



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BOSULIF[®] Comprimidos Recubiertos 100 mg
BOSULIF[®] Comprimidos Recubiertos 500 mg
(Bosutinib)

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

Bosulif[®] Comprimidos Recubiertos 100 mg
Bosulif[®] Comprimidos Recubiertos 500 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA¹

Comprimidos de bosutinib de 100 mg: cada comprimido contiene bosutinib monohidrato equivalente a 100 mg de bosutinib.

Comprimidos de bosutinib de 500 mg: cada comprimido contiene bosutinib monohidrato equivalente a 500 mg de bosutinib.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Comprimido Recubierto.

Concentración de 100 mg: Comprimido recubierto de color amarillo con la inscripción "Pfizer" en un lado y "100" en el lado opuesto.

Concentración de 500 mg: Comprimido recubierto de color rojo con la inscripción "Pfizer" en un lado y "500" en el lado opuesto.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El bosutinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.^{57, 80}

4.2. Dosis y método de administración⁵⁷

Bosutinib debe tomarse por vía oral una vez al día con alimentos. Los pacientes deben tomar la dosis de bosutinib a aproximadamente la misma hora todos los días.⁸¹

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

Si el paciente olvida una dosis (demorada por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Leucemia mielógena crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos

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

Aumentos escalonados de la dosis

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC Ph+, se permitió un aumento escalonado de la dosis en incrementos de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día en los pacientes que no presentaron una respuesta hematológica, citogenética o molecular,⁸² y que no presentaron reacciones adversas de grado 3 o superior con la dosis inicial recomendada.^{76,83}

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis

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

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

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

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

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis de 400 administrada una vez por día después de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día (consulte la sección 4.4). Se han usado dosis menores a 300 mg/día en pacientes; no obstante, no se ha establecido la eficacia.

Reacciones adversas hematológicas

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

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

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

Abreviatura: ANC = recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica

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

Administración en pacientes con deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay datos clínicos de la eficacia con la dosis de 200 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia hepática y LMC. No obstante, en función del modelo farmacocinético, se prevé que una dosis de 200 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada

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

o grave (clasificación de Child-Pugh A, B o C, respectivamente) dará como resultado un área bajo de la curva de concentración (ABC) similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que recibieron la dosis inicial recomendada (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Administración a pacientes con deterioro renal

LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos

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

En pacientes con deterioro renal severo ($CL_{Cr} < 30$ mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).⁶³

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y no alcancen una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.⁷⁶

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los estudios del cáncer con el agente único bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2-% de los pacientes tratados (consulte la Sección 4.8).⁸⁴

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Anormalidades de la función hepática

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

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

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN sin causas alternativas en 1 de cada 1611 ($< 0,1$ ----%) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib (consulte las Secciones 4.2, Ajustes de la dosis en función de las reacciones adversas no hematológicas, y 4.8).⁸⁵ Estos resultados se observaron en un estudio de cáncer de mama de bosutinib en combinación con letrozol.⁸⁶

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

Diarrea/vómitos

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

Mielosupresión

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

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

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

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

Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericárdico y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporal de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la discontinuación del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Deterioro hepático

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

Disfunción renal

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

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el estudio de un solo grupo de Fase 1/2 en pacientes con LMC resistente o intolerante a tratamientos previos, la mediana de disminución de la TFGe a los 3 meses con respecto a su valor inicial fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10,51 mL/min/1,73 m².⁸⁸ Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención

especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o con factores de riesgo de disfunción renal.^{62,64}

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

Reactivación de la Hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus han sido reportados con los pacientes que recibieron otros inhibidores de la tirosina cinasa de la región del grupo de puntos de ruptura de Abelson (Bcr-Abl). Algunos casos resultaron en la insuficiencia hepática aguda o hepatitis que requiere un trasplante de hígado o un desenlace fatal.

Se deben considerar, en pacientes que inician tratamiento con bosutinib, realizar pruebas para determinar la infección por virus de la hepatitis B (VHB). Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (incluyendo a aquellos con enfermedad activa) y los pacientes que son positivos para la infección por el VHB durante el tratamiento deben ser atendidos por expertos en enfermedades del hígado y en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados muy de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de haber terminado el tratamiento.⁷¹

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP3A)

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

Inductores de CYP3A

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

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre el bosutinib

Inhibidores de CYP3A

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamil), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.⁶⁷

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

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

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

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.⁴

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.⁶⁵

Inductores de CYP3A

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.⁶⁷

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

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

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib al 14 % y el ABC de bosutinib en plasma al 6 % de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.⁵

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54 % y al 74 %, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.⁶

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos

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

plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con alimentos.⁶⁶ Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio *in vitro* indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.⁸

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.^{9,10}

Los estudios *in vitro* indican que bosutinib tiene un potencial bajo para inhibir la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes, pero puede tener el potencial de inhibir la BCRP en el tubo gastrointestinal y OCT1.⁷⁴

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día y disminuciones en los implantes y embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,4 y 0,2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).¹¹

Embarazo

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

En un estudio de transferencia placentaria en ratas Sprague-Dawley en estado de gravidez, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo.¹² No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas de hasta 10 mg/kg/día a exposiciones iguales a 1,2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).¹³

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternobras fundidas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,7 veces la de los seres humanos como resultado a la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).^{14, 89}

Lactancia

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

Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [¹⁴C] a ratas lactantes Sprague-Dawley, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.¹⁵

4.7. Efectos en la habilidad para conducir máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Perfil de seguridad

LMC de fase crónica (FC) recientemente diagnosticada

Estudio de bosutinib 500 mg

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55,4 meses (rango: 0,03 a 75,7 meses), la intensidad mediana de la dosis fue de 467 mg/día.^{97,98}

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para ≥ 20 % de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2 % de los pacientes), náuseas (35,0 %), vómitos (34,6 %), aumento de la ALT (34,2 %), trombocitopenia (33,0 %), dolor abdominal (30,6 %), anemia (28,2 %), aumento de la AST (28,2 %) y erupción (27,8 %).⁹⁹

%Las reacciones adversas de grado 3 o de grado 4 informadas para ≥ 10 % de los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib eran el aumento de la ALT (19,4 % de los pacientes), la trombocitopenia (13,7 %), el aumento de la lipasa (12,5 %) y la diarrea (12,1 %).⁹⁹

El tiempo mediano de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la duración mediana de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de la cantidad de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con BOSULIF fue 3 (rango 1 a 88).¹⁰⁰ El tiempo mediano de la aparición de elevaciones de ALT o AST (todos los grados) observado en el estudio de fase 3 de LMC Ph+ de FC

recientemente diagnosticada fue de 29 días, y la duración mediana de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.^{101,102}

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8 %) presentaron un intervalo mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).¹⁶

Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas (consulte la Sección 4.3).¹⁶

LMC Ph+ en FC, FA y FB con resistencia o intolerancia al imatinib

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una duración mediana del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la intensidad mediana de la dosis fue de 484442 mg/día.^{103,104} Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya duración mediana del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya intensidad mediana de la dosis fue de 442 mg/día.^{103,104} Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya duración mediana del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. Las intensidades medianas de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.^{105,106}

Después de un seguimiento durante un mínimo de 48 meses, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para ≥ 20 % de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82 %), náuseas (47 %), trombocitopenia (41 %), vómitos (39 %), erupción (34 %), anemia (31 %), pirexia (29 %), dolor abdominal (25 %), fatiga (24 %), tos (22 %) y dolor de cabeza (21 %).¹⁰⁷

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos previos, el tiempo mediano de la aparición de diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la duración mediana de un evento fue de 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de la cantidad de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con BOSULIF fue 3 (rango 1 a 268). En función de las reacciones adversas informadas, el tiempo mediano de la aparición de elevaciones de ALT o AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la duración mediana fue de 18 días y 18 días, respectivamente.⁵⁷

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos previos, 1 paciente (0,2 %) presentó un intervalo QTcF mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).⁵⁷

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 3)¹⁷

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Los estudios representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, de LMC con resistencia o intolerancia a tratamientos previos, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados.⁸⁴ Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (COS) y las categorías de frecuencia CIOMS listada en orden decreciente de seriedad médica o relevancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 3. Reacciones Adversas por COS y Categoría de Frecuencia CIOMS en Orden Decreciente de Seriedad Médica o Relevancia Clínica Dentro de Cada Categoría de Frecuencia y COS⁸⁴						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Caso aislado ≥1/10.000 a <1000	Caso muy aislado <1/10.000	Se desconoce (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio (incluyendo la infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio), Nasofaringitis	Neumonía (incluyendo bronconeumonía, neumonía atípica), Influenza, Bronquitis				

Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Trombocitopenia (incluyendo disminución en el recuento de plaquetas), Anemia (incluyendo disminución de hemoglobina), Neutropenia (incluyendo disminución en el recuento de neutrófilos)	Leucopenia (incluyendo disminución en el recuento de glóbulos blancos)	Neutropenia febril, Granulocitopenia			
Trastornos del Sistema inmunológico			Shock anafiláctico, Hipersensibilidad a fármacos			
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	Hiperpotasemia (incluyendo aumento de potasio en la sangre), hipofosfatemia (incluyendo aumento de fósforo en la sangre), Deshidratación				
Trastornos del Sistema nervioso	Dolor de cabeza, Mareos	Disgeusia				
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus				
Trastornos cardiacos		Derrame pericárdico	Pericarditis			
Trastornos vasculares		Hipertensión** (incluyendo el aumento de la presión arterial, el aumento de la presión arterial sistólica, la hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva)				

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Derrame pleural	Edema pulmonar aguda, Insuficiencia respiratoria, Hipertensión pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómito, Dolor abdominal (incluyendo malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), Náuseas	Gastritis, Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal superior),	Pancreatitis aguda			
Trastornos hepatobiliares		Hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno del hígado), Función hepática anormal (incluyendo función hepática anormal, prueba de la función hepática anormal, aumento en la prueba de la función hepática, aumento de transaminasas)	Lesión hepática			

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción (incluyendo erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa)	Urticaria, Prurito, Acné	Eritema multiforme, Erupción exfoliativa, erupción Medicamentosa			Síndrome Stevens-Johnson *
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda	Mialgia				
Trastornos renales y urinarios		Lesión renal aguda, Fallo renal, Insuficiencia renal	insuficiencia renal			
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga (incluyendo fatiga, malestar), Pirexia, Edema (incluyendo edema facial, edema localizado, edema, edema periférico), Astenia	Dolor en el pecho (incluyendo molestia en el pecho, dolor en el pecho), Dolor				

Investigaciones	Aumento de ALT, Aumento de AST, Aumento de la lipasa (incluyendo hiperlipasemia, aumento de lipasa)	Aumento de la amilasa ,aumento de GGT, aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento de bilirrubina sanguínea, (incluyendo aumento de la bilirrubina sanguínea, hiperbilirrubinemia), electrocardiograma QT prolongado (incluyendo electrocardiograma QT prolongado, síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), Aumento de la creatinina sanguínea				
-----------------	---	--	--	--	--	--

‡Abreviaturas: RAM

= reacción adversa medicamentosa; ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; GGT= gamma-glutamilttransferasa; CIOMS = Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas; MedDRA = Diccionario Médico de Actividades Regulatorias; COS = clasificación por órganos y sistemas
Fecha de corte de datos: AV001 – 11AUG2016, B1871006 – 02OCT2015, B1871007 – 07AUG2015, B1871008 – 07OCT2015, B1871039 – 03JUN2016, B1871040 – 03JUN2016

Instantáneas de los datos: 100 (B1871012) – 09FEB2010, 102 (B1871013) – 17JUL2009, 201 (B1871014) – 12MAR2009.

* Términos preferidos (PT) del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 19.0.

**RAM identificadas después de la comercialización

Nota: Los términos preferidos del MedDRA, versión 19.0, mostrados en paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_sa.htm.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El bosutinib pertenece a una clase farmacológica de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. El bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la aparición de LMC. Los estudios de modelado indican que el bosutinib se une al dominio de quinasa de BCRr-ABL.^{18,19,20} El bosutinib también es un inhibidor de la familia Src de quinasas que incluye Src, Lyn y Hck.^{21,22} El bosutinib inhibe mínimamente al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y al c-Kit.^{23,24}

En estudios *in vitro*, el bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares de LMC establecidas, líneas celulares de LLA Ph+ y células de LMC primitivas primarias derivadas de pacientes.²⁵ El bosutinib inhibió 16 de las 18 formas de BCR-ABL resistentes al imatinib expresadas en líneas celulares mieloides murinas.²⁶ El tratamiento con bosutinib redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (sin pelo), e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de BCR-ABL resistentes al imatinib.^{19,20,27} El bosutinib también inhibe los receptores de las tirosinas quinasas c-Fms, EphA y los receptores B, las quinasas de la familia Trk, las quinasas de la familia Axl, las quinasas de la familia Tec, algunos miembros de la familia ErbB, la tirosina quinasa no receptora Csk, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y 2 proteínas quinasas dependientes de la calmodulina.

Prolongación del intervalo QT²⁸

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

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

Estudio clínico²⁹

LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada

Estudio de bosutinib 500 mg

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

El propósito principal del estudio fue comparar la respuesta citogenética completa (RCgC) a 1 año en pacientes con LMC de FC que recibieron bosutinib con la de aquellos que recibieron imatinib. Los objetivos de eficacia secundaria fueron calcular la respuesta molecular mayor (RMM) a 1 año, estimar la

duración de la RCgC, la respuesta hematológica completa (RHC) y la RMM y estimar el tiempo hasta la transformación a fase acelerada/fase blástica (FA/FB). La respuesta citogenética completa se definió como la ausencia de metafases Ph⁺ en el análisis de bandeado cromosómico de ≥ 20 metafases a partir de aspirados de médula ósea o < 1 % de células positivas según hibridación fluorescente in-situ (médula ósea o sangre periférica) con ≥ 200 células analizadas. La respuesta molecular principal se definió como $\leq 0,1$ % BCR-ABL (correspondiente a una reducción logarítmica ≥ 3 respecto del inicio estandarizado), con un mínimo de 3000 transcritos ABL según la evaluación del laboratorio central.^{125,126}

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

Las características al inicio del estudio estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento, con respecto a la edad (la edad mediana fue de 48 años para el grupo con bosutinib y de 47 años para el grupo con imatinib, con 11,6 % y 10,7 % de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), al sexo (mujeres 40,4 % y 46,4 %, respectivamente) y a la raza (caucásica 64,0 % y 65,1 %; asiática 26,0 % y 22,6 %, negra o afroamericana 0,8 % y 1,2 % y otras 9,2 % y 11,1 %, respectivamente). Al inicio del estudio, la distribución de los puntajes de riesgo de Sokal fue similar para los grupos de tratamiento de bosutinib y de imatinib (riesgo bajo: 35,2 % y 35,3 %; riesgo intermedio 46,8 % y 46,8 %; riesgo alto: 18,0 % y 17,9 %, respectivamente).¹²⁷

A los 48 meses, un 61,7 % de los pacientes aleatorizados al grupo de bosutinib y un 68,5 % de los pacientes aleatorizados al grupo con imatinib aún recibía tratamiento de primera línea.¹⁸² Después del mes 60, se interrumpió el tratamiento de los pacientes con bosutinib y después del mes 48, se interrumpió el tratamiento de los pacientes con imatinib.¹²⁸

Al finalizar el estudio, las interrupciones debido a la progresión de la enfermedad (fracaso del tratamiento) en el grupo de bosutinib fueron de 5,6 % en comparación con 13,9 % en el grupo de imatinib. Por el contrario, las interrupciones debido a eventos adversos relacionados con el medicamento fueron de 25,0 % en el grupo de bosutinib, comparado con el 7,6 % en el grupo de imatinib.¹⁸³

Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 4. El estudio no demostró que la RCgC a 1 año fuese diferente cuando se comparó el grupo de bosutinib (70 % [IC del 95 %: 64,3 %; 75,7 %]) con el grupo de imatinib (68 % [IC del 95 %: 62,1 %; 73,6 %]) en la población IDT (valor p bilateral = 0,601).

