratamiento previo

Se realizó un estudio de eficacia y seguridad de fase 3, internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo, en pacientes recién diagnosticados de LMC Ph+ en fase crónica. Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir o bien el tratamiento con bosutinib 500 mg una vez al día, o bien el tratamiento con imatinib 400 mg una vez al día.

El objetivo principal del estudio fue comparar la RCyC a 1 año en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticados, a quienes se les administró bosutinib en comparación con los que recibieron imatinib. El objetivo principal no se alcanzó. Otros objetivos de eficacia fueron la

estimación de la RMM, la estimación de la duración de la RCyC, la RHC, y la RMM, y la estimación del tiempo hasta la transformación a FA/FB.

La población ITT englobó un total de 250 pacientes aleatorizados para recibir bosutinib y 252 pacientes aleatorizados para recibir imatinib. La aleatorización de pacientes se estratificó por la escala Sokal y la región geográfica.

Con un mínimo de 24 meses tras la primera visita del último paciente, y una mediana de duración del tratamiento de 27,51 meses, el 62,9 % de los pacientes aleatorizados al brazo de bosutinib y el 71,3% de los pacientes aleatorizados al grupo de imatinib se encontraban recibiendo aún tratamiento en primera línea. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. De acuerdo a estos resultados, no se ha establecido un beneficio-riesgo positivo en pacientes con LMC en fase crónica sin tratamiento previo.

Tabla 5 – Resultados de eficacia en pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticados, población por intención de tratar (ITT)

	Bosutinib (n=250)	Imatinib (n=252)	valor-p^a
RCyC, % (IC del 95%)			
A los 24 meses^b	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2; 71,0)	0,081
A los 12 meses^c	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
RCyC acumulada^b	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
RMM^d, % (IC del 95%)			
A los 24 meses^b	46,8 (40,6 ; 53,0)	41,3 (35,2 ; 47,3)	0,205
A los 12 meses^b	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	<0,001
RMM acumulada^b	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
Mediana del tiempo hasta la RMM sólo para respondedores, semanas^b, (IC del 95%)	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
Estimación K-M de Supervivencia Global a los 24 meses^b % (IC del 95%)	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	n/d

^a Los análisis fueron estratificados por grupos de riesgo-Sokal (bajo, intermedio, alto) y por región. Todos los valores-p fueron bilaterales.

^b Fecha de la recopilación de datos: 26 de septiembre de 2011, tiempo mínimo de seguimiento: 24 meses

^c Fecha de la recopilación de datos: 31 de agosto de 2010, tiempo mínimo de seguimiento: 12 meses

^d RMM (sensibilidad 3 log) se define como $[(\text{copias BCR}/\text{copias Abl})^{\text{EI}}] \leq 0,001$ y copias ABL ≥ 3.000 y RMC (sensibilidad 4,5 log) se define como $[(\text{copias BCR}/\text{copias Abl})^{\text{EI}}] \leq 0,000032$ y copias ABL ≥ 25.614

No se hicieron ajustes para los múltiples ensayos.

Abreviaturas: n/d= no disponible, IC=intervalo de confianza; RCyC=respuesta citogenética completa; RMM=respuesta molecular mayor, RMC=respuesta molecular completa, EI=Escala Internacional.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bosulif en uno o más grupos de la población pediátrica en LMC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año, y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34%. La absorción fue relativamente lenta, alcanzando una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) de 6 horas. El valor medio \pm DE (desviación estándar) de la C_{max} fue de 112 ± 29 ng/ml, y el AUC medio fue de 2740 ± 790 ng•h/ml. Bosutinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en los valores de AUC y de C_{max} , a lo largo del intervalo de dosis comprendido entre 200 y 600 mg. La ingesta de alimentos multiplicó por 1,8 la C_{max} de bosutinib y por 1,7 el AUC de bosutinib, en relación a la administración en ayunas. Tras una administración a lo largo de 15 días de comprimidos de bosutinib junto con alimentos, a pacientes con LMC, el valor medio de la C_{max} fue de 200 ± 12 ng/ml y el AUC medio fue de 3650 ± 425 ng•h/ml. La solubilidad de bosutinib es dependiente del pH y la absorción se reduce cuando se incrementa el pH gástrico (ver sección 4.5).

