

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de bosutinib (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, amarelo, oval, biconvexo, com “Pfizer” gravado num dos lados e “100” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bosulif é indicado para o tratamento de doentes adultos que tenham leucemia mieloide crónica com cromossoma Filadélfia positivo (LMC Ph+) em fase crónica, acelerada e blástica, previamente tratada com um ou mais inibidores de tirosina-quinase e para quem o imatinib, o nilotinib e o dasatinib não são considerados opções de tratamento adequadas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Bosulif deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e no tratamento de doentes com LMC.

Posologia

A dose recomendada é 500 mg de bosutinib uma vez por dia. Em ensaios clínicos, o tratamento com bosutinib durou até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente.

Ajustes da dose

No ensaio clínico de Fase 2 realizado em doentes adultos com leucemia Ph+ previamente tratada, o aumento da dose para 600 mg, tomada uma vez por dia com alimentos, foi permitido em doentes que não tinham reações adversas graves ou moderadas e persistentes, em qualquer uma das seguintes circunstâncias. Um total de 85 doentes (15,2%) que iniciaram o tratamento com ≤ 500 mg (n=558) receberam aumentos de dose para 600 mg de bosutinib.

Circunstâncias para o aumento da dose

- Incapacidade em obter uma resposta hematológica completa (CHR) até à 8ª semana
- Incapacidade em obter uma resposta citogenética completa (CCyR) até à 12ª semana

Doses superiores a 600 mg/dia não foram estudadas pelo que não devem ser administradas.

Ajustes da dose para reações adversas

Ajustes da dose para reações adversas não hematológicas

Se o doente desenvolver uma toxicidade não hematológica grave ou moderada clinicamente significativa, deve-se interromper o tratamento com bosutinib, que pode ser retomado com a dose de 400 mg uma vez por dia assim que a toxicidade desaparecer. Se for clinicamente adequado, deve ser considerado um novo aumento da dose para 500 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Transaminases hepáticas elevadas: Se ocorrerem elevações das transaminases hepáticas > 5 x o limite superior normal (LSN) institucional, o tratamento com bosutinib deve ser interrompido até recuperação ≤ 2,5 x LSN, podendo ser retomado depois disso com a dose de 400 mg uma vez por dia. Se a recuperação demorar mais do que 4 semanas, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com bosutinib. Se a elevação das transaminases ≥ 3 x LSN ocorrer simultaneamente com o aumento da bilirrubina > 2 x LSN e da fosfatase alcalina < 2 x LSN, o tratamento com bosutinib deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

Diarreia: Em caso de diarreia de grau 3-4 (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro - NCI CTCAE), o tratamento com bosutinib deve ser interrompido, podendo ser retomado com a dose de 400 mg uma vez por dia se houver recuperação para grau ≤ 1 (ver secção 4.4).

Ajustes da dose para reações adversas hematológicas

As reduções de dose são recomendadas em caso de neutropenia e trombocitopenia graves ou persistentes de acordo com o descrito na Tabela 1:

Tabela 1 – Ajustes da dose em caso de neutropenia e trombocitopenia

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l e/ou Plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Suspender o tratamento com bosutinib até obter um ANC ≥ 1,0x 10 ⁹ /l e plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Retomar o tratamento com bosutinib com a mesma dose se a recuperação ocorrer até 2 semanas. Se as contagens no sangue permanecerem baixas durante > 2 semanas, reduzir a dose em 100 mg e retomar o tratamento. Se ocorrer novamente uma citopenia, reduzir a dose em 100 mg após a recuperação e retomar o tratamento. Doses inferiores a 300 mg/dia não foram avaliadas.
--	--

^a ANC = contagem absoluta de neutrófilos

Populações especiais

Doentes idosos (≥65 anos)

Não é necessária qualquer recomendação específica da dose para os idosos. Uma vez que as informações relativamente aos idosos são limitadas, deve ter-se precaução nestes doentes.

Compromisso renal

Os doentes com creatinina sérica > 1,5 x LSN foram excluídos dos estudos da LMC. Durante os estudos foi observada uma tendência para o aumento da exposição (AUC) em doentes com compromisso renal moderado.

Cardiopatias

Nos estudos clínicos, foram excluídos os doentes com cardiopatia não controlada ou significativa (por exemplo, enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva ou angina instável). Deve ter-se precaução em doentes que tenham cardiopatias relevantes (ver secção 4.4).

Anomalia gastrointestinal clinicamente significativa atual ou recente

Nos estudos clínicos, foram excluídos os doentes com anomalia gastrointestinal clinicamente significativa atual ou recente (por exemplo, vômitos e/ou diarreia graves). Deve ter-se precaução em doentes que tenham anomalias gastrointestinais clinicamente significativas, atuais ou recentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de bosutinib em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Bosulif deve ser tomado por via oral uma vez por dia e com alimentos (ver secção 5.2).

Se falhar uma dose, não se deve administrar uma dose adicional ao doente. O doente deve tomar a dose prescrita habitual no dia seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunções hepáticas

O tratamento com bosutinib está associado a elevações das transaminases séricas (ALT, AST). Geralmente, as elevações das transaminases ocorreram no início do tratamento (dos doentes que tiveram elevações de qualquer grau nas transaminases, >80% tiveram o seu primeiro acontecimento nos 3 primeiros meses). Os doentes que recebem bosutinib devem realizar provas da função hepática antes do início do tratamento, e mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento, ou conforme indicação clínica.

No caso dos doentes com elevações das transaminases o tratamento com bosutinib deve ser suspenso temporariamente (considerando a redução da dose após a recuperação para o grau 1 ou basal) e/ou descontinuar o tratamento com bosutinib. A elevação das transaminases, particularmente quando associada a aumentos concomitantes da bilirrubina, pode ser uma indicação precoce de lesão hepática induzida pelo medicamento, pelo que estes doentes devem ser controlados adequadamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Diarreia e vômitos

O tratamento com bosutinib está associado a diarreia e vômitos, pelo que os doentes com afeções gastrointestinais clinicamente significativas, atuais ou recentes, devem ser cuidadosos ao utilizar este medicamento, e só após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício, dado que os respetivos doentes foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes com diarreia e vômitos devem ser submetidos ao tratamento padrão que inclui um medicamento antidiarreico ou antiemético e/ou reidratação. Além disso, estes acontecimentos também podem ser controlados através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8). O agente antiemético, domperidona, tem potencial para elevar o prolongamento do intervalo QT e induzir “torsade de pointes”- arritmias; assim, deve evitar-se a administração concomitante com domperidona. Só deve ser utilizada se outros medicamentos não se revelarem eficazes. Nestas situações é imperativo realizar uma avaliação individual da relação risco-benefício e os doentes devem ser vigiados quanto à ocorrência de prolongamento do intervalo QT.

Mielossupressão

O tratamento com bosutinib está associado à mielossupressão, definida como anemia, neutropenia e trombocitopenia. Deve ser realizado um hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, e a seguir mensalmente, ou conforme indicação clínica. A mielossupressão deve/pode ser controlada através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Retenção de líquidos

O tratamento com bosutinib pode estar associado à retenção de líquidos, incluindo derrame pericárdico, derrame pleural e edema pulmonar. Os doentes devem ser monitorizados e controlados com o tratamento padrão. Além disso, estes acontecimentos também podem ser controlados através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Lipase sérica

Foi observada uma elevação da lipase sérica. É recomendada precaução em doentes que tenham antecedentes de pancreatite. Se as elevações da lipase forem acompanhadas de sintomas abdominais, o tratamento com bosutinib deve ser interrompido e devem considerar-se as medidas de diagnóstico adequadas para excluir a pancreatite (ver secção 4.2).

Infeções

Bosulif pode predispor os doentes para infeções bacterianas, fúngicas, virais ou protozoárias.

Potencial proarrítmico

Foi observado um prolongamento de QTc em avaliações automáticas sem arritmia concomitante. Bosulif deve ser administrado com precaução aos doentes com antecedentes ou predisposição para o prolongamento de QTc, que tenham cardiopatias não controladas ou significativas, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa, ou que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que possam prolongar o QT [secção 4.5]). A presença de hipocaliemia e hipomagnesemia pode aumentar ainda mais este efeito.

É aconselhável monitorizar possíveis efeitos sobre o intervalo QTc e recomenda-se um ECG basal antes de iniciar a terapêutica com Bosulif e conforme indicação clínica. A hipocaliemia ou hipomagnesemia têm de ser corrigidas antes da administração de Bosulif e devem ser monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

Compromisso renal

Os doentes com creatinina sérica $> 1,5 \times$ LSN foram excluídos dos estudos da LMC. Com base numa análise farmacocinética populacional realizada em doentes com LMC, foi observada, durante os estudos, uma tendência para o aumento da exposição (AUC) em doentes com compromisso moderado (ver secção 4.2).

Inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de Bosulif com inibidores potentes ou moderados da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de um aumento na concentração plasmática do bosutinib (ver secção 4.5).

Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem ou com um mínimo de potencial de inibição da CYP3A.

Se for necessário administrar um inibidor potente ou moderado da CYP3A durante o tratamento com Bosulif, deve-se considerar a interrupção da terapêutica com Bosulif ou uma redução da dose de Bosulif.