Tabla 4. Resultados de Eficacia en Pacientes Recientemente Diagnosticados con LMC en Fase Crónica (Datos de 12 Meses y de fin del estudio) ^{130,131,132,133,134,135}

	Bosutinib (n = 250)	Imatinib (n = 252)	Valor p ^a
RCgC a 1 año ^b	70,0 % (64,3; 75,7)	67,9 % (62,1; 73,6)	0,601
RMM a 1 año ^{b,c}	38,0 % (32,0; 44,0)	25,4 % (20,0; 30,8)	≤0,001002
RM ⁴ a 1 año ^{b,c}	10,8 % (7,0; 14,6)	3,2 % (1,0; 5,3)	<0,001
RCgC a 4 años ^{b,c}	56,4 % (50,3; 62,5)	54,4 % (48,2; 60,5)	0,641
RMM a 4 años ^{b,c}	54,4 % (48,2; 60,6)	52,0 % (45,8; 58,2)	0,585
RM ⁴ a 4 años ^{b,c}	35,6 % (29,7; 41,5)	27,4 % (21,9; 32,9)	0,049
RCgC a 5 años ^{b,c}	43,6 % (37,5; 49,7)	--	--
RMM a 5 años ^{b,c}	46,4 % (40,2; 52,6)	--	--
RM ⁴ a 5 años ^{b,c}	34,4 % (28,5; 40,3)	--	--
RCgC acumulada ^{b,c}	78,8 % (73,7; 83,9)	81,0 % (76,1; 85,8)	0,546
RMM acumulada ^{b,c}	67,2 % (61,4; 73,0)	67,5 % (61,7; 73,2)	0,951
RM ⁴ acumulada ^{b,c}	53,2 % (47,0; 59,4)	47,2 % (41,1; 53,4)	0,179
Tiempo hasta la RCgC ^{c,d}	1,30 (1,07; 1,57)	--	≤0,001005
Tiempo hasta la RMI ^{c,d}	1,23 (1,00; 1,53)	--	≤0,001035

Abreviaturas: RCgC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; RMC = respuesta molecular completa; RMM = respuesta molecular mayor, RM⁴ = reducción logarítmica ≥4,0 de los niveles de transcritos BCR-ABL; n = cantidad de pacientes.

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

^b Tasa de respuesta (IC del 95 %)

^c Los valores p son solamente descriptivos.

^d El cociente de riesgos (IC del 95 %) de un modelo de riesgos proporcionales estratificados y el valor de p de una prueba de Gray estratificada para las comparaciones exploratorias de las curvas de incidencia acumulada (bosutinib frente a imatinib) ajustado para el riesgo competitivo de la interrupción del tratamiento sin el evento.

Fuentes: RESPRT_M12 - 08MAR16 15:15 (MMR a 1 año); RESPRT_M60 - 08MAR16 15:15 (RMM, RCgC a 5 años); RESPRT_CUMANY - 24NOV15 4:17 (RCgC acumulada, RMM);

COMPRISK4_TCYTO_DISCALLRSN_SUBDIST_U - 06APR17 11:20 (Tiempo hasta RCgC);

COMPRISK4_TMOLSEN_DISCALLRSN_SUBDIST_U - 06APR17 11:20 (Tiempo hasta RMM)

La RMM a 1 año fue numéricamente más elevada cuando el grupo de bosutinib (38.0%, [95% CI, 32.0%, 44.0%]) se comparó con el grupo de imatinib (25.4% [95% CI, 20.0%, 30.8%]) en la población IDT (valor p bilateral ≤0,002). ^{125,126} Además, la tasa de RM⁴ (es decir, ≤0,01 % BCR-ABL con un mínimo de 8100 transcritos ABL) a 1 año fue de 10,8 % (27 pacientes) en el grupo de bosutinib frente a 3,2 % (8 pacientes) en el grupo de imatinib. La eficacia del bosutinib se demostró de manera coherente para la RMM a 1 año en diferentes subgrupos, que incluyen edad, sexo y valor inicial.

La tasa de RMM al mes 3 fue de 4,4 % (IC del 95 %: 1,9 %; 6,9 %) frente a 1,6 % (IC del 95 %: 0,0 %; 3,1 %), al mes 6 fue de 22,8 % (IC del 95 %: 17,6 %; 28,0 %) frente a 9,5 % (IC del 95 %: 5,9 %; 13,1 %), y al mes 9 fue de 31,2 % (IC del 95 %: 25,5 %; 36,9 %) frente a 16,3 % (IC del 95 %: 11,7 %; 20,8 %) para el grupo de tratamiento con bosutinib en comparación con el grupo de tratamiento con imatinib, respectivamente. ^{174,183,184}

LLD_Chi_CDSv13_26Jun2017_v1.0

No se alcanzó la mediana de la duración de RCgC para ninguno de los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la RCgC después de 4 años (semana 192) fue de 92,9 % (IC del 95 %: 87,8 %; 95,9 %) para el grupo de tratamiento con bosutinib y del 88,9 % (IC del 95 %: 83,2 %; 92,7 %) para el grupo de tratamiento con imatinib.^{185,186}

La mediana de la duración de RMM no se alcanzó para ninguno de los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la RMM a los 3 años (semana 144) fue de 94,7 % (IC del 95 %: 89,6 %; 97,3 %) para el grupo de tratamiento con bosutinib y de 98,0 % (IC del 95 %: 93,8 %; 99,3 %) para el grupo de tratamiento con imatinib. Cabe destacar que aquí se mencionan las tasas a los 3 años porque la mayoría de los sujetos con imatinib lograron la primera RMM después de 1 año de tratamiento.

La transformación a fase acelerada o a fase blástica durante el tratamiento del estudio ocurrió con menos frecuencia en los pacientes tratados con bosutinib (n = 5; 2,0 %) que con aquellos tratados con imatinib (n = 12; 4,8 %). Un total de 15 pacientes (6,0 %) del grupo de bosutinib en comparación con 15 pacientes (46,0 %) del grupo de imatinib sufrieron un evento mortal durante el transcurso del estudio. La mediana de la supervivencia general (OS) no se alcanzó para ninguno de los dos grupos de tratamiento. El análisis de Kaplan-Meier calcula que la OS a 4 años fue de 94,7 % (IC del 95 %: 90,8 %; 96,9 %) y 93,8 % (IC del 95 %: 89,9 %; 96,2 %), para los pacientes tratados con bosutinib e imatinib, respectivamente. El análisis de Kaplan-Meier de la OS a 5 años para los pacientes tratados con bosutinib fue de 94,1 % (IC del 95 %: 90,1 %; 96,5 %).^{136,137}

LMC Ph+ en FC, FA y FB con resistencia o intolerancia al imatinib

Se realizó un estudio de un solo grupo, abierto, multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib (500 mg una vez por día) en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al imatinib con cohortes separadas para la enfermedad de fase crónica, acelerada y blástica tratada solamente con imatinib o con imatinib más dasatinib y/o nilotinib. La definición de la resistencia al imatinib incluyó imposibilidad de alcanzar una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética (a los 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses); la progresión de la enfermedad después de una respuesta hematológica o citogenética previa o la presencia de una mutación genética en el gen BCR-ABL asociado con la resistencia al imatinib. La intolerancia al imatinib se definió como la incapacidad de tolerar 400 mg o más de imatinib por día o la interrupción del tratamiento con imatinib debido a la toxicidad. Las definiciones de resistencia e intolerancia al dasatinib y al nilotinib fueron similares a las del imatinib.⁵⁷

El objetivo primario del estudio fue determinar la tasa de respuesta citogenética mayor (RCgM) en pacientes con LMC de FC resistentes al imatinib que experimentaron exposición al imatinib solamente. Los objetivos de eficacia secundarios fueron: calcular la tasa de la RCgM en pacientes con LMC de FC intolerantes al imatinib que solamente habían estado expuestos al imatinib; calcular el tiempo hasta la RCgM y la duración de esta en pacientes con LMC de FC que solamente habían estado expuestos al imatinib; calcular el tiempo hasta la RHC y la duración de esta; calcular la tasa de la RCgM en pacientes con LMC de FC que son resistentes al dasatinib o al nilotinib, o que son intolerantes al dasatinib; calcular las tasas de OS y sobrevida sin progresión (PFS) a 1 y 2 años; calcular la tasa de la RHC en pacientes con LMC de FA/FB y calcular la tasa de la respuesta hematológica general (RHG) en pacientes con LMC de FA/FB.⁵⁷

Al momento del corte de datos, se inscribieron en el estudio 284 pacientes con LMC de FC tratados previamente con imatinib, con un seguimiento mínimo de 60 meses; 119 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y, al menos, 1 TKI adicional (dasatinib o nilotinib) con un seguimiento mínimo de 48 meses; 79 pacientes con LMC en FA tratados, al menos, con imatinib y con un seguimiento mínimo de

48 meses y 64 pacientes con LMC de FB tratados, al menos, con imatinib y con un seguimiento mínimo de 48 meses. De todos estos, hubo 262 pacientes con LMC de FC previamente tratados con imatinib; 112 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y, al menos, 1 TKI adicional y 132 pacientes con LMC de FC o de FB que fueron evaluables para detectar la evaluación de eficacia citogenética o hematológica, respectivamente. En este estudio, el 53 % de los pacientes eran hombres, el 65 % eran caucásicos y el 21 % tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes contaba con antecedentes extensos de enfermedad con tratamientos previos extensos, que incluían imatinib, interferón y, en menor grado, trasplante de células madre. Entre los 284 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y ningún otro TKI, 195 pacientes (69 %) eran resistentes al imatinib mientras que 89 pacientes (31 %) eran intolerantes al imatinib. Entre los 119 pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y, al menos, 1 TKI adicional, 83 (70 %) eran resistentes al imatinib mientras que 36 pacientes (30%) eran intolerantes al imatinib. Entre los 140 pacientes con LMC de FC o LMC de FB tratados, al menos, con imatinib, 122 (85 %) eran resistentes al imatinib mientras que 21 pacientes (15 %) eran intolerantes al imatinib.¹³⁸⁻¹⁴²