Distribución

Tras una dosis única de 500 mg de bosutinib con alimentos, el volumen medio de distribución aparente de bosutinib fue de 9.560 ± 3.030 litros, hecho que sugiere que bosutinib se distribuye de manera muy amplia por los tejidos extravasculares.

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

Biotransformación

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

Eliminación

Tras una dosis única de 500 mg de bosutinib por vía oral, junto con alimentos, la semivida de eliminación media fue aproximadamente de 34 horas, y el aclaramiento medio (Cl/F) fue de 197 ± 57 l/h. En un estudio de balance de masas con bosutinib oral, en nueve días se recuperó una media del 94,6% de la dosis total; la vía de excreción principal fueron las heces (91,3%), y en la orina se recuperó un 3,29% de la dosis. Un setenta y cinco por ciento de la dosis fue recuperado en un plazo de 96 horas. La excreción en la orina de bosutinib inalterado fue baja con aproximadamente un 1% de la dosis tanto en los sujetos sanos como en quienes tenían tumores sólidos malignos avanzados.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: Se evaluó una dosis de 200 mg de bosutinib administrada junto con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con insuficiencia hepática (de clases A, B y C de Child-Pugh) y en 9

sujetos sanos. En las clases A, B y C de Child-Pugh, la C_{max} de bosutinib en plasma se multiplicó por 2,4; 2 y 1,5 veces, respectivamente; y el AUC de bosutinib en plasma se multiplicó por 2,3; 2 y 1,9 veces, respectivamente. La $t_{1/2}$ de bosutinib aumentó en los pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos.

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

Según modelos de farmacocinética poblacionales, una dosis diaria de 400 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada y una dosis diaria de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal grave producirán un AUC similar al de los pacientes con función renal normal que reciben 500 mg diarios.

Edad, sexo y raza. No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de estos factores demográficos. De los análisis de farmacocinética en la población llevados a cabo en pacientes con leucemia Ph+ o con tumores sólidos malignos, se desprende que la edad, el sexo, el peso corporal o la raza no tienen efectos relevantes desde el punto de vista clínico.

Población pediátrica. Aún no se ha estudiado Bosulif en niños menores de 18 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Farmacología de seguridad

Bosutinib no ejerció efecto alguno sobre la función respiratoria. En un estudio referido al sistema nervioso central (SNC) efectuado con ratas tratadas con bosutinib, éstas mostraron una disminución del diámetro pupilar y alteraciones de la marcha. No se determinó un nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) correspondiente al diámetro pupilar, pero el NOEL correspondiente a las alteraciones de la marcha ocurrió a exposiciones superiores a 8 veces las de pacientes con LMC que recibieron la dosis de 500 mg. De la actividad *in vitro* de bosutinib que se observó en estudios realizados acerca de hERG (conducción nerviosa) parece desprenderse que bosutinib puede prolongar la repolarización ventricular cardiaca (QTc). En un estudio de bosutinib por vía oral en perros, bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, ni arritmias auriculares o ventriculares anómalas, ni prolongación de PR, QRS o QTc del ECG a exposiciones de hasta dos veces la exposición clínica a la dosis de 500 mg (comparando la C_{max} y teniendo en cuenta la fracción no unida en las respectivas especies). Sí que se observó un aumento retrasado de la frecuencia cardiaca. En un estudio por vía intravenosa en perros, se observaron aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca, disminuciones de la presión arterial y una prolongación mínima del QTc (< 10 mseg) a exposiciones comprendidas entre 4,2 y 14,6 veces la exposición clínica tras la administración de la dosis de 500 mg. No fue posible llegar a conclusiones sobre la relación que podía existir entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento.