Indutores da CYP3A

A utilização concomitante de Bosulif com indutores potentes ou moderados da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de uma diminuição na concentração plasmática do bosutinib (ver secção 4.5).

Efeito dos alimentos

Devem-se evitar os produtos à base de toranja, incluindo sumo de toranja, e outros alimentos conhecidos por inibir a CYP3A (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre bosutinib

Inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de bosutinib com inibidores potentes (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradil, nefazodona, conivaptan, produtos à base de toranja incluindo sumo de toranja) ou moderados (por exemplo, fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamil, tofisopam, ciprofloxacina) da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de um aumento na concentração plasmática do bosutinib.

Deve-se ter cuidado no caso de uma utilização concomitante de inibidores ligeiros da CYP3A com bosutinib.

Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem ou com um mínimo de potencial de inibição da enzima CYP3A.

Se for necessário administrar um inibidor potente ou moderado da CYP3A durante o tratamento com Bosulif, deve-se considerar a interrupção da terapêutica com Bosulif ou uma redução da dose de Bosulif.

Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis a quem foram administradas cinco doses diárias de 400 mg de cetoconazol concomitantemente com uma única dose de 100 mg de bosutinib em jejum, o cetoconazol aumentou a C_{max} do bosutinib em 5,2 vezes e a AUC do bosutinib no plasma em 8,6 vezes, em comparação com a administração isolada de bosutinib.

Indutores da CYP3A

A utilização concomitante de Bosulif com indutores potentes (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, erva de São João, rifabutina, fenobarbital) ou moderados (por exemplo, bosentano, nafcilina, efavirenz, modafinil, etravirina) da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de uma diminuição na concentração plasmática do bosutinib.

Com base na acentuada redução da exposição ao bosutinib que ocorreu com a administração concomitante de bosutinib com rifampicina, é pouco provável que o aumento da dose de Bosulif no caso de uma administração concomitante com indutores potentes ou moderados da CYP3A compense suficientemente a perda de exposição.

Deve ser exercida precaução no caso de uma utilização concomitante de indutores ligeiros da CYP3A com Bosulif. No seguimento da administração concomitante de uma única dose de bosutinib com seis doses diárias de 600 mg de rifampicina após as refeições, em 24 indivíduos saudáveis, a exposição ao bosutinib (C_{max} e AUC no plasma) diminuiu para 14% e 6%, respetivamente, dos valores resultantes da administração isolada de 500 mg de bosutinib.

Inibidores da bomba de protões (IBP)

Deve ser exercida precaução no caso de uma administração concomitante de Bosulif com inibidores da bomba de protões (IBP). Deve ser considerada como alternativa aos IBP os antiácidos de ação rápida e, sempre que possível, a administração de bosutinib e de antiácidos deve ser separada (i.e. tomar

bosutinib de manhã e os antiácidos à noite). O bosutinib apresenta uma solubilidade aquosa *in vitro* dependente do pH. Quando se administrou uma única dose oral de bosutinib (400 mg) concomitantemente com várias doses orais de lansoprazol (60 mg) num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis em jejum, a C_{max} e a AUC do bosutinib diminuíram para 54% e 74%, respetivamente, dos valores resultantes da administração isolada de bosutinib (400 mg).

Efeitos de bosutinib sobre outros medicamentos

Deve ter-se precaução no caso de uma administração de bosutinib com medicamentos que sejam substratos da glicoproteína-P (gp-P). Um estudo *in vitro* sugere que o bosutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que sejam substratos da gp-P, tais como digoxina, colchicina, tacrolimus e quinidina; agentes quimioterapêuticos, tais como etoposido, doxorrubicina e vimblastina; agentes imunossupressores; glucocorticoides como a dexametasona; agentes de terapêutica antiretroviral do HIV-tipo 1 como, por exemplo, inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa.

Um estudo *in vitro* indica que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas quando se administram doses terapêuticas como resultado da indução pelo bosutinib no metabolismo de medicamentos que são substratos da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Os estudos *in vitro* indicam que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas clínicas quando se administram doses terapêuticas como resultado da inibição pelo bosutinib no metabolismo de medicamentos que são substratos da CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5.

Medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que podem prolongar o QT

Bosutinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento de QT, incluindo aqueles que tomam medicamentos antiarrítmicos como, por exemplo, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol ou outros medicamentos que possam provocar o prolongamento de QT, tais como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona e moxifloxacina (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar ficar grávidas enquanto tomam Bosulif. Além disso, a doente deve ser alertada para o facto de que os vômitos ou a diarreia podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, impedindo a sua absorção completa.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de Bosulif em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Bosulif não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Se Bosulif for utilizado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto estiver a tomar Bosulif, esta deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o bosutinib e respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Um estudo do bosutinib radiomarcado [^{14}C], realizado em ratos, demonstrou a excreção de radioatividade derivada do bosutinib no leite materno (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com bosutinib.

Fertilidade

Com base em dados não clínicos, o bosutinib pode comprometer a função reprodutiva e a fertilidade no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Bosulif tem uma influência negligenciável ou nula na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, se um doente a tomar bosutinib sentir tonturas, fadiga, insuficiência visual ou outros efeitos indesejáveis com um potencial impacto sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, o doente deve abster-se destas atividades enquanto os efeitos indesejáveis persistirem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Um total de 870 doentes com leucemia Ph+ recebeu, pelo menos, 1 dose de bosutinib em monoterapia. Estes doentes tinham sido recém-diagnosticados com LMC Ph+ em fase crónica, ou eram resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior com LMC Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica, ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. Destes doentes, 248 são provenientes do estudo de Fase 3 em doentes com LMC sem tratamento prévio, 570 e 52 são provenientes de dois estudos de Fase 1/2 em leucemias Ph+ com tratamento prévio. A duração mediana da terapêutica foi de 16,6 meses (intervalo: 0,03 a 30,4 meses), 11 meses (intervalo: 0,03 a 55,1 meses) e 5,5 meses (intervalo: 0,3 a 30,4 meses), respetivamente.

Observou-se pelo menos 1 reação adversa de qualquer grau de toxicidade em 848 (97,5%) doentes. As reações adversas mais frequentes, observadas em $\geq 20\%$ dos doentes, foram diarreia (78,5%), náuseas (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vômitos (37,1%), dor abdominal (33,4%), erupção cutânea (32,4%), anemia (27,4%), pirexia (23,4%) e alaninaminotransferase aumentada (22,3%). Observou-se pelo menos 1 reação adversa de grau 3 ou 4 em 531 (61,0%) doentes. As reações adversas de grau 3 ou 4 observadas em $\geq 5\%$ dos doentes foram trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), alaninaminotransferase aumentada (10,2%), diarreia (9,1%), erupção cutânea (6,1%), lipase aumentada (5,2%) e aspartataminotransferase aumentada (5,0%).

Lista tabelar das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas em doentes nos estudos clínicos de bosutinib (Tabela 2). Representam uma avaliação dos dados de reações adversas de 870 doentes com LMC em fase crónica Ph+ recém-diagnosticada, ou com LMC Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica, ou ainda com leucemia linfoblástica aguda Ph+ (LLA), resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior e que receberam pelo menos 1 dose de bosutinib em monoterapia. Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 - Reações adversas de bosutinib

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>	<i>Todos os graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção das vias respiratórias ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Frequentes	Pneumonia ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Gripe	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronquite	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nasofaringite	81 (9,3)	0	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anemia	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leucopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Frequentes	Neutropenia febril	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Pouco frequentes	Granulocitopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade a medicamentos	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	Pouco frequentes	Choque anafilático	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Frequentes	Desidratação	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hipercaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Frequentes	Tonturas	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Disgeusia	18 (2,1)	0	0
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acúfenos	8 (0,9)	0	0
Cardiopatias	Frequentes	Derrame pericárdico	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Pouco frequentes	Pericardite	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse	125 (14,4)	0	0
	Frequentes	Dispneia	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Derrame pleural	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Pouco frequentes	Insuficiência respiratória	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Edema pulmonar agudo	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Hipertensão pulmonar	4 (0,5)	1 (0,1)	0

Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Vômitos	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Náuseas	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Dor abdominal ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Frequentes	Gastrite	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Pouco frequentes	Pancreatite aguda	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
Hemorragia gastrointestinal ^e		6 (0,7)	5 (0,6)	0	
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Alaninaminotransferase aumentada	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Aspartataminotransferase e aumentada	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Frequentes	Hepatotoxicidade ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Função hepática anormal	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Bilirrubinemia aumentada	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Gama-glutamilttransferase aumentada	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	Pouco frequentes	Lesão hepática	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea ^g	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Frequentes	Urticária	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Acne	25 (2,9)	0	0
		Prurido	71 (8,2)	3 (0,3)	0
	Pouco frequentes	Eritema multiforme	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Erupção exfoliativa	6 (0,7)	1 (0,1)	0
Erupção medicamentosa		5 (0,6)	1 (0,1)	0	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Frequentes	Mialgia	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Dorsalgia	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Afeções renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Compromisso renal	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Edema ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Fadiga ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Frequentes	Dor torácica ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Dor	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Lipase aumentada	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Creatininemia aumentada	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Amilasemia aumentada	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Os seguintes termos foram combinados:

^a Infecção das vias respiratórias, infecção das vias respiratórias superiores, infecção das vias respiratórias inferiores, infecção viral das vias respiratórias superiores, infecção viral das vias respiratórias.