La mediana de la duración del tratamiento con bosutinib fue de 26 meses en pacientes con LMC de FC tratados con imatinib, de 9 meses en pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y 1 TKI adicional, de 10 meses en pacientes con LMC de FA y de 3 meses en pacientes con LMC de FB.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Del cuarenta por ciento (40 %) de los pacientes con LMC de FC tratados con imatinib, el 24 % de los pacientes con LMC de FC tratados con imatinib y 1 TKI adicional, el 18 % de los pacientes con LMC de FA y el 3 % de los pacientes con LMC de FB estaban aún en tratamiento al momento del seguimiento mínimo.^{142,187-189}

Tabla 5. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de Fase Crónica Tratados con Imatinib^{107,146,147}

	Resistente a IM N = 195	Intolerante a IM N = 89	Total N = 284
Acumulativa^a			
RCgM (IC del 95 %) ^b	58,8 % (51,3; 66,0)	61,3 % (49,7; 71,9)	59,5 % (53,3; 65,5)
RCgC (IC del 95 %) ^b	48,4 % (40,9; 55,9)	52,5 % (41,0; 63,8)	49,06 % (43,4; 55,8)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgI al año (IC del 95 %) ^b	67,2 % (56,8; 75,6)	79,8 % (63,1; 89,5)	71,1 % (62,6; 78,0)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgC a 5 años (IC del 95 %) ^b	69,6 % (57,9; 78,6)	68,2 % (49,5; 81,3)	69,3 % (59,7; 77,0)
En la Semana 24			
RCgM (IC del 95 %) ^b	35,7 % (28,8; 43,1)	30,0 % (20,3; 41,3)	34,0 % (28,3; 40,1)
RCgC (IC del 95 %) ^b	24,2 % (18,2; 31,1)	25,0 % (16,0; 35,9)	24,4 % (19,4; 30,1)
Antes de la semana 24			
RCgM (IC del 95 %) ^b	40,1 % (32,9; 47,6)	40,0 % (29,2; 51,6)	40,1 % (34,1; 46,3)
RCgC (IC del 95 %) ^b	26,9 % (20,6; 34,0)	28,8 % (19,2; 40,0)	27,5 % (22,2; 33,3)

Abreviaturas: RCgC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; IM = imatinib; K-M = Kaplan-Meier; RCgM = respuesta citogenética mayor; N/n cantidad de pacientes; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo.

^a Estas son las tasas de respuesta acumuladas que representan un seguimiento mínimo de 60 meses.

^b Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para las poblaciones evaluables respectivas (resistente al imatinib n = 182; intolerante al imatinib n = 80). La respuesta citogenética importante incluye las respuestas citogenéticas completas (0 % de metafase Ph+) o parciales (1 % a 35 %). Las respuestas citogenéticas se basaron en el porcentaje de las metafases Ph+ de ≥ 20 células en metafase en cada muestra de médula ósea. El análisis de hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (≥ 200 células) podría utilizarse para las evaluaciones citogenéticas posteriores al valor de referencia si ≥ 20 metafases no están disponibles.

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

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

Los resultados de eficacia en los pacientes con LMC de FC tratados previamente con imatinib se resumen en la Tabla 5.

La mediana de la duración de RCgM y RCgC no se alcanzó.^{148,149} Los tiempos medianos para la RCgM y la RCgC fueron de 12,3 semanas (IC del 95 %: 12,1; 12,7) y 23,7 semanas (IC del 95 %: 12,3; 24,1-48,0), respectivamente, para los pacientes que respondieron al tratamiento solamente.^{150,151} De los 246 pacientes que no presentaron una RCgC al inicio, un 57,3 % (IC del 95 %: 50,9 %; 63,6 %) y un 47,2 % (IC del 95 %: 40,8 %; 53,6 %) de los pacientes alcanzaron una RCgM y RCgC, respectivamente, y mejoraron respecto de la respuesta inicial.¹⁵² La incidencia acumulada de la progresión o la muerte durante el tratamiento y la estimación de K-M para la OS a los 5 años para todos los pacientes tratados fueron 19,0 % (IC del 95 %: 15,0 %; 24,2 %) y 83,1 % (IC del 95 %: 77,5 %; 87,4 %), respectivamente. No se alcanzó la mediana de la duración de la OS.¹⁵⁰

De los 284 pacientes en la población con LMC de FC que fueron previamente tratados con imatinib, 15 pacientes (5,3 % [IC del 95 %: 3,0 %; 8,6 %]) tuvieron una transformación confirmada de la enfermedad a FA o FB durante el tratamiento con bosutinib.¹⁵³

Los resultados de eficacia en pacientes con LMC de FC tratados previamente con imatinib y otro TKI se resumen en la Tabla 5.

Tabla 6. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de Fase Crónica Previamente Tratados con Imatinib y Dasatinib y/o Nilotinib^{154,155,156,157}

	Intolerante a IM + (NI + D) o a IM + NI (n = 45)	Resistente a IM + D (n = 38)	Intolerante a IM + D (n = 50)	Resistente a IM + NI (n = 26)	Total (n = 119)
Acumulativa^a					
RCgM (IC del 95 %) ^b	40,0 % (5,3; 85,3)	38,9 % (23,1; 56,5)	42,2 % (27,7; 57,9)	38,5 % (20,2; 59,4) %	40,2 % (31,0; 49,9)
RCgC (IC del 95 %) ^b	40,0 % (5,3; 85,3)	22,2 % (10,1; 39,2)	40,0 % (25,7; 55,7)	30,8 % (14,3; 51,8)	32,1 % (23,6; 41,6)
Probabilidad de K-M de mantener la RcgM al año 4 (IC del 95 %) ^b	^{b,c}	43,3 % (16,3; 67,9)	75,5% 4187,1 % (57,3; 96,6; 91,4)	85,7% 33,4; 9777,8 % (36,5; 93,9)	5969,3 % 39,0; 74,852,3; 81,3)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgC al año 4 (IC del 95 %) ^{a,b}	^c	16,7 % (0,8; 51,7)	65,8 % (35,8; 84,3)	62,5 % (22,9; 86,1)	54,4 % (35,3; 70,0)
En la Semana 24					
RCgM (IC del 95 %) ^b	40,0 % (5,3; 85,3)	30,6 % (16,4; 48,1)	20,0 % (9,6; 34,6)	26,9 % (11,6; 47,8)	25,9 % (18,1; 35,0)
RCgC (IC del 95 %) ^b	20,0 % (0,5; 71,6)	8,3 % (1,8; 22,5)	17,8 % (8,0; 32,1)	11,5 % (2,5; 30,2)	13,4 % (7,7; 21,1)

^aAbreviaturas: RCgC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; LMC = leucemia mieloide crónica; D = dasatinib; IM = imatinib; NA = no aplicable; NI = nilotinib; K-M = Kaplan-Meier; RCgM = respuesta citogenética mayor; n = cantidad de pacientes.

^aEstas son las tasas de respuesta acumuladas que representan un seguimiento mínimo de 48 meses.

^b Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para las respectivas poblaciones evaluables (intolerante a IM + [NI + D] o a IM + NI n = 45; resistente a IM + D n = 36; intolerante a IM + D n = 45; resistente a IM + IM n = 26; total LLD_Chi_CDSv13_26Jun2017_v1.0

Tabla 6. Resultados de Eficacia en Pacientes con LMC de Fase Crónica Previamente Tratados con Imatinib y Dasatinib y/o Nilotinib^{154,155,156,157}

	Intolerante a IM + (NI + D) o a IM + NI (n = 45)	Resistente a IM + D (n = 38)	Intolerante a IM + D (n = 50)	Resistente a IM + NI (n = 26)	Total (n = 119)
--	---	---	--	--	----------------------------

n = 112).

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

Fuentes: Tabla 14.2.1.2 (RCgM acumulada, RCgC); Tabla 14.2.2.2 (probabilidad de K-M de mantener la RCgM); Tabla 14.2.19.2 (probabilidad de K-M de mantener la RCgC); Tabla 14.2.1.16 (RCgM, RCgC antes de la semana 24).