Toxicidad a dosis repetidas

Se llevaron a cabo estudios sobre toxicidad a dosis repetidas, de hasta seis meses de duración en ratas y de hasta 9 meses de duración en perros, de los que se desprende que el principal sistema afectado por la toxicidad de bosutinib es el aparato digestivo. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron

cambios en las heces, que se asociaron a una disminución de la ingesta de alimentos, así como pérdida de peso corporal que, en ocasiones, condujo a la muerte o a la eutanasia.

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

Genotoxicidad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

En un estudio realizado sobre la transferencia a través de la placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se evaluó la exposición fetal a la radioactividad vinculada al bosutinib durante el embarazo. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) asociado a la toxicidad para el desarrollo en ratas, se produjo a exposiciones equivalentes a 1,2 veces la exposición producida en seres humanos a la dosis de 500 mg. En un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejos con dosis tóxicas en las madres, se observaron anomalías fetales (fusión del esternón, y dos fetos presentaron diversas anomalías viscerales), así como una ligera reducción del peso corporal de los fetos. La exposición a la dosis más alta probada en conejas (10 mg/kg) que no provocó efectos adversos en los fetos fue 0,7 veces la producida en los seres humanos a la dosis de 500 mg (teniendo en cuenta el AUC deslizado en las respectivas especies).

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

Carcinogenicidad

Bosutinib no fue carcinogénico en el estudio de carcinogenicidad a 2 años en ratas.

Fototoxicidad

Se ha demostrado que bosutinib tiene capacidad para absorber luz en las franjas UV-B y UV-A del espectro y que se difunde dentro la piel y de la úvea de las ratas pigmentadas. Sin embargo, bosutinib no mostró potencial fototóxico para la piel ni para los ojos en ratas pigmentadas expuestas a bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones a bosutinib al menos 8 veces superiores a la exposición resultante de la dosis de 500 mg en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Poloxámero 188

Povidona (E1201)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Adicionalmente para Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro amarillo (E172)

Adicionalmente para Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

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

Cada estuche contiene 28 o 30 comprimidos (2 blísteres por envase) o 112 comprimidos (8 blísteres por envase).

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

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

Cada estuche contiene 28 o 30 comprimidos (2 blísteres por envase).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

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

Fecha de la primera autorización: 27/marzo/2013

Fecha de la última renovación: 7/enero/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
D-79090 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

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

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Llevar a cabo un estudio de seguridad y eficacia, multicéntrico, abierto, de un único brazo de bosutinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.	Informe final del ensayo clínico: 30 de septiembre de 2018

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
Bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 100 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos recubiertos con película
Bosutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
Bosutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bosulif 500 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosulif 500 mg comprimidos recubiertos con película
Bosutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Bosulif y para qué se utiliza

Bosulif contiene el principio activo bosutinib. Se utiliza para tratar a pacientes adultos que padezcan un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph-positiva) y para quienes medicamentos anteriores no han sido efectivos o no eran adecuados. La LMC Ph-positiva es un cáncer de la sangre que hace que el organismo produzca una cantidad excesiva de un tipo concreto de glóbulos blancos llamados granulocitos.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bosulif