- ^b Pneumonia, broncopneumonia, pneumonia atípica primária, pneumonia lobar.
- ^c Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, síndrome de QT longo.
- ^d Dor abdominal, dor na parte superior do abdómen, dor na parte inferior do abdómen, mal-estar abdominal, hipersensibilidade dolorosa do abdómen, dor gastrointestinal.
- ^e Hemorragia gastrointestinal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal superior.
- ^f Hepatotxicidade, hepatite tóxica, hepatite citolítica.
- ^g Erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção maculosa, erupção pruriginosa, erupção cutânea generalizada, erupção papulosa.
- ^h Edema, edema facial, edema localizado, edema periférico.
- ⁱ Fadiga, mal-estar geral.
- ^j Dor torácica, mal-estar torácico.

Descrição de reações adversas selecionadas

As descrições abaixo baseiam-se na população de segurança de 870 doentes que receberam, pelo menos, 1 dose de bosutinib num estudo clínico de Fase 3 de LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada, ou em estudos clínicos de Fase 1/2 com braço único, onde se recrutaram doentes com LMC Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica, e doentes com LLA Ph+ que eram resistentes ou intolerantes à terapia anterior.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Dos 224 (26%) doentes com relatos de reações adversas de anemia, 5 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a anemia. Entre estes doentes, foi observada uma toxicidade máxima de grau 1 ou 2 em 125 (56%) doentes, de grau 3 em 76 doentes (34%) e de grau 4 em 23 (10%) doentes. Nestes doentes, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 658 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 12 dias (intervalo: 1 a 502 dias).

Dos 135 (16%) doentes com relatos de reações adversas de neutropenia, 13 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido à neutropenia. Foram observados acontecimentos com toxicidade máxima de grau 1 ou 2 em 37 (27%) doentes. Foi observada uma neutropenia com toxicidade máxima de grau 3 em 66 (49%) doentes e de grau 4 em 32 (24%) doentes. O tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 56 dias (intervalo: 2 a 840 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 14 dias (intervalo: 1 a 454 dias).

Dos 326 (38%) doentes em que se observaram reações adversas de trombocitopenia, 29 (9%) abandonaram o tratamento com bosutinib devido à trombocitopenia. Foram observados acontecimentos com toxicidade máxima de grau 1 ou 2 em 115 (35%) doentes. Foi observada uma trombocitopenia com toxicidade máxima de grau 3 em 124 (38%) doentes e de grau 4 em 87 (27%) doentes. Nos doentes com acontecimentos adversos de trombocitopenia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 968 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 14 dias (intervalo: 1 a 666 dias).

Afeções hepatobiliares

Nos doentes em que se observaram reações adversas de elevações da ALT ou da AST (todos os graus), o tempo mediano para aparecimento de reação adversa no estudo foi de 28 dias com um intervalo para o aparecimento inicial de 6 a 841 dias para ALT e 1 a 680 dias para AST. A duração mediana de um acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 336 dias) e 14 dias (intervalo: 1 a 595 dias) para ALT e AST, respetivamente.

Em todo o programa de desenvolvimento, ocorreram elevações simultâneas das transaminases ≥ 3 x LSN e da bilirrubina > 2 x LSN com fosfatase alcalina < 2 x LSN, sem uma causa óbvia, em 1/1209 ($< 0,1\%$) dos doentes tratados com bosutinib. Estes dados fazem parte de um estudo de bosutinib em associação com letrozole numa doente com cancro da mama metastático.

Doenças gastrointestinais

Dos 681 (78%) doentes que tiveram diarreia, 665 doentes sofreram acontecimentos de diarreia relacionados com o medicamento e 8 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a este evento. Foram prescritos medicamentos concomitantes para o tratamento de diarreia a 461 (68%) dos doentes. A toxicidade máxima da diarreia foi de grau 1 ou 2 em 89% dos doentes e de grau 3 em 11% dos doentes; um doente (<1%) teve um acontecimento de grau 4. Nos doentes com diarreia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 2 dias (intervalo: 1 a 594 dias) e a duração mediana de qualquer grau de diarreia foi de 2 dias (intervalo: 1 a 910 dias).

Entre os 681 doentes com diarreia, 104 (15%) doentes interromperam o tratamento, dos quais 98 (94%) foram reexpostos a bosutinib. Dos que foram reexpostos, 95 (97%) não tiveram acontecimentos subsequentes nem abandonaram o tratamento com bosutinib devido a um acontecimento subsequente de diarreia.

Cardiopatias

Três doentes (0,3%) tiveram um prolongamento do intervalo QTcF (superior a 500 ms). Oito doentes (0,9%), incluindo 2 dos quais com prolongamento do intervalo QTcF superior a 500 ms, tiveram um aumento do QTcF a partir do valor basal superior a 60 ms. Doentes com doença cardiovascular não controlada ou significativa, incluindo prolongamento do intervalo QT, antes do início do tratamento, não foram incluídos em estudos clínicos (ver secções 5.1 e 5.3).

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem de bosutinib em estudos clínicos limitou-se a casos isolados. Os doentes expostos a uma sobredosagem de bosutinib devem ser observados e receber o tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores de proteína quinase, código ATC: L01XE14.

Mecanismo de ação

O bosutinib pertence a uma classe farmacológica de medicamentos conhecidos por inibidores de quinase. O bosutinib inibe a quinase anormal de Bcr-Abl que promove a LMC. Os estudos de modelação indicam que o bosutinib se liga ao domínio da quinase de Bcr-Abl. O bosutinib também é um inibidor das quinases da família Src, incluindo Src, Lyn e Hck; o bosutinib inibe minimamente o recetor de PDGF e o c-Kit.

Em estudos *in vitro*, o bosutinib inibe a proliferação e sobrevivência das linhas celulares estabelecidas da LMC, das linhas celulares da leucemia linfoblástica aguda Ph+ e das células primárias primitivas da LMC dos doentes. O bosutinib inibiu 16 de 18 formas resistentes ao imatinib do Bcr-Abl expresso em linhas celulares mieloides murinas. O tratamento com bosutinib reduziu o tamanho dos tumores de LMC em ratinhos *nude* e inibiu o crescimento de tumores mieloides murinos que expressam formas do Bcr-Abl resistentes ao imatinib. O bosutinib também inibe recetores de tirosina-quinase c-Fms, recetores EphA e B, quinases da família Trk, quinases da família Axl, quinases da família Tec, alguns membros da família ErbB, não recetores de tirosina-quinase Csk, serina/treonina-quinases da família Ste20 e duas proteína quinases dependentes da calmodulina.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito da administração de bosutinib 500 mg no intervalo QT corrigido (QTc) foi avaliado num estudo aleatorizado de dose única, em dupla ocultação (relativamente a bosutinib), transversal, controlado por placebo e por moxifloxacina como tratamento aberto, realizado em indivíduos saudáveis.

Os dados deste estudo indicam que o bosutinib não prolonga o intervalo QT em indivíduos saudáveis com a dose recomendada de 500 mg, tomada uma vez por dia com alimentos, e em condições que originam concentrações plasmáticas supraterapêuticas. Após a administração de uma única dose oral de bosutinib 500 mg (dose terapêutica) e de bosutinib 500 mg com 400 mg de cetoconazol (para obter concentrações supraterapêuticas de bosutinib) a indivíduos saudáveis, o limite superior do IC unilateral de 95% em torno da alteração média do QTc foi inferior a 10 ms em todos os momentos pós-dose e não foram observados acontecimentos adversos que sugerissem um prolongamento do intervalo QTc.

Num estudo realizado em indivíduos com compromisso hepático, observou-se uma frequência crescente do prolongamento de QTc > 450 ms com uma diminuição da função hepática. No estudo clínico de Fase 1/2 realizado em doentes com leucemias Ph+ previamente tratadas, foram observadas alterações no intervalo QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 6 (1,1%) dos 562 doentes. No estudo clínico de Fase 3 realizado em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada, foram observadas alterações no intervalo QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 2 (0,8%) dos 248 doentes a receberem bosutinib. Não pode ser excluído um potencial proarrítmico de bosutinib.

Eficácia clínica

Ensaio Clínico da LMC Intolerante ou Resistente ao Imatinib, nas Fases Crónica, Acelerada e Blástica

Foi realizado um ensaio multicêntrico, aberto, de Fase 1/2 com braço único para avaliar a eficácia e segurança de Bosulif 500 mg administrado uma vez por dia a doentes com LMC intolerante ou resistente ao imatinib, com coortes separadas para a doença em fase crónica, acelerada e blástica previamente tratada com um inibidor da tirosina-quinase ITC (imatinib) ou com mais do que um ITC (imatinib seguido de dasatinib e/ou nilotinib).

Neste ensaio 570 indivíduos foram tratados com Bosulif, incluindo doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com apenas um ITC (imatinib), doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com imatinib e, pelo menos, 1 outro ITC (dasatinib e/ou nilotinib), doentes com LMC em fase acelerada ou blástica previamente tratados com, pelo menos, um ITC (imatinib) e doentes com LLA Ph+ previamente tratados com, pelo menos, um ITC (imatinib).