No se alcanzó la mediana de la duración de RCgM y RCgC al momento del seguimiento mínimo. La mediana del tiempo hasta la RCgM y la RCgC fue de 12,3 semanas (IC del 95 %: 12,0; 14,1) y 23,7 semanas (IC del 95 %: 12,3; 47,7), respectivamente, en pacientes con LMC de FC que respondieron al tratamiento y que fueron previamente tratados con imatinib y otro ITK. De los 104 pacientes que no presentaron una RCgC al inicio, un 35,6 % (IC del 95 %: 26,4 %; 45,6 %) y un 27,9 % (IC del 95 %: 19,5 %; 37,5 %) de los pacientes alcanzaron la RCgM y la RCgC, respectivamente, y mejoraron respecto de la respuesta inicial.¹⁵⁸ La incidencia acumulada de la progresión o la muerte durante el tratamiento y la estimación de K-M para la OS a los 4 años para todos los pacientes tratados fueron del 23,5 % (IC del 95 %: 17,0 %; 32,5 %) y 77,0 % (IC del 95 %: 66,9 %; 84,4 %), respectivamente. No se alcanzó la mediana de la duración de la OS.¹⁵⁸⁻¹⁶⁵

De los 119 pacientes en esta población con LMC de FC, 5 pacientes (4,2 % [IC del 95 %: 1,4 %; 9,5 %]) tuvieron una transformación confirmada de la enfermedad a FA durante el tratamiento con bosutinib.¹⁵⁹

Los resultados de eficacia en los pacientes con leucemia avanzada se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de Eficacia en Pacientes de Fase Acelerada y de Fase Blástica Tratados al menos con Imatinib^{107,166-170}

	FA Total (N = 79)	FB Total (N = 64)
RHG		
Acumulativa en la Semana 48 (IC del 95 %) ^a	56,9 % (44,7; 68,6)	28,3 % (17,5; 41,4)
Probabilidad de K-M de mantener la RHG en el año 4 (IC del 95 %) ^a	52,0 % (32,3; 68,5)	19,0 % (3,3; 44,5)
RCgM		
acumulada ^b (IC del 95 %) ^c	40,3 % (28,9; 52,5)	37,0 % (24,3; 51,3)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgM en el año 4 (IC del 95 %) ^c	46,7 % (27,1; 64,1)	21,2 % (5,2; 44,2)
RCgC		
acumulada ^b (IC del 95 %) ^c	30,6 % (20,2; 42,5)	27,8 % (16,5; 41,6)
Probabilidad de K-M de mantener la RCgC en el año 4 (IC del 95 %) ^c	40,0 % (19,3; 60,0)	24,9 % (6,2; 49,9)

Abreviaturas: FA = fase acelerada; FB = fase blástica; RCgC = respuesta citogenética completa; IC = intervalo de confianza; K-M = Kaplan-Meier; RCgM = respuesta citogenética mayor; N/n = cantidad de pacientes; RHG = respuesta hematológica general.

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

^b Estas son las tasas de respuesta acumuladas que representan un seguimiento mínimo de 48 meses.

^c Los resultados de la respuesta citogenética se presentan para la población evaluable (FA n = 72; FB n = 54).

Para ver las definiciones de las respuestas citogenéticas, consulte la Tabla 5.

Fuentes: LKRESP5_HR_BY48_ADV_EVAL – 13JAN16 22:00 RHG acumulada en la semana 48); Tabla 14.2.6.1 (K-M de RHG); Tabla 14.2.1.3 (RCgM, RCgC acumulada); Tabla 14.2.2.3 (K-M de RCgM); DCCYR4-EVAL-MCYBB-ADV - 08MAY16 23:00 (Probabilidad de K-M de mantener la RCgC).

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

En los pacientes con LMC de FA, no se alcanzó la mediana de la duración de la RHG al momento del seguimiento mínimo.¹⁷¹ El tiempo mediano de la RHG fue de 12,0 semanas (IC del 95 %: 11,1; 12,1) para los pacientes que respondieron al tratamiento. La mediana de la duración de RCgM y RCgC fue de 84,0 semanas (IC del 95%: 24,0, no estimable) y 72,0 semanas (IC del 95%: 36,1, no estimable), respectivamente. Las medianas de los tiempos hasta la RCgM y la RCgC fueron de 12,0 semanas (IC del

95%: 11,9; 12,1) y 23,8 semanas (IC del 95 %: 12,0; 24,0), respectivamente, para los pacientes que respondieron al tratamiento solamente. De los 69 pacientes que no presentaron una RCgC al inicio, un 37,7 % (IC del 95 %: 26,3 %; 50,2 %) y un 27,5 % (IC del 95 %: 17,5 %; 39,6 %) de los pacientes alcanzaron una RCgM y RCgC, respectivamente, y mejoraron respecto de la respuesta inicial.¹⁷² La incidencia acumulada de la progresión o la muerte durante el tratamiento y la estimación de K-M para la OS a los 4 años para todos los pacientes tratados fueron del 38,0 % (IC del 95 %: 28,6 %; 50,3 % y del 58,4 % (IC del 95 %: 45,6 %; 69,1 %), respectivamente. No se alcanzó la mediana de la duración de OS.^{168,173,175}

De los 79 pacientes con LMC de FA, 3 pacientes [3,8 % (IC del 95 %: 0,8 %; 10,7 %)] presentaron una transformación confirmada de la enfermedad a FA mientras recibían el tratamiento con bosutinib.¹⁷⁵

En pacientes con LMC de FB, la mediana de la duración de la RHG fue de 32,0 semanas (IC del 95 %: 29,0; 54,6). El tiempo mediano de la RHG fue de 8,9 semanas (IC del 95 %: 4,1; 12,0) para los pacientes que respondieron al tratamiento solamente.¹⁷⁷ La mediana de la duración de la RCgM y la RCgC fue de 29,1 semanas (IC del 95 %: 11,9; 38,3) y 20,0 semanas (IC del 95 %: 9,1; 29,6), respectivamente. El tiempo mediano de la RCgM y la RCgC fue de 8,2 semanas (IC del 95 %: 4,3; 12,0) y 8,4 semanas (IC del 95 %: 4,1; 12,1), respectivamente, para los pacientes que respondieron al tratamiento solamente. De los 50 pacientes que no presentaron una RCgC al inicio, un 32,0 % (IC del 95 %: 19,5; 46,7) y un 22,0 % (IC del 95 %: 11,5; 36,0) de los pacientes alcanzaron RCgM y RCgC, respectivamente, y mejoraron respecto de la respuesta inicial.¹⁷⁸ La incidencia acumulada de la progresión o la muerte durante el tratamiento y la estimación de K-M para la OS a los 4 años para todos los pacientes tratados fueron del 60,9 % (IC del 95 %: 50,1 %; 74,1 %) y 20,1 % (IC del 95 %: 6,2; 39,8 %), respectivamente. La mediana de la duración de la OS fue de 10,9 meses (IC del 95 %: 8,7; 19,7).¹⁷⁸

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta fue del 34 %.⁶⁸ La absorción fue relativamente lenta, y la mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) se alcanzó a las 6 horas. El valor medio (desviación estándar, [SD]) de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 112 (29) ng/mL, y el ABC media (DE) fue 2740 (790) ng•h/mL después de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos⁵ en sujetos sanos.³¹ El bosutinib presenta aumentos proporcionales a la dosis en el ABC y en la $C_{m\acute{a}x}$ en el rango de dosis de 200 mg a 800 mg.³⁰ El consumo de alimentos aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ del bosutinib 1,8 veces y el ABC 1,7 veces, en comparación con el estado de ayuna.³¹ El valor medio (SD) de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 200 (12) ng/mL y la media (SD) del ABC_{tau} fue 3650 (425) ng•h/mL después de 15 dosificaciones diarias del comprimido de bosutinib (500 mg) con alimentos en pacientes con LMC.^{32,190}

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

Distribución

Tras la administración de una dosis única de bosutinib (500 mg) con alimentos a sujetos sanos, el bosutinib tuvo una media (SD) de volumen de distribución de 2441 L (796 L), lo que indica que el bosutinib se distribuye extensamente al tejido extravascular.⁶⁸ El bosutinib estaba fuertemente unido a las proteínas del plasma humano *in vitro* (94 %) y *ex vivo* en pacientes sanos (96 %), y la unión no era dependiente de la concentración.³³

Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que el bosutinib (compuesto primario) experimenta predominantemente el metabolismo hepático en los seres humanos.^{34,35,36} Después de la administración de dosis únicas o múltiples de bosutinib (400 mg o 500 mg) a seres humanos, los metabolitos circulantes principales parecieron ser bosutinib oxideclorado (M2) y *N*-desmetilado (M5), y el bosutinib *N*-óxido (M6) pareció ser un metabolito circulante menor.³⁴ La exposición sistemática del metabolito *N*-desmetilado fue del 25 % del compuesto primario, mientras que el metabolito oxideclorado fue del 19 % del compuesto primario.⁵ Los 3 metabolitos mostraron actividad que fue ≤ 5 % de la del bosutinib en un ensayo de proliferación independiente del anclaje de fibroblastos transformados por Src.³⁷ En las heces, el bosutinib y el bosutinib *N*-desmetilo fueron los principales componentes relacionados con el medicamento.³⁵ Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que la isoenzima importante del citocromo 450 (CYP) involucrada en el metabolismo del bosutinib es la CYP3A4. No se observó metabolismo del bosutinib con las CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A5.³⁸ Las enzimas monooxigenasas que contienen flavina (FMO1, FMO3 y FMO5) son capaces de metabolizar el bosutinib a su metabolito *N*-óxido.³⁹

Eliminación

En 14 sujetos sanos a quienes se administró una única dosis IV (120 mg) de bosutinib, la media (SD) de vida media ($t_{1/2}$) de eliminación en fase terminal fue de 35,5 (8,5) horas y la media (SD) de eliminación (CL) fue de 63,6 (14,1) L/h.⁶⁸ En 6 sujetos masculinos sanos a quienes se administró una única dosis oral de bosutinib radiomarcado con [¹⁴C], se recuperó un promedio del 94,6 % de la radiactividad total administrada en 9 días; las heces (91,3 % de la dosis) constituyeron la vía de excreción importante, y el 3,29 % de la dosis se recuperó en la orina. La excreción fue rápida; el 75 % de la dosis se recuperó dentro de las 96 horas.⁴⁰ La excreción del bosutinib inalterado en la orina fue lenta, aproximadamente, del 1 % de la dosis administrada, en sujetos sanos.³⁰

Poblaciones Especiales

Deterioro hepático

En un estudio de una única dosis oral, se evaluó el bosutinib (200 mg) administrado con alimentos en una cohorte de 18 sujetos con deterioro hepático sin LMC (clases A, B y C de Child Pugh) y 9 sujetos sanos emparejados. El valor de la $C_{m\acute{a}x}$ de bosutinib en plasma se incrementó 2,4 veces, 2 veces y 1,5 veces, respectivamente, en las clases A, B y C de Child-Pugh; y el ABC de bosutinib en plasma se incrementó 2,3 veces, 2 veces y 1,9 veces, respectivamente. La $t_{1/2}$ de bosutinib aumentó en pacientes con deterioro hepático en comparación con los sujetos sanos.⁴¹

Deterioro renal

En un ensayo de deterioro renal específico, se administró una única dosis de bosutinib 200 mg con alimentos a 26 sujetos sin LMC con deterioro renal leve, moderado o severo y a 8 voluntarios sanos similares. El deterioro renal se basó en la CL_{Cr} (calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault) de <30 mL/min (deterioro renal severo), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ mL/min (deterioro renal moderado) o $50 < CL_{Cr} \leq 80$ mL/min (deterioro renal leve). En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con deterioro renal moderado y severo presentaron un aumento en el ABC del 35 % y 60 %, respectivamente. No se modificó la exposición al bosutinib en los sujetos con deterioro renal leve. La vida media del bosutinib en sujetos con deterioro renal fue similar a la vida media en sujetos sanos.^{58,60,61}

5.3. Datos de seguridad preclínica

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

El bosutinib no tuvo efectos en las funciones respiratorias.⁴² En un estudio del sistema nervioso central (SNC), las ratas tratadas con bosutinib exhibieron una disminución en el tamaño de la pupila y dificultad de la marcha. No se estableció un nivel sin efecto observado (NOEL) para el tamaño de la pupila, pero el NOEL para la dificultad de la marcha se produjo a exposiciones de 8 veces la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según la $C_{\text{máx}}$ libre).^{43,191} La actividad del bosutinib *in vitro* en ensayos del gen humano relacionado al éter a-go-go (hERG) indica un potencial para la prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT).^{44,45} En un estudio oral de bosutinib en perros, el bosutinib no produjo cambios en la presión arterial, arritmias auriculares o ventriculares anormales ni prolongación del intervalo PR, QRS o QTc del electrocardiograma (ECG) a exposiciones hasta 2 veces la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según la $C_{\text{máx}}$ libre en las especies respectivas). Se observó un incremento retrasado en la frecuencia cardíaca⁴⁶. En un estudio intravenoso en perros, se observaron aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca y disminuciones en la presión arterial, y una mínima prolongación del intervalo QTc (<10 ms) a exposiciones que oscilan entre 4,2 y 14,6 veces la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según la $C_{\text{máx}}$ libre en las especies respectivas).^{47,191} La relación entre los efectos observados y el tratamiento con el medicamento no fue concluyente.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas de, como máximo, 6 meses de duración en ratas y de, como máximo, 9 meses de duración en perros revelaron que el sistema gastrointestinal es el órgano objetivo primario de la toxicidad del bosutinib. Los signos clínicos de toxicidad incluyeron cambios en las heces y se asociaron a la disminución en la ingesta de alimentos y la pérdida de peso corporal que, en ocasiones, llevó a la muerte o a la eutanasia electiva. Las comparaciones de exposición indican que las exposiciones que no generaron efectos adversos en los estudios de toxicidad de 6 y 9 meses en ratas y perros, respectivamente, fueron similares a la exposición producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC libre en las especies respectivas).^{48,49,191}

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, no revelaron ninguna evidencia de un potencial mutagénico del bosutinib.^{50,51,52,53,54,55}

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó ligeramente en los machos tratados con bosutinib, mientras que se observaron aumentos en las resorciones embrionarias y disminuciones en los implantes y los embriones viables en las hembras tratadas con bosutinib.¹¹ En estudios de toxicidad del desarrollo con bosutinib, no se observaron efectos en ratas.¹³ En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos a una posología tóxica para la madre, se observaron anomalías en el feto (esternebras fundidas y 2 fetos con diversas observaciones viscerales) y un leve descenso en el peso del feto.¹⁴ Un estudio en ratas lactantes demostró la excreción de la radiactividad derivada del bosutinib en la leche materna a niveles suficientes para permitir concentraciones mensurables en el plasma de crías lactantes.¹⁵

Se demostró que el bosutinib absorbe la luz en los rangos UV-B y UV-A y se distribuye en la piel y en el tracto uveal de ratas pigmentadas. Sin embargo, el bosutinib no demostró un potencial de fototoxicidad de la piel ni de los ojos en ratas pigmentadas expuestas al bosutinib en presencia de radiación UV a exposiciones de bosutinib de hasta al menos 3,0 a 2,2 veces la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según la $C_{\text{máx}}$ libre en las especies respectivas).^{56,191}

Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis de 2 años, por vía oral en ratas a dosis de bosutinib de, como máximo, 25 mg/kg/día en machos y 15 mg/kg/día en hembras. Las exposiciones alcanzadas en la dosis alta fueron de, aproximadamente, 1,4 veces (machos) a 2,8 veces (hembras) la exposición humana que resulta de la dosis clínica de 500 mg para ratas macho y hembra (según el ABC libre en las especies respectivas) . El estudio fue negativo en lo que respecta a hallazgos carcinogénicos.^{59,191}

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos de 100 mg:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, poloxámero, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo.

Comprimidos recubiertos de 500 mg:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, poloxámero, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro rojo.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna

6.3 Periodo de eficacia

36 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Botellas de HDPE con desecante

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS versión 13.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035

REFERENCIAS

1. Bosutinib EU CTD 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product.
2. Bosutinib EU CTD 3.2.S.1 General Information, 3.2.S.1.2 Structure.
3. Deleted in CDS version 3.0.
4. CSR-70105. Final Report: An open-label, randomized 2 period crossover study to evaluate the potential pharmacokinetic interaction between multiple doses of ketoconazole and a single dose of bosutinib administered orally to healthy subjects. Version 1.0, 29-Nov-2007.
5. CSR-76358. Final Report: A study to examine the potential effect of rifampin on the pharmacokinetics of bosutinib when administered concomitantly to healthy subjects. Version 1.0, 23-Jul-2009.
6. CSR-79920. Final Report: A study to examine the potential effect of lansoprazole on the pharmacokinetics of bosutinib when administered concomitantly to healthy subjects. Protocol Number 3160A-1108-US. 22-Mar-2010.
7. No aplica.
8. RPT-69677. SKI-606: Potential induction of cytochrome P450 genes by SKI-606 in human hepatocytes (Protocol 07_0601). 07-Jun-2007.
9. RPT-79459. SKI-606: Initial assessment of mechanism-based inhibition of cytochrome P450 enzymes in human Liver microsomes (Protocol 09_3203). 27-Jan 2010.
10. RPT-53488. SKI-606: Inhibition of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes (Protocol 03_1908). 29-Mar-2004.
11. RPT-63257. SKI-606: Oral (gavage) fertility study in rats (Protocol 06_0073). Version 1. 05-Jul-2007.
12. RPT-77097. SKI-606: Placental transfer of [¹⁴C] SKI-606 following a single oral (10 mg/kg) dose to gravid rats (Protocol 08_3171). 14-May-2009.
13. RPT-63107. SKI-606: Oral (gavage) developmental toxicity study in rats (Protocol 06_0072). 19-Sep-2007.
14. RPT-65533. SKI-606: Oral (gavage) developmental toxicity study in mated rabbits (Protocol 06_0074). 13-Jul-2007.
15. RPT-77578. SKI-606: Transfer of radioactivity into breast milk of lactating rats and plasma of nursing pups following a single oral (10 mg/kg) dose of [¹⁴C] SKI-606 (Protocols 08_3251 And 08-3522). 05-Jun-2009.
16. Summary of Clinical Safety, Bosutinib (SKI-606) EU Marketing Authorization Application (MAA). May 2011.