No tome Bosulif

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

Advertencias y precauciones

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

- **si sufre, o ha sufrido en el pasado, problemas de hígado.** Informe a su médico si tiene antecedentes de problemas de hígado, incluido cualquier tipo de hepatitis (infección o inflamación del hígado), o antecedentes de cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas de hígado: picazón, ojos o piel amarillentos, orina oscura, y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago. Su médico debería realizarle análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento con Bosulif y durante los tres primeros meses de tratamiento con Bosulif, o según indicación clínica.
- **si tiene diarrea y vómitos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas: aumento de la cantidad de deposiciones al día, aumento de la cantidad de episodios de vómitos, sangre en el vómito, en las heces o en la orina, o aparición de heces negras (“alquitranadas”). Consulte a su médico si el tratamiento para los vómitos puede dar lugar a un mayor riesgo de arritmias cardíacas. En especial, consulte a su médico si desea usar algún medicamento que contenga domperidona para el tratamiento de las náuseas y/o vómitos. El tratamiento de las náuseas o de los vómitos con medicamentos de este tipo, si se usan junto con Bosulif, puede ocasionar un riesgo mayor de arritmias cardíacas peligrosas.
- **si sufre problemas hemorrágicos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como hemorragias anormales o cardenales sin haber tenido ninguna lesión.
- **si sufre una infección.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas, tales como fiebre, problemas con la orina como sensación de quemazón al orinar, tos de nueva aparición o dolor de garganta de nueva aparición.
- **si tiene retención de líquidos.** Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de retención de líquidos durante el tratamiento con Bosulif, tales como hinchazón de los tobillos, pies o piernas; dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos (todos ellos pueden ser signos de retención de líquidos en los pulmones o en el pecho).
- **si sufre problemas cardíacos.** Informe a su médico si tiene alteraciones cardíacas, tales como arritmias o una señal eléctrica anormal llamada "prolongación del intervalo QT". Estos problemas son siempre importantes, pero aún más si sufre diarrea frecuente o prolongada como se ha indicado anteriormente. Si se desmaya (pierde el conocimiento) o experimenta latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con Bosulif, informe inmediatamente a su médico, ya que pueden ser signos de una enfermedad cardíaca grave.
- **si le han dicho que tiene problemas en los riñones.** Informe a su médico si orina con más frecuencia y produce mayores cantidades de orina con una coloración clara, o si orina con menos frecuencia y produce menores cantidades de orina de color oscuro. Informe también a su médico si pierde peso o si padece hinchazón de los pies, los tobillos, las piernas, las manos o la cara.
- **si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B.** Esto se debe a que Bosulif podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.
- **si tiene o ha tenido en el pasado problemas de páncreas.** Informe a su médico si presenta dolor o molestias abdominales.

- **si tiene cualquiera de estos síntomas: erupciones cutáneas graves.** Informe a su médico si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios).
- **si nota cualquiera de estos síntomas: dolor en el costado, sangre en la orina o disminución en la cantidad de orina.** Si su enfermedad es muy grave, puede que su cuerpo no sea capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que mueren. Esto se conoce como síndrome de lisis tumoral y puede producir insuficiencia renal y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la primera dosis de Bosulif. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudar a prevenirlo.

Niños y adolescentes

Bosulif no está recomendado para menores de 18 años de edad. Este medicamento no ha sido estudiado en niños ni adolescentes.

Toma de Bosulif con otros medicamentos

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

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

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina y ciprofloxacino, utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- nefazodona, utilizado para tratar la depresión.
- mibefradil, diltiazem y verapamilo, utilizados para reducir la tensión arterial en personas con la tensión arterial alta.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir y darunavir, utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.
- boceprevir y telaprevir, utilizados para tratar la hepatitis C.
- aprepitant, utilizado para evitar y controlar las náuseas y los vómitos.
- imatinib, utilizado para tratar un tipo de leucemia.
- crizotinib, usado para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer no microcítico de pulmón.

Los siguientes principios activos pueden reducir la eficacia de Bosulif:

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

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

Los siguientes principios activos pueden afectar a la frecuencia cardiaca:

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

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

Es posible que los medicamentos citados en este prospecto no sean los únicos que podrían interactuar con Bosulif.