O parâmetro de avaliação final de eficácia principal do estudo consistiu na taxa de resposta citogenética *major* (MCyR) obtida na 24ª semana em doentes com LMC em fase crónica resistente ao imatinib, previamente tratados com apenas um ITC (imatinib). Outros parâmetros de avaliação final de eficácia incluem a taxa cumulativa de MCyR, o tempo necessário para obter a MCyR e a respetiva duração, bem como o tempo necessário para obter a resposta hematológica completa (CHR) e a respetiva duração, em doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com apenas um ITC (imatinib). No caso dos doentes previamente tratados com imatinib e pelo menos 1 ITC adicional, os parâmetros de avaliação final incluem a taxa cumulativa de MCyR, o tempo necessário para obter a MCyR e a respetiva duração, bem como o tempo necessário para obter a CHR e a respetiva duração. No caso dos doentes com LMC em fase acelerada e blástica previamente tratados com pelo menos 1 ITC (imatinib), os parâmetros de avaliação final consistiram na resposta hematológica global (OHR) cumulativa, bem como no tempo necessário para obter a OHR e na respetiva duração. Outros parâmetros de avaliação final de eficácia incluem a transformação em fase acelerada/fase blástica, a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global para todas as coortes.

Fase crónica

Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica, previamente tratados com imatinib e pelo menos 1 ITC adicional (acompanhamento mínimo de 25 meses e uma duração mediana de tratamento de 8,6 meses), e relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica anteriormente tratados apenas com imatinib (acompanhamento mínimo de 24 meses e duração mediana do tratamento de 22,1 meses), são apresentados na Tabela 3. Os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada são descritos abaixo.

Foi revista a eficácia para os doentes identificados na população do estudo de Fase 1/2 que falharam o tratamento apenas com imatinib ou imatinib concomitantemente com um ou ambos os ITC de segunda geração (dasatinib e nilotinib) e para quem, com base na presença de comorbilidades, nos antecedentes de intolerância a ITC ou numa mutação de resistência do BCR-ABL, os restantes ITC aprovados não são considerados opções de tratamento adequadas. Dos 52 doentes identificados, 36 faziam parte da subpopulação com LMC em fase crónica (dos quais 21 tinham recebido previamente 2 ITC e 15 tinham recebido previamente 1 ITC).

Dos 21 doentes com LMC em fase crónica tratados com Bosulif, após a falha de tratamento com imatinib e 1 ITC de segunda geração adicional identificado, 9 destes doentes tiveram MCyR ou melhor, incluindo 2 doentes com resposta molecular completa (CMR), 1 doente com resposta molecular *major* (MMR), 4 doentes com CCyR e 2 doentes com resposta citogenética parcial (PCyR), sendo que a duração do tratamento foi superior a 24 semanas. Além disso, outros 7 doentes tiveram uma CHR no tratamento com Bosulif. Entre os 9 doentes com uma MCyR ou melhor, a duração da MCyR variou entre 8 e 204 semanas com um intervalo de duração de tratamento situado entre 35 e 215+ semanas.

15 doentes que receberam o imatinib sem outro ITC de segunda geração cumpriram estes critérios. Destes 15 doentes com necessidades médicas não satisfeitas que tinham recebido previamente apenas o imatinib, 9 doentes tiveram MCyR ou melhor no tratamento com Bosulif, incluindo 3 doentes com CMR, 1 doente com MMR, 4 doentes com CCyR e 1 doente com PCyR, sendo que a duração da MCyR variou entre 12 e 155 semanas e que o intervalo de duração de tratamento se situou entre 24 e 197+ semanas.

Doentes com LMC nas fases acelerada e blástica

Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase acelerada (acompanhamento mínimo de 12 meses e duração mediana do tratamento de 10 meses) e fase blástica (acompanhamento mínimo de 18 meses e duração mediana do tratamento de 2,8 meses) são apresentados na Tabela 3. Os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada são descritos abaixo.

Também houve uma subpopulação de 16 doentes em fase avançada (5 doentes com LMC em fase acelerada e 11 com LMC em fase blástica) que falharam o tratamento apenas com imatinib ou imatinib concomitantemente com um ou ambos os ITC de segunda geração (dasatinib e nilotinib) e para quem, com base na presença de comorbilidades, nos antecedentes de intolerância a ITC ou numa mutação de resistência do BCR-ABL, os restantes ITC aprovados não foram considerados opções de tratamento adequadas. Entre estes, 4 dos 5 doentes em fase acelerada tiveram uma duração de tratamento notável com um intervalo de 46 a 114 semanas e respostas incluindo CMR (1 doente), CCyR (2 doentes) e resposta hematológica *major* (MaHR) (1 doente), com 1 doente ainda em tratamento. Entre os 11 doentes com LMC em fase blástica, 3 doentes permaneceram em tratamento durante mais de 24 semanas com respostas notáveis (2 doentes com uma CCyR e 1 doente com uma MaHR) e um intervalo de duração de tratamento de 46 a 118 semanas, com um doente ainda em tratamento.

Tabela 3 – Resultados de eficácia em doentes com LMC nas fases crónica e avançada previamente tratados*

	LMC Ph+ em fase crónica com tratamento prévio apenas com imatinib	LMC Ph+ em fase crónica com tratamento prévio com imatinib e dasatinib ou nilotinib	Fase acelerada com tratamento prévio pelo menos com imatinib	Fase blástica com tratamento prévio pelo menos com imatinib
Resposta citogenética cumulativa^a	N=266	N=110	N=69	N=54
MCyR, % (IC 95%)	59,0 (52,9, 65,0)	40,9 (31,6, 50,7)	34,8 (23,7, 47,2)	29,6 (18,0, 43,6)
CCyR, % (IC 95%)	48,1 (42,0, 54,3)	31,8 (23,3, 41,4)	24,6 (15,1, 36,5)	20,4 (10,6, 33,5)
Tempo para a MCyR relativamente aos respondedores^b apenas, semanas (IC 95%)	12,3 (12,1, 12,9)	12,3 (12,0, 22,3)	12 (8,1, 12,3)	8,2 (4,3, 12,1)
Duração da MCyR^b	N=157	N=45	N=24	N=16
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	76,5 (68,5, 82,7)	74,0 (56,9, 85,1)	62,4 (38,6, 79,1)	7,9 (0,5, 29,8)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	76,5 (68,5, 82,7)	70,9 (53,5, 82,8)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, semanas (IC 95%)	N/O	N/O	73,0 (36,1, N/E)	28,9 (11,9, 29,6)
Resposta hematológica cumulativa^d	N=287	N=115	N=69	N=60
Global, % (IC 95%)	N/A	N/A	55,1 (42,6, 67,1)	28,3 (17,5, 41,4)
Major, % (IC 95%)	N/A	N/A	46,4 (34,3, 58,8)	18,3 (9,5, 30,4)
Completa, % (IC 95%)	85,0 (80,4, 88,9)	73,0 (64,0, 80,9)	34,8 (23,7, 47,2)	15,0 (7,1, 26,6)
Tempo para OHR relativamente aos respondedores apenas, semanas (IC 95%)	N/A	N/A	12 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
Duração da CHR/OHR^e	N=244	N=84	N=38	N=17
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	84,6 (79,0, 88,8)	72,6 (60,7, 81,5)	80,0 (60,5, 90,5)	25,0 (7,8, 47,2)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	72,1 (65,2, 77,8)	67,4 (54,9, 77,2)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, semanas (IC 95%)	N/O	N/O	N/O	31,5 (28,9, 48,0)
Transformação em fase acelerada/fase blástica^f	N=288	N=118	N=63	N/A
Transformação durante o tratamento, n	11	5	4	

Sobrevivência livre de progressão^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	91,3 (86,8, 94,3)	78,3 (67,9, 85,6)	64,9 (51,8, 75,3)	14,4 (6,0, 26,4)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	80,6 (74,3,85,4)	75,1 (64,2, 83,1)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, meses (IC 95%)	N/O	N/O	22,1 (14,6, N/E)	5,5 (3,2, 8,3)
Sobrevivência global^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	96,8 (94,0, 98,3)	91,4 (84,6, 95,3)	76,0 (64,7, 84,2)	43,8 (31,3, 55,6)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	90,6 (86,5, 93,5)	84,0 (75,8, 89,6)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, meses (IC 95%)	N/O	N/O	N/O	11,1 (8,9, 19,8)

*Para os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada ver o texto acima.

Data de resumo: 15 fev 12 para a fase crónica tratada com imatinib e pelo menos outro ITC e 28 mar 11 para as fases acelerada, blástica e crónica tratada apenas com imatinib.

Abreviaturas: K-M=Kaplan-Meier, N/A=não aplicável, N/O=não obtida, N/E=não estimada, IC=intervalo de confiança, MCyR=resposta citogenética *major*, CCyR=resposta citogenética completa, OHR=resposta hematológica global, CHR=resposta hematológica completa.

Critérios da Resposta Citogenética: a resposta citogenética *major* incluía respostas citogenéticas completas (0% de metafases Ph+ da medula óssea ou <1% de células positivas identificadas por hibridização fluorescente *in situ* [FISH]) ou parciais (1%-35%). As respostas citogenéticas baseavam-se na percentagem de metafases Ph+ entre ≥ 20 células em metafase de cada amostra de medula óssea. A análise de FISH (≥ 200 células) poderia ser utilizada para avaliações citogenéticas após o início do estudo se não estivessem disponíveis ≥ 20 metafases.

Resposta hematológica global (OHR) = resposta hematológica *major* (resposta hematológica completa + nenhum sinal de leucemia) ou regresso à fase crónica (RFC). Todas as respostas foram confirmadas após 4 semanas. Resposta hematológica completa (CHR) para a LMC em fase acelerada e blástica: contagem dos glóbulos brancos inferior ou igual ao LSN institucional, número de plaquetas superior ou igual a $100.000/\text{mm}^3$ e inferior a $450.000/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) superior ou igual a $1,0 \times 10^9/\text{l}$, ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico, menos de 5% de mielócitos + metamielócitos na medula óssea, menos de 20% de basófilos no sangue periférico e ausência de envolvimento extramedular. Nenhum sinal de leucemia (NSL): cumpre todos os outros critérios para a CHR, salvo a possibilidade de trombocitopenia (número de plaquetas superior ou igual a $20.000/\text{mm}^3$ e inferior a $100.000/\text{mm}^3$) e/ou neutropenia (ANC superior ou igual a $0,5 \times 10^9/\text{l}$ e inferior a $1,0 \times 10^9/\text{l}$). Regresso à fase crónica (RFC) =desaparecimento de características que definem as fases acelerada e blástica, mas ainda em fase crónica.

- ^a. Inclui os doentes (N) com uma avaliação válida no início do estudo. No caso dos doentes em fase crónica, as análises permitem que os respondedores iniciais que mantiveram a resposta após o início do estudo sejam respondedores. Tempo de acompanhamento mínimo (tempo entre a primeira dose do último doente e a data de resumo dos dados) de 24 meses para a fase crónica tratada apenas com imatinib, de 25 meses para a fase crónica tratada com imatinib e pelo menos um outro ITC, de 12 meses para a fase acelerada e de 18 meses para a fase blástica.
- ^b. Para os doentes em fase crónica, inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a MCyR.
- ^c. No caso dos doentes em fase acelerada e blástica, os dados relativos ao 2º ano não são fornecidos porque o tempo de acompanhamento mínimo é de 12 e 18 meses, respetivamente.
- ^d. O tamanho da amostra (N) inclui doentes com uma avaliação hematológica válida no início do estudo. Estas análises permitem que os respondedores iniciais que mantiveram a resposta após o início do estudo sejam respondedores.
- ^e. Inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a CHR no caso dos doentes em fase crónica e a OHR no caso dos doentes em fase acelerada e blástica.
- ^f. Incluindo os doentes (N) com pelo menos 1 avaliação hematológica após o início do estudo.
- ^g. Incluindo os doentes (N) que receberam pelo menos uma dose de Bosulif.

Com base nas informações clínicas limitadas do estudo de Fase 1/2, foi observada alguma evidência de atividade clínica em doentes com mutações Bcr-Abl (ver Tabela 4).

Tabela 4 – Resposta de acordo com a mutação Bcr-Abl na condição basal, na população avaliável com LMC em fase crónica: imatinib anterior e dasatinib e/ou nilotinib (terceira linha)

Mutação Bcr-Abl na condição basal	Incidência na condição basal n (%) ^a	MCyR atingido ou mantido Resp/Aval ^b (%) n=110
Mutação avaliada	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Sem mutação	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Com pelo menos 1 mutação	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutações resistentes ao dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutações resistentes ao nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Data de resumo: 15 fevereiro 2012

Abreviaturas: MCyR = resposta citogenética *major*, Resp=respondedores, Aval = avaliável.

Nota: As mutações na condição basal foram identificadas antes da primeira administração ao doente do fármaco do estudo.

^a A percentagem baseia-se no número de doentes com avaliação de mutações na condição basal.

^b A população avaliável inclui doentes com uma avaliação da doença válida na condição basal.

^c 1 indivíduo teve mais do que 1 mutação nesta categoria.

Um doente com mutação E255V previamente tratado com nilotinib atingiu CHR como a melhor resposta.

Testes *in vitro* testing indicaram que o bosutinib tinha atividade limitada nas mutações T315I ou V299L. Deste modo, não se espera atividade clínica em doentes com estas mutações.

Estudo clínico em LMC na fase crónica sem tratamento prévio

Foi realizado um estudo de segurança e eficácia de Fase 3, internacional, multicêntrico, aleatorizado, comparativo e com tratamento aberto em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção 1:1 pelos tratamentos com bosutinib 500 mg uma vez por dia ou imatinib 400 mg uma vez por dia.

O principal objetivo do estudo foi comparar a CCyR ao fim de 1 ano em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada que receberam bosutinib relativamente aos que receberam imatinib. O principal objetivo não foi atingido. Outros objetivos de eficácia eram estimar a MMR, estimar a duração da CCyR, CHR e MMR e estimar o tempo para a transformação em fase acelerada/fase blástica.

A população ITT era composta por um total de 250 doentes distribuídos aleatoriamente para receber bosutinib e 252 doentes distribuídos aleatoriamente para receber imatinib. A aleatorização dos doentes foi estratificada pela pontuação Sokal e região geográfica.

Com um mínimo de 24 meses após a primeira visita do último doente, e uma duração mediana do tratamento de 27,51 meses, 62,9 % dos doentes atribuídos aleatoriamente para o braço de bosutinib e 71,3% dos doentes atribuídos aleatoriamente para o grupo de imatinib ainda recebiam tratamento de primeira linha. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5. Com base nestes resultados, não foi estabelecida uma relação benefício-risco positiva para o bosutinib em doentes com LMC em fase crónica não tratados previamente.

Tabela 5 – Resultados de eficácia em doentes com LMC em fase crónica recém-diagnosticada, população ITT

	Bosutinib (n=250)	Imatinib (n=252)	Valor p^a
CCyR, % (IC 95%)			
Aos 24 meses^b	57,6 (51,5, 63,7)	65,1 (59,2, 71,0)	0,081
Aos 12 meses^c	70,0 (64,3, 75,7)	67,9 (62,1, 73,6)	0,601
CCyR cumulativa^b	78,8 (73,7, 83,9)	81,0 (76,1, 85,8)	0,546
MMR, % (IC 95%)			
Aos 24 meses^b	46,8 (40,6, 53,0)	41,3 (35,2, 47,3)	0,205
Aos 12 meses^b	39,2 (33,1, 45,3)	25,4 (20,0, 30,8)	<0,001
MMR cumulativa^b	61,2 (55,2, 67,2)	52,0 (45,8, 58,2)	0,035
Tempo mediano para MMR relativamente aos respondedores, semanas^b, (IC 95%)	36,0 (35,4, 36,3)	48,3 (48,1, 59,7)	0,004
Estimativa de K-M de OS aos 24 meses^b % (IC 95%)	97,4 (94,3, 98,8)	94,7 (91,0, 96,9)	n/a

^a As análises foram estratificadas por grupo de risco Sokal (baixo, intermédio, alto) e região. Todos os valores p são bilaterais.

^b Resumo 26set11, Tempo de acompanhamento mínimo: 24 meses

^c Resumo 31ago10, Tempo de acompanhamento mínimo: 12 meses

^d MMR (sensibilidade 3 log) definida como [(cópias BCR/cópias Abl)^{IS}] <= 0,001 e cópias ABL >= 3,000 e CMR (sensibilidade 4,5 log) definida como [(cópias BCR/cópias Abl)^{IS}] <= 0,000032 e cópias ABL >= 25,614

Não foram feitos ajustes para testes múltiplos.

Abreviaturas: n/a= não disponível, IC=intervalo de confiança; CCyR=Resposta Citogenética Completa; MMR=resposta molecular *major*, CMR=Resposta Molecular Completa, IS=Escala Internacional.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bosulif em um ou mais subgrupos da população pediátrica na LMC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de introdução no mercado condicionada

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma única dose de 500 mg de bosutinib com alimentos a indivíduos saudáveis, a absorção foi relativamente lenta, com um tempo mediano até à concentração máxima (t_{max}) superior a 6 horas. O valor médio \pm DP de C_{max} foi de 112 ± 29 ng/ml, e a AUC média foi de 2740 ± 790 ng•h/ml. O bosutinib apresenta aumentos proporcionais à dose em termos de AUC e C_{max} , no intervalo de doses de 200 a 600 mg. Em comparação com o estado de jejum, a administração da dose com alimentos aumentou a C_{max} do bosutinib em 1,8 vezes e a AUC do bosutinib em 1,7 vezes. Após 15 doses diárias de comprimidos de bosutinib tomados com alimentos por doentes com LMC, o valor médio de C_{max} foi de 200 ± 12 ng/ml, e a AUC média de 3650 ± 425 ng•h/ml. A solubilidade do bosutinib é dependente do pH e a absorção é reduzida quando o pH gástrico aumenta (ver secção 4.5).

Distribuição

Após uma única dose de 500 mg de bosutinib com alimentos, o bosutinib teve um volume de distribuição aparente médio de $9,560 \pm 3,030$ l, o que sugere que o bosutinib é extensivamente distribuído ao tecido extravascular.

O bosutinib ligou-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (94%) e *ex vivo* em indivíduos saudáveis (96%), sendo que a ligação foi independente da concentração.

Biotransformação

Os estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o bosutinib (substância ativa) é submetido a um metabolismo predominantemente hepático no ser humano. Após a administração de uma ou várias doses de bosutinib (400 ou 500 mg) a indivíduos, os principais metabolitos circulantes foram o bosutinib oxidesclorado (M2) e *N*-desmetilado (M5), com o bosutinib *N*-óxido (M6) como metabolito circulante secundário. A exposição sistémica do metabolito *N*-desmetilado correspondeu a 25% da substância ativa e a do metabolito oxidesclorado a 19% da substância ativa. Os três metabolitos apresentaram uma atividade $\leq 5\%$ da atividade do bosutinib num ensaio de proliferação, independente da fixação, dos fibroblastos transformados em Src. Nas fezes, o bosutinib e o bosutinib *N*-desmetilado foram os principais componentes relacionados com o fármaco. Os estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que a principal isozima do citocromo P450 envolvida no metabolismo do bosutinib é a CYP3A4, e os estudos de interação medicamentosa demonstraram que o cetoconazole e a rifampicina têm um efeito marcado na farmacocinética do bosutinib (ver secção 4.5). Não foi observado qualquer metabolismo do bosutinib com as CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A5.

Eliminação

Após uma única dose oral de 500 mg de bosutinib com alimentos, a média da semi-vida de eliminação foi de aproximadamente 34 horas e a média da depuração (Cl/F) foi de 197 ± 57 l/h. Num estudo de balanço de massas com bosutinib administrado oralmente, uma média de 94,6% do total da dose foi recuperada em 9 dias; as fezes (91,3%) foram a principal via de excreção, com 3,29% da dose recuperada na urina. 75% da dose foi recuperada em 96 horas. A excreção de bosutinib inalterado na urina foi lenta, com aproximadamente 1% da dose, tanto em indivíduos saudáveis como nos que tinham tumores sólidos malignos avançados.

Populações especiais

Compromisso hepático: Avaliou-se a administração de uma dose de 200 mg de bosutinib com alimentos numa coorte de 18 indivíduos com compromisso hepático (classes A, B e C de Child-Pugh) e 9 indivíduos saudáveis equivalentes. A C_{max} do bosutinib no plasma aumentou 2,4 vezes, 2 vezes e 1,5 vezes, respetivamente, nas classes A, B e C de Child-Pugh e a AUC do bosutinib no plasma aumentou 2,3 vezes, 2 vezes e 1,9 vezes, respetivamente. O $t_{1/2}$ do bosutinib aumentou nos doentes com compromisso hepático em comparação com os indivíduos saudáveis.

Idade, sexo e raça: Não foram realizados estudos formais para avaliar os efeitos destes fatores demográficos. As análises farmacocinéticas populacionais realizadas em doentes com leucemia Ph + ou com tumor sólido maligno indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes devido à idade, ao sexo, ao peso corporal nem à raça.

População pediátrica: Bosulif ainda não foi estudado em crianças com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O bosutinib foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e fototoxicidade.

Farmacologia de segurança

O bosutinib não teve efeitos sobre as funções respiratórias. Num estudo do sistema nervoso central (SNC), os ratos tratados com bosutinib apresentaram uma diminuição do tamanho das pupilas e uma alteração na marcha. Não foi estabelecido um nível sem efeitos observáveis (NOEL) para o tamanho das pupilas, mas o NOEL relativo à alteração na marcha ocorreu com exposições 8 vezes superiores às quais são submetidos os doentes com LMC que recebem a dose de 500 mg. A atividade *in vitro* do bosutinib em ensaios do hERG sugeriu um potencial para o prolongamento da repolarização cardíaca ventricular (intervalo QT). Num estudo oral do bosutinib realizado em cães, o bosutinib não produziu alterações na tensão arterial, arritmias ventriculares ou auriculares anormais nem prolongamento do intervalo PR, QRS ou QTc no eletrocardiograma (ECG) com exposições até 2 vezes (comparando a C_{max} e com base na fração não ligada nas respetivas espécies) a exposição clínica obtida com a dose de 500 mg. Observou-se um aumento retardado da frequência cardíaca. Num estudo intravenoso realizado em cães, foram observados aumentos transitórios na frequência cardíaca e diminuições na tensão arterial, bem como um prolongamento mínimo do intervalo QTc (<10 ms), com exposições variando entre 4,2 e 14,6 vezes a exposição clínica obtida com a dose de 500 mg. A relação entre os efeitos observados e o tratamento com o medicamento foi inconclusiva.

Toxicidade de dose repetida

Os estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratos com uma duração máxima de seis meses e em cães com uma duração máxima de nove meses revelaram que o sistema gastrointestinal é o principal órgão alvo da toxicidade do bosutinib. Os sinais clínicos de toxicidade incluíam alterações fecais e foram associados ao consumo diminuído de alimentos e à perda de peso corporal, o que provocou ocasionalmente a morte ou a eutanásia eletiva.

A nível histopatológico, observaram-se dilatação luminal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragia, erosão e edema do tubo digestivo, bem como eritrocitose sinusal e hemorragia nos gânglios linfáticos mesentéricos. O fígado também foi identificado como órgão alvo nos ratos. As toxicidades foram caracterizadas por um aumento no peso dos fígados em correlação com hipertrofia

hepatocelular que ocorreu na ausência de enzimas hepáticas elevadas ou sinais microscópicos de citotoxicidade hepatocelular, e tem uma relevância desconhecida para o ser humano. A comparação de exposição entre as espécies indica que a exposição que não provocou efeitos adversos nos estudos de toxicidade de 6 e 9 meses realizados em ratos e cães, respectivamente, foi semelhante ou ligeiramente superior à exposição no ser humano após várias doses de 500 mg.

Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em mamíferos *in vitro* e *in vivo*, com e sem ativação metabólica, não revelaram qualquer sinal de potencial mutagénico do bosutinib.

Toxicidade reprodutiva e toxicidade de desenvolvimento

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, a fertilidade diminuiu ligeiramente nos machos. As fêmeas foram observadas com reabsorções embrionárias aumentadas e com diminuições de implantações e de embriões viáveis. A dose na qual não foram observados efeitos reprodutivos adversos nos machos (30 mg/kg/dia) e nas fêmeas (3 mg/kg/dia) resultou em exposições iguais a 0,5 e 0,2 vezes, respectivamente, a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies).

A exposição fetal à radioatividade derivada do bosutinib durante a gravidez foi demonstrada num estudo de transferência placentária realizado em ratos fêmea Sprague-Dawley grávidas. O nível sem efeitos adversos observáveis para a toxicidade de desenvolvimento em ratos ocorreu com exposições iguais a 1,2 vezes a exposição humana obtida com a dose de 500 mg. Num estudo de toxicidade de desenvolvimento realizado em coelhos com a dosagem maternalmente tóxica, foram observadas anomalias fetais (esternebras fundidas e dois fetos tiveram várias observações viscerais) e uma ligeira diminuição do peso corporal dos fetos. A exposição com a dose máxima testada em coelhos (10 mg/kg) que não provocou efeitos fetais adversos era igual a 0,7 vezes a exposição humana obtida com a dose de 500 mg (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies).

No seguimento de uma única administração oral (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado [¹⁴C] a ratos fêmea Sprague-Dawley lactantes, a radioatividade foi rapidamente excretada no leite materno, apenas 0,5 h após a administração. A concentração de radioatividade no leite foi, no máximo, 8 vezes superior do que no plasma. Tal permitiu que concentrações de radioatividade mensuráveis aparecessem no plasma das crias.

Carcinogenicidade

O bosutinib não se revelou carcinogénico no estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado em ratos.

Fototoxicidade

O bosutinib demonstrou a capacidade de absorver luz na gama do UV-B e UV-A que é distribuída na pele e no trato uveal dos ratos pigmentados. No entanto, o bosutinib não demonstrou um potencial para a fototoxicidade da pele ou dos olhos em ratos pigmentados expostos ao bosutinib na presença de radiação UV com exposições ao bosutinib, pelo menos, 8 vezes superiores à exposição humana resultante da dose de 500 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmellose sódica (E468)

Poloxamero 188

Povidona (E1201)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister branco opaco de 3 camadas (PVC/ACLAR/PVC), selado com laminado perfurável, com 14 ou 15 comprimidos. Cada embalagem contém 28 ou 30 comprimidos (2 blisters por embalagem).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de bosutinib (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, vermelho, oval, biconvexo, com “Pfizer” gravado num dos lados e “500” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bosulif é indicado para o tratamento de doentes adultos que tenham leucemia mieloide crónica com cromossoma Filadélfia positivo (LMC Ph+) em fase crónica, acelerada e blástica, previamente tratada com um ou mais inibidores de tirosina-quinase e para quem o imatinib, o nilotinib e o dasatinib não são considerados opções de tratamento adequadas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Bosulif deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e no tratamento de doentes com LMC.

Posologia

A dose recomendada é 500 mg de bosutinib uma vez por dia. Em ensaios clínicos, o tratamento com bosutinib durou até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente.

Ajustes da dose

No ensaio clínico de Fase 2 realizado em doentes adultos com leucemia Ph+ previamente tratada, o aumento da dose para 600 mg, tomada uma vez por dia com alimentos, foi permitido em doentes que não tinham reações adversas graves ou moderadas e persistentes, em qualquer uma das seguintes circunstâncias. Um total de 85 doentes (15,2%) que iniciaram o tratamento com \leq 500 mg (n=558) receberam aumentos de dose para 600 mg de bosutinib.

Circunstâncias para o aumento da dose

- Incapacidade em obter uma resposta hematológica completa (CHR) até à 8ª semana
- Incapacidade em obter uma resposta citogenética completa (CCyR) até à 12ª semana

Doses superiores a 600 mg/dia não foram estudadas pelo que não devem ser administradas.

Ajustes da dose para reações adversas

Ajustes da dose para reações adversas não hematológicas

Se o doente desenvolver uma toxicidade não hematológica grave ou moderada clinicamente significativa, deve-se interromper o tratamento com bosutinib, que pode ser retomado com a dose de 400 mg uma vez por dia assim que a toxicidade desaparecer. Se for clinicamente adequado, deve ser considerado um novo aumento da dose para 500 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Transaminases hepáticas elevadas: Se ocorrerem elevações das transaminases hepáticas > 5 x o limite superior normal (LSN) institucional, o tratamento com bosutinib deve ser interrompido até recuperação ≤ 2,5 x LSN, podendo ser retomado depois disso com a dose de 400 mg uma vez por dia. Se a recuperação demorar mais do que 4 semanas, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com bosutinib. Se a elevação das transaminases ≥ 3 x LSN ocorrer simultaneamente com o aumento da bilirrubina > 2 x LSN e da fosfatase alcalina < 2 x LSN, o tratamento com bosutinib deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

Diarreia: Em caso de diarreia de grau 3-4 (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro - NCI CTCAE), o tratamento com bosutinib deve ser interrompido, podendo ser retomado com a dose de 400 mg uma vez por dia se houver recuperação para grau ≤ 1 (ver secção 4.4).

Ajustes da dose para reações adversas hematológicas

As reduções de dose são recomendadas em caso de neutropenia e trombocitopenia graves ou persistentes de acordo com o descrito na Tabela 1:

Tabela 1 – Ajustes da dose em caso de neutropenia e trombocitopenia

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l e/ou Plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Suspender o tratamento com bosutinib até obter um ANC ≥ 1,0x 10 ⁹ /l e plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Retomar o tratamento com bosutinib com a mesma dose se a recuperação ocorrer até 2 semanas. Se as contagens no sangue permanecerem baixas durante > 2 semanas, reduzir a dose em 100 mg e retomar o tratamento. Se ocorrer novamente uma citopenia, reduzir a dose em 100 mg após a recuperação e retomar o tratamento. Doses inferiores a 300 mg/dia não foram avaliadas.
--	--

^a ANC = contagem absoluta de neutrófilos

Populações especiais

Doentes idosos (≥65 anos)

Não é necessária qualquer recomendação específica da dose para os idosos. Uma vez que as informações relativamente aos idosos são limitadas, deve ter-se precaução nestes doentes.

Compromisso renal

Os doentes com creatinina sérica > 1,5 x LSN foram excluídos dos estudos da LMC. Durante os estudos foi observada uma tendência para o aumento da exposição (AUC) em doentes com compromisso renal moderado.

Cardiopatias

Nos estudos clínicos, foram excluídos os doentes com cardiopatia não controlada ou significativa (por exemplo, enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva ou angina instável). Deve ter-se precaução em doentes que tenham cardiopatias relevantes (ver secção 4.4).

Anomalia gastrointestinal clinicamente significativa atual ou recente

Nos estudos clínicos, foram excluídos os doentes com anomalia gastrointestinal clinicamente significativa atual ou recente (por exemplo, vômitos e/ou diarreia graves). Deve ter-se precaução em doentes que tenham anomalias gastrointestinais clinicamente significativas, atuais ou recentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de bosutinib em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Bosulif deve ser tomado por via oral uma vez por dia e com alimentos (ver secção 5.2).

Se falhar uma dose, não se deve administrar uma dose adicional ao doente. O doente deve tomar a dose prescrita habitual no dia seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunções hepáticas

O tratamento com bosutinib está associado a elevações das transaminases séricas (ALT, AST). Geralmente, as elevações das transaminases ocorreram no início do tratamento (dos doentes que tiveram elevações de qualquer grau nas transaminases, > 80% tiveram o seu primeiro acontecimento nos 3 primeiros meses). Os doentes que recebem bosutinib devem realizar provas da função hepática antes do início do tratamento, e mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento, ou conforme indicação clínica.

No caso dos doentes com elevações das transaminases o tratamento com bosutinib deve ser suspenso temporariamente (considerando a redução da dose após a recuperação para o grau 1 ou basal) e/ou descontinuar o tratamento com bosutinib. A elevação das transaminases, particularmente quando associada a aumentos concomitantes da bilirrubina, pode ser uma indicação precoce de lesão hepática induzida pelo medicamento, pelo que estes doentes devem ser controlados adequadamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Diarreia e vômitos

O tratamento com bosutinib está associado a diarreia e vômitos, pelo que os doentes com afeções gastrointestinais clinicamente significativas, atuais ou recentes, devem ser cuidadosos ao utilizar este medicamento, e só após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício, dado que os respetivos doentes foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes com diarreia e vômitos devem ser submetidos ao tratamento padrão que inclui um medicamento antidiarreico ou antiemético e/ou reidratação. Além disso, estes acontecimentos também podem ser controlados através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8). O agente antiemético, domperidona, tem potencial para elevar o prolongamento do intervalo QT e induzir “torsade de pointes”- arritmias; assim, deve evitar-se a administração concomitante com domperidona. Só deve ser utilizada se outros medicamentos não se revelarem eficazes. Nestas situações é imperativo realizar uma avaliação individual da relação risco-benefício e os doentes devem ser vigiados quanto à ocorrência de prolongamento do intervalo QT.

Mielossupressão

O tratamento com bosutinib está associado à mielossupressão, definida como anemia, neutropenia e trombocitopenia. Deve ser realizado um hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, e a seguir mensalmente, ou conforme indicação clínica. A mielossupressão deve/pode ser controlada através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Retenção de líquidos

O tratamento com bosutinib pode estar associado à retenção de líquidos, incluindo derrame pericárdico, derrame pleural e edema pulmonar. Os doentes devem ser monitorizados e controlados com o tratamento padrão. Além disso, estes acontecimentos também podem ser controlados através da suspensão temporária do tratamento com bosutinib, da redução da dose e/ou da descontinuação do tratamento com bosutinib (ver secções 4.2 e 4.8).

Lipase sérica

Foi observada uma elevação da lipase sérica. É recomendada precaução em doentes que tenham antecedentes de pancreatite. Se as elevações da lipase forem acompanhadas de sintomas abdominais, o tratamento com bosutinib deve ser interrompido e devem considerar-se as medidas de diagnóstico adequadas para excluir a pancreatite (ver secção 4.2).

Infeções

Bosulif pode predispor os doentes para infeções bacterianas, fúngicas, virais ou protozoárias.

Potencial proarrítmico

Foi observado um prolongamento de QTc em avaliações automáticas sem arritmia concomitante. Bosulif deve ser administrado com precaução aos doentes com antecedentes ou predisposição para o prolongamento de QTc, que tenham cardiopatias não controladas ou significativas, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa, ou que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que possam prolongar o QT [secção 4.5]). A presença de hipocaliemia e hipomagnesemia pode aumentar ainda mais este efeito.

É aconselhável monitorizar possíveis efeitos sobre o intervalo QTc e recomenda-se um ECG basal antes de iniciar a terapêutica com Bosulif e conforme indicação clínica. A hipocaliemia ou hipomagnesemia têm de ser corrigidas antes da administração de Bosulif e devem ser monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

Compromisso renal

Os doentes com creatinina sérica $> 1,5 \times$ LSN foram excluídos dos estudos da LMC. Com base numa análise farmacocinética populacional realizada em doentes com LMC, foi observada, durante os estudos, uma tendência para o aumento da exposição (AUC) em doentes com compromisso moderado (ver secção 4.2).

Inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de Bosulif com inibidores potentes ou moderados da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de um aumento na concentração plasmática do bosutinib (ver secção 4.5).

Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem ou com um mínimo de potencial de inibição da CYP3A.

Se for necessário administrar um inibidor potente ou moderado da CYP3A durante o tratamento com Bosulif, deve-se considerar a interrupção da terapêutica com Bosulif ou uma redução da dose de Bosulif.

Indutores da CYP3A

A utilização concomitante de Bosulif com indutores potentes ou moderados da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de uma diminuição na concentração plasmática do bosutinib (ver secção 4.5).

Efeito dos alimentos

Devem-se evitar os produtos à base de toranja, incluindo sumo de toranja, e outros alimentos conhecidos por inibir a CYP3A (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre bosutinib

Inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de bosutinib com inibidores potentes (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradil, nefazodona, conivaptan, produtos à base de toranja incluindo sumo de toranja) ou moderados (por exemplo, fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamil, tofisopam, ciprofloxacina) da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de um aumento na concentração plasmática do bosutinib.

Deve-se ter cuidado no caso de uma utilização concomitante de inibidores ligeiros da CYP3A com bosutinib.

Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem ou com um mínimo de potencial de inibição da enzima CYP3A.

Se for necessário administrar um inibidor potente ou moderado da CYP3A durante o tratamento com Bosulif, deve-se considerar a interrupção da terapêutica com Bosulif ou uma redução da dose de Bosulif.

Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis a quem foram administradas cinco doses diárias de 400 mg de cetoconazol concomitantemente com uma única dose de 100 mg de bosutinib em jejum, o cetoconazol aumentou a C_{max} do bosutinib em 5,2 vezes e a AUC do bosutinib no plasma em 8,6 vezes, em comparação com a administração isolada de bosutinib.

Indutores da CYP3A

A utilização concomitante de Bosulif com indutores potentes (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, erva de São João, rifabutina, fenobarbital) ou moderados (por exemplo, bosentano, nafcilina, efavirenz, modafinil, etravirina) da CYP3A deve ser evitada, devido à ocorrência de uma diminuição na concentração plasmática do bosutinib.

Com base na acentuada redução da exposição ao bosutinib que ocorreu com a administração concomitante de bosutinib com rifampicina, é pouco provável que o aumento da dose de Bosulif no caso de uma administração concomitante com indutores potentes ou moderados da CYP3A compense suficientemente a perda de exposição.

Deve ser exercida precaução no caso de uma utilização concomitante de indutores ligeiros da CYP3A com Bosulif.

No seguimento da administração concomitante de uma única dose de bosutinib com seis doses diárias de 600 mg de rifampicina após as refeições, em 24 indivíduos saudáveis, a exposição ao bosutinib (C_{max} e AUC no plasma) diminuiu para 14% e 6%, respetivamente, dos valores resultantes da administração isolada de 500 mg de bosutinib.

Inibidores da bomba de protões (IBP)

Deve ser exercida precaução no caso de uma administração concomitante de Bosulif com inibidores da bomba de protões (IBP). Deve ser considerada como alternativa aos IBP os antiácidos de ação rápida e, sempre que possível, a administração de bosutinib e de antiácidos deve ser separada (i.e. tomar bosutinib de manhã e os antiácidos à noite). O bosutinib apresenta uma solubilidade aquosa *in vitro* dependente do pH. Quando se administrou uma única dose oral de bosutinib (400 mg) concomitantemente com várias doses orais de lansoprazol (60 mg) num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis em jejum, a C_{max} e a AUC do bosutinib diminuíram para 54% e 74%, respetivamente, dos valores resultantes da administração isolada de bosutinib (400 mg).

Efeitos de bosutinib sobre outros medicamentos

Deve ter-se precaução no caso de uma administração de bosutinib com medicamentos que sejam substratos da glicoproteína-P (gp-P). Um estudo *in vitro* sugere que o bosutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que sejam substratos da gp-P, tais como digoxina, colchicina, tacrolimus e quinidina; agentes quimioterapêuticos, tais como etoposido, doxorrubicina e vimblastina; agentes imunossupressores; glucocorticoides como a dexametasona; agentes de terapêutica antiretroviral do HIV-tipo 1 como, por exemplo, inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa.

Um estudo *in vitro* indica que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas quando se administram doses terapêuticas como resultado da indução pelo bosutinib no metabolismo de medicamentos que são substratos da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Os estudos *in vitro* indicam que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas clínicas quando se administram doses terapêuticas como resultado da inibição pelo bosutinib no metabolismo de medicamentos que são substratos da CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5.

Medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que podem prolongar o QT

Bosutinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento de QT, incluindo aqueles que tomam medicamentos antiarrítmicos como, por exemplo, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol ou outros medicamentos que possam provocar o prolongamento de QT, tais como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona e moxifloxacina (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar ficar grávidas enquanto tomam Bosulif. Além disso, a doente deve ser alertada para o facto de que os vômitos ou a diarreia podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, impedindo a sua absorção completa.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de Bosulif em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Bosulif não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Se Bosulif for utilizado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto estiver a tomar Bosulif, esta deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o bosutinib e respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Um estudo do bosutinib radiomarcado [^{14}C], realizado em ratos, demonstrou a excreção de radioatividade derivada do bosutinib no leite materno (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com bosutinib.

Fertilidade

Com base em dados não clínicos, o bosutinib pode comprometer a função reprodutiva e a fertilidade no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Bosulif tem uma influência negligenciável ou nula na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, se um doente a tomar bosutinib sentir tonturas, fadiga, insuficiência visual ou outros efeitos indesejáveis com um potencial impacto sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, o doente deve abster-se destas atividades enquanto os efeitos indesejáveis persistirem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Um total de 870 doentes com leucemia Ph+ recebeu, pelo menos, 1 dose de bosutinib em monoterapia. Estes doentes tinham sido recém-diagnosticados com LMC Ph+ em fase crónica, ou eram resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior com LMC Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica, ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. Destes doentes, 248 são provenientes do estudo de Fase 3 em doentes com LMC sem tratamento prévio, 570 e 52 são provenientes de dois estudos de Fase 1/2 em leucemias Ph+ com tratamento prévio. A duração mediana da terapêutica foi de 16,6 meses (intervalo: 0,03 a 30,4 meses), 11 meses (intervalo: 0,03 a 55,1 meses) e 5,5 meses (intervalo: 0,3 a 30,4 meses), respetivamente.

Observou-se pelo menos 1 reação adversa de qualquer grau de toxicidade em 848 (97,5%) doentes. As reações adversas mais frequentes, observadas em $\geq 20\%$ dos doentes, foram diarreia (78,5%), náuseas (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vômitos (37,1%), dor abdominal (33,4%), erupção cutânea (32,4%), anemia (27,4%), pirexia (23,4%) e alaninaminotransferase aumentada (22,3%). Observou-se pelo menos 1 reação adversa de grau 3 ou 4 em 531 (61,0%) doentes. As reações adversas de grau 3 ou 4 observadas em $\geq 5\%$ dos doentes foram trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), alaninaminotransferase aumentada (10,2%), diarreia (9,1%), erupção cutânea (6,1%), lipase aumentada (5,2%) e aspartataminotransferase aumentada (5,0%).

Lista tabelar das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas em doentes nos estudos clínicos de bosutinib (Tabela 2). Representam uma avaliação dos dados de reações adversas de 870 doentes com LMC em fase crónica Ph+ recém-diagnosticada, ou com LMC Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica, ou ainda com leucemia linfoblástica aguda Ph+ (LLA), resistentes ou intolerantes à terapêutica anterior e que receberam pelo menos 1 dose de bosutinib em monoterapia. Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 - Reações adversas de bosutinib

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>	<i>Todos os graus n (%)</i>	<i>Grau 3 n (%)</i>	<i>Grau 4 n (%)</i>
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção das vias respiratórias ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Frequentes	Pneumonia ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Gripe	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronquite	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nasofaringite	81 (9,3)	0	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anemia	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leucopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Frequentes	Neutropenia febril	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Pouco frequentes	Granulocitopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade a medicamentos	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	Pouco frequentes	Choque anafilático	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Frequentes	Desidratação	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hipercaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Frequentes	Tonturas	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Disgeusia	18 (2,1)	0	0
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufenos	8 (0,9)	0	0
Cardiopatias	Frequentes	Derrame pericárdico	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Pouco frequentes	Pericardite	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse	125 (14,4)	0	0
	Frequentes	Dispneia	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Derrame pleural	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Pouco frequentes	Insuficiência respiratória	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Edema pulmonar agudo	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
	Hipertensão pulmonar	4 (0,5)	1 (0,1)	0	

Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Vômitos	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Náuseas	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Dor abdominal ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Frequentes	Gastrite	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Pouco frequentes	Pancreatite aguda	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
Hemorragia gastrointestinal ^e		6 (0,7)	5 (0,6)	0	
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Alaninaminotransferase aumentada	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Aspartataminotransferase e aumentada	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Frequentes	Hepatotoxicidade ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Função hepática anormal	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Bilirrubinemia aumentada	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Gama-glutamilttransferase aumentada	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	Pouco frequentes	Lesão hepática	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea ^g	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Frequentes	Urticária	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Acne	25 (2,9)	0	0
		Prurido	71 (8,2)	3 (0,3)	0
	Pouco frequentes	Eritema multiforme	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Erupção exfoliativa	6 (0,7)	1 (0,1)	0
Erupção medicamentosa		5 (0,6)	1 (0,1)	0	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Frequentes	Mialgia	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Dorsalgia	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Afeções renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Compromisso renal	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Edema ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Fadiga ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Frequentes	Dor torácica ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Dor	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Lipase aumentada	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Creatininemia aumentada	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Amilasemia aumentada	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Os seguintes termos foram combinados:

^a Infecção das vias respiratórias, infecção das vias respiratórias superiores, infecção das vias respiratórias inferiores, infecção viral das vias respiratórias superiores, infecção viral das vias respiratórias.

- ^b Pneumonia, broncopneumonia, pneumonia atípica primária, pneumonia lobar.
- ^c Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, síndrome de QT longo.
- ^d Dor abdominal, dor na parte superior do abdómen, dor na parte inferior do abdómen