17. Summary of Clinical Safety, Bosutinib (SKI-606) EU Marketing Authorization Application (MAA), Appendix 1.38. May 2011.
18. Witte O. The role of Bcr-Abl in chronic myeloid leukemia and stem cell biology. *Semin Hematol* 2001;38:3-8.
19. Golas M, Arndt K, Etienne C, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res* 2003;63:375-81.
20. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, *et al.* (2006). In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res* 66, 11314-11322.
21. Boschelli DH, Ye F, Wang YD, et al. Optimization of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles as potent inhibitors of Src kinase activity. *J Med Chem* 2001;44:3965-77.
22. Boschelli F, Arndt K, and Gambacorti-Passerini C. Bosutinib: A review of preclinical studies in chronic myelogenous leukaemia. *Eur J Cancer* 2010;46, 1781-1789.
23. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2009;23:477-85.
24. Bantscheff M, Eberhard D, Abraham Y, et al. Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical ABL kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2007;25:1035-44.
25. Konig H, Holyoake TL, Bhatia R. Effective and selective inhibition of chronic myeloid leukemia primitive hematopoietic progenitors by the dual Src/Abl kinase inhibitor SKI-606. *Blood* 2008;111:2329-38.
26. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27:469-71.
27. Boschelli DH, Boschelli F, Wu B, et al. SKI-606 and beyond. *Hematologica Reports* 2005;1:28-31.
28. CSR-79951: Final Report: A single dose, crossover, placebo- and moxifloxacin-controlled study of the effects of bosutinib on cardiac repolarization in healthy adult subjects. 26-Mar-2010.
29. Summary of Clinical Efficacy, EU Submission, June 2011.
30. CSR 72900. Final Report: Ascending, single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of SKI-606 administered orally to healthy subjects. 01-Jul-2008.
31. CSR-78372, Final Report: An open-label, randomized, single-dose, 2-period crossover study to determine the effect of a high-fat meal on the relative bioavailability and pharmacokinetics of a single dose of bosutinib administered orally to healthy subjects. Protocol Number 3160A4-1110-US, version 1.0. 24-Sep-2009.
32. CSR-79850. Interim Report: A phase 1/2 study of SKI-606 in Philadelphia chromosome positive leukemias, Protocol Number 3160A4-200-WW. April 2011.

33. RPT-54418. SKI-606: In vitro protein binding of [¹⁴C]-SKI-606 in mouse, rat, rabbit, dog and human plasma (Protocol 04_0130). 23-Nov-2004.
34. RPT 70327. SKI-606: Metabolic profiles in human plasma and urine following single or multiple oral administrations using samples from clinical protocols 31606A1-100-US and 3160A1-103-EU (Protocols 06_0671 and 06_3810). 27-Mar-2008.
35. CSR-78521. Final Report: An open-label, single-dose study of the mass balance and metabolic disposition of orally administered [¹⁴C]-labeling bosutinib in healthy male subjects. Protocol Number 3160A4-1112-US. 10-Mar-2010.
36. RPT-53085. SKI-606 (WAY-173606): In vitro metabolism in rat, dog, and human hepatocytes and liver microsomes of CD-1 mice, Sprague Dawley rats, beagle dogs, and humans (Protocol 03_1278). 17-Mar-2004.
37. RPT-77627. In vitro activities of WAY-173606 (bosutinib) metabolites M2 (oxydechlorinated bosutinib), M5 (n-desmethyl bosutinib) and M6 (bosutinib n-oxide). 21-May 2010.
38. RPT-53086. SKI-606 (WAY-173606): P450 isozyme identification study using cDNA expressed P450 isozymes and chemical inhibition studies in human liver microsomes (Protocol 03_1746). 27-Feb-2004.
39. RPT-63186. SKI-606: Role of flavin-containing monooxygenase enzymes in the in vitro metabolism in human liver and kidney microsomes (Protocol 04_0895). 15-Mar-2006.
40. RPT-79197. Bosutinib (SKI-606): Mass balance and metabolite profiles of [¹⁴C] bosutinib (SKI-606) in healthy male human subjects receiving a single 500 mg (10 nCi) oral dose (Protocols 09_3289 and 3160A-1112-US). 06-Apr-2010.
41. RPT-79220. SKI-606: An open-label, single-dose, parallel-group study of the pharmacokinetics and safety of bosutinib in subjects with chronic hepatic impairment and in matched healthy adults (Protocol 3160A4-1111-EU): Ex vivo protein binding (Protocol 09_2111). Version 2.0. 14-Jul-2010.
42. RPT-51763. SKI-606: Single dose oral (gavage) respiratory safety pharmacology study in female rats (Protocol 03_1543). 10-Mar-2004.
43. RPT-51764. SKI-606: Single dose oral (gavage) central nervous system safety pharmacology study in female rats (Protocol 03_1542). 19-Mar-2004.
44. RPT-54968. SKI-606: Effect on cloned hERG channels expressed in mammalian cells (Protocol 04_0833). 20-May-2005.
45. RPT-61333. SKI-606: Effects on cloned hERG channels expressed in mammalian cells (Protocol 05_2323). 6-Aug-2007.
46. RPT-51769. SKI-606: Single dose crossover oral (gavage) cardiovascular safety pharmacology study in dogs (Protocol 03_1599). 14-Jul-2007.
47. RPT-50437. WAY-173606: An ascending intravenous dose cardiovascular safety pharmacology study in male dogs (Protocol 03_0858). 14-Jul-2007.

48. RPT-63644. SKI-606: Six-month oral (gavage) toxicity study in rats (Protocol 05_1716). 8-Mar-2007.
49. RPT-65542. SKI-606: Nine-month oral (gavage) toxicity study in fed dogs with a 28 day recover (Protocol 05_1240). 25-Mar-2007.
50. RPT-46058. WAY-173606 (Batch 11): *Salmonella typhimurium* reverse mutation screening assay (Ames Test) Protocol 02_0225). 31-Mar-2004.
51. RPT-49003. WAY-173606: Bacterial reverse mutation test with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* Protocol 02_1063). 10-Feb-2003.
52. RPT-73086. SKI-606: Bacterial reverse mutation test of M2 metabolite with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (Protocol 08_0036). 25-Sep-2008.
53. RPT-52501. SKI-606: Single dose oral (gavage) bone marrow micronucleus study in male mice (Protocol 03_1445). 28-Jan-2004.
54. RPT-50322. WAY-173606: In vitro mammalian chromosome aberration test in human peripheral blood lymphocytes (Protocol 03_0252). 17-Jun-2003.
55. RPT-73087. SKI-606: In vitro mammalian chromosome aberration test of M2 metabolite in human peripheral blood lymphocytes (Protocol 08_0037). 26-Aug-2008.
56. RPT-74360. Bosutinib: Multiple (2-Day) dose phototoxicity study to determine the effects of oral (gavage) administration on eyes and skin in pigmented rats (Wyeth Protocol 08_1326). 13-Nov-2009.
57. Study 200 CSR: Full Clinical Study Report: A phase 1/2 study of SKI-606 in Philadelphia chromosome positive leukemias, Sept 2011.
58. CSR: Protocol B1871020: Open-label, single-dose, parallel-group study of the pharmacokinetics and safety of bosutinib in subjects with renal impairment and matched healthy adults, 04-Feb-2013.
59. Study Number 10-2185, sponsor study Number 09_0837, Bosutinib: two year oral (gavage) carcinogenicity study in rats, 24-May-2012.
60. 2.5 Clinical Overview. BOSULIF (bosutinib) pharmacokinetics and safety of bosutinib in subjects with renal impairment. 08-Apr-2013
61. 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 10-Apr-2013.
62. 2.5 Clinical Overview. Bosulif (bosutinib). To support addition to the label of language regarding renal dysfunction. Jan 2014.
63. 2.5 Clinical Overview. Bosulif (bosutinib). A Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet for bosutinib Posology in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia. Apr 2014.

64. 2.5 Addendum to the Clinical Overview. Bosulif (bosutinib). A Clinical Expert Report to support addition to the label of language regarding renal dysfunction to the bosutinib Core Data Sheet
65. B1871041 CSR. -Final Report: An open-label, randomized, 2-period crossover study to evaluate the effect of a single oral dose of aprepitant, a moderate CYP3A inhibitor on bosutinib administered orally to healthy subjects. Version 1.0, 20-Nov-2014.
66. B1871043 CSR.- An open-label, randomized, 2-period crossover study to evaluate the effect of a single oral dose of bosutinib on the pharmacokinetics of dabigatran etexilate mesylate administered orally to healthy subjects. Version 1.0, 03-Jul-2009.
67. FDA Guidance for Industry on *Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations*, Feb 2012.
68. B1871044 CSR.- Final report: An open label, randomized, 2-period crossover study to evaluate absolute bioavailability of bosutinib in healthy subjects, Version 1.0, 13-Apr-2015, Table 8.
69. 2.5 Clinical Overview. Bosutinib. To support the addition of hypertension to the product label. April 2015.
70. Reference no longer applicable. This reference has been superseded to reference 73. The FJD is an internal document.
71. 2.5 Clinical Overview. Bosutinib. A clinical expert report to support addition to the label of language to the Bosutinib Core Data Sheet (Hepatitis B reactivation text) April 2016.
72. 2.5 Clinical Overview. Bosutinib. To support addition of adverse drug reaction Steven-Johnson syndrome under Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet. June 2016.
73. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document. Bosutinib. July 2016.
74. Module 2.6.4, Pharmacokinetics Written Summary. Section 2.6.4.7.3.
75. Clinical Study Report AV001. Full Clinical Study Report: A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (BFORE), Avillion Development 1 Limited, 01 February 2017.
76. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.)
77. Module 3.2.P.1, Description and Composition of the Drug Product - 400 mg.
78. Module 3.2.P.5.1, Specifications – 400 mg.
79. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 13.2.
80. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 9.3.1.
81. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001 Section 9.4.1.
82. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001 Section 9.4.5, Table 4.

83. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Chronic Myelogenous Leukemia. (Version 2.2017).
84. Module 5.3.5.3, sNDA Summary of Clinical Safety, Table 14.3.1.6.3.
85. Module 5.3.5.3, sNDA Summary of Clinical Safety, Table 14.3.1.2.3.94.
86. Module 5.3.5.4, Clinical Study Report B1871010 [3160A6-2207].
87. Module 5.3.5.4, Clinical Study Report AV001, Supportive Table 14.3.4.1.6.3.
88. Module 5.3.5.4, Clinical Study Report 1006, Supportive Table 14.3.4.1.4.2.
89. Module 2.4, sNDA Nonclinical Overview.
90. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.1.1, Table 37.
91. Module 5.3.5.3, Supportive Table 14.3.1.6.3.
92. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.2.2.3, Table 46.
93. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.3.1.4.10, Table 79.
94. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.3.1.4.6, Table 69.
95. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.3.1.4.6, Table 70.
96. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.5.2.1.1, Table 96.
97. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 12.1, Table 23.
98. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 12.1, Table 24.
99. Module 5.3.5.3, Supportive Table 14.3.1.6.4.
100. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 12.3.1.1.3.10, Table 123.
101. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Supportive Table 14.3.1.2.1.1.
102. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Supportive Table 14.3.1.2.1.2.
103. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 12.3.1.4.5, Table 64.
104. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 12.3.1.4.5, Table 65.
105. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.4.1.2.4.
106. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.4.1.1.4.
107. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 10.1.
108. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 10.1.

109. Module 2.7.3, Summary Clinical Efficacy, Section 2.7.3.3.1.1.
110. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 9.5.2.
111. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.2, Table 21.
112. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.2, Table 22.
113. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 13.1.
114. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 10.1, Figure 1.
115. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.8, Table 34.
116. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 10.2, Table 17.
117. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 12.3.1.1, Table 47.
118. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.1, Table 28.
119. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Supportive Table 14.2.2.3.2.
120. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Supportive Table 14.2.3.5.2.
121. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.5, Table 31.
122. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.7, Table 33.
123. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Supportive Table 14.2.3.3.1.
124. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Supportive Table 14.2.3.3.2.
125. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 9.5.2.1.
126. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 9.5.2.2.
127. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 11.2, Table 12.
128. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 10.1, Table 7.
129. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 9.7.4.2.
130. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report 80943, Section 9.4.1, Table 9-1.
131. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Supportive Table 14.2.1.2.12.
132. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Supportive Table 14.2.1.2.60.
133. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Supportive Table 14.2.1.1.
134. Study B1871008 Table: BOSUTINIB PROTOCOL B1871008, Time to CCyR with Competing Risk of Discontinuation of Treatment Due to Any Reason, ITT Population.

135. Study B1871008 Table: BOSUTINIB PROTOCOL B1871008, Time to MMR with Competing Risk of Discontinuation of Treatment Due to Any Reason ITT Population.
136. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Section 11.4.1.2.3, Table 16.
137. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871008, Supportive Table 14.2.1.4.5.
138. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.2.1.1, Table 20.
139. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.2.1.2, Table 23.
140. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.2.2, Table 28.
141. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.1.1.1.
142. Module 5.3.5.1, Minimum Follow-up Clinical Study Report, Section 10.1.
143. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 12.1.2, Table 68.
144. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 12.1.3, Table 71.
145. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 12.1.4, Table 74.
146. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.1.
147. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.1, Table 14.2.1.16.1.
148. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.2, Table 36.
149. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.19.1.
150. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.17.1.
151. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.18.1.
152. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.1.4.
153. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.9, Table 47.
154. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.1, Table 34.
155. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.2, Table 37.
156. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.19.2.
157. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.1.16.
158. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.1.5.
159. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.9, Table 48.
160. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.10, Table 51.

161. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.11, Table 53.
162. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.11, Table 54.
163. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.9.1.
164. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.17.2.
165. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.18.2.
166. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.3.7.
167. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.1, Table 35.
168. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.2, Table 38.
169. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.8, Table 46.
170. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.19.3.
171. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.6.1.
172. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.1.6.
173. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 14.1.
174. Table 14.2.1.2.3, Clinical Investigation of Bosutinib Protocol B1871008, Summary of Rate of Responses and Associated 95 % CI at Month 3 by Treatment.
175. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Section 11.4.1.2.9, Table 49.
176. Module 3.2.P.8.1, Stability Summary and Conclusions, Section 9.6.
177. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.2.17.3.
178. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.2, Supportive Table 14.2.2.1.2.
179. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.4, Table 30.
180. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report AV001, Section 11.4.1.3.4, Supportive Table 14.2.6.2.
181. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report 1008, Section 10.1, Table 8.
182. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report 1008, Section 10.1, Table 7.
183. Table 14.2.1.2.6, Clinical Investigation of Bosutinib Protocol B1871008, Summary of Rate of Responses and Associated 95% CI at Month 6 by Treatment Group.
184. Table 14.2.1.2.9, Clinical Investigation of Bosutinib Protocol B1871008, Summary of Rate of Responses and Associated 95% CI at Month 9 by Treatment Group.

185. Table 14.2.1.4.1, Clinical Investigation of Bosutinib Protocol B1871008, Summary of Duration of Complete Cytogenetic Response by Treatment, ITT Population (Responders Only).
186. Table 14.2.1.4.2, Clinical Investigation of Bosutinib Protocol B1871008, Summary of Duration of Derived Major Molecular Response by Treatment, ITT Population (Derived MMR Responders Only).
187. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.1.1.2.2.
188. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.1.1.2.3.
189. Module 5.3.5.1, Clinical Study Report B1871006, Supportive Table 14.1.1.2.4.
190. Table 15.5.4, Protocol 3160A4-200-WW (B1871006) Supportive Tables PK and PD.
191. Module 2.4, Nonclinical Overview, Table 2.
192. Module 3.2.P.8.1, Stability Summary and Conclusions, Section 9.6.
193. Module 5.3.5.3, sNDA Summary of Clinical Safety, Table 14.3.1.6.1.
194. Table 14.3.1.2.9.5.2, Number (%) of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events by All Grades and Maximum Toxicity of Grade 3 and Grade 4 Safety Population.
195. Table 14.3.1.2.9.5.1, Number (%) of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events by All Grades and Maximum Toxicity of Grade 3 and Grade 4 Safety Population.