Toma de Bosulif con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, pregunte a su médico qué métodos anticonceptivos puede utilizar. Los vómitos y la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Bosulif

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

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

Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 500 mg una vez al día. En caso de problemas renales moderados o graves, su médico reducirá la dosis a 400 mg una vez al día para problemas renales moderados y a 300 mg una vez al día para problemas renales graves. Es posible que su médico ajuste la dosis utilizando los comprimidos de 100 mg, en función de su estado de salud, de acuerdo a la respuesta al tratamiento y/o a los efectos adversos que pueda experimentar. Tome el/los comprimido/s por la mañana, junto con alimentos. Trague el/los comprimido/s entero/s con un poco de agua.

Si toma más Bosulif del que debe

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

Si olvidó tomar Bosulif

Tome su siguiente dosis a la hora habitual, al día siguiente.
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Bosulif

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Trastornos sanguíneos. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: hemorragias, fiebre o cardenales frecuentes (es posible que tenga un trastorno de la sangre o del sistema linfático).

Trastornos hepáticos. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: picazón, ojos o piel amarillentos, orina oscura, y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago o fiebre.

Trastornos del estómago/intestinales. Informe a su médico si presenta dolor de estómago, ardor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos.

Problemas cardíacos. Informe a su médico si tiene una alteración cardíaca, tales como una señal eléctrica anormal llamada “prolongación del intervalo QT”, o si se desmaya (pierde el conocimiento) o tiene una frecuencia cardíaca irregular durante el tratamiento con Bosulif.

Reactivación del virus de la hepatitis B. Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Reacciones cutáneas graves. Informe a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas: erupción dolorosa de color rojo o púrpura que se extiende y si comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en la membrana mucosa (p. ej., la boca y los labios).

Los efectos adversos que pueden aparecer con Bosulif son:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos).
- disminución en el recuento de glóbulos blancos (leucopenia).
- diarrea, vómitos, dolor de estómago, náuseas.
- fiebre, hinchazón de las manos, pies o cara, fatiga, debilidad.
- infección del aparato respiratorio.
- alteración de las pruebas de función sanguínea por si Bosulif está afectando al hígado.
- disminución del apetito.
- dolor articular.
- dolor de cabeza.
- erupción cutánea, con picor en la piel y/o generalizada.
- tos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- fiebre asociada a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- irritación del estómago (gastritis).
- dolor en el pecho, dolor.
- lesiones tóxicas en el hígado, función hepática anormal, incluyendo trastorno hepático.
- reacción alérgica.
- infección pulmonar (neumonía), gripe, bronquitis, nasofaringitis.
- alteraciones en los resultados de los análisis de sangre para determinar si Bosulif está afectando a los riñones y/o al páncreas.
- disminución en la frecuencia cardíaca que predispone al desmayo, al mareo y a las palpitaciones.
- aumento de la presión arterial.
- elevación de potasio en la sangre, disminución de fósforo en la sangre, pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación).
- dolor de espalda, dolor muscular.
- sensación de inestabilidad (mareo), alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- fallo renal.
- líquido en los pulmones (derrame pleural).
- dificultad para respirar.
- picores, urticaria (habones), acné.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda).
- daño hepático.
- reacción alérgica con peligro de muerte (shock anafiláctico).
- insuficiencia renal aguda, deterioro renal.
- acumulación anormal de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- insuficiencia respiratoria.
- presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar).
- trastorno grave de la piel (eritema multiforme) que se debe a una reacción alérgica, erupción cutánea exfoliativa (pelado con escamas), erupción cutánea.
- disminución importante en el número de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos).
- pitido en los oídos (acúfenos).
- sangrado en el estómago o intestino.
- inflamación de la cubierta del corazón o pericardio (pericarditis).

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Bosulif

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bosulif

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Bosulif 100 mg se comercializa en blísteres que contienen 14 o 15 comprimidos. Cada envase contiene 28 o 30 comprimidos (2 blísteres) o 112 comprimidos (8 blísteres).

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

Bosulif 500 mg se comercializa en blísteres que contienen 14 o 15 comprimidos. Cada envase contiene 28 o 30 comprimidos (2 blísteres).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
Freiburg
Alemania

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

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”.
Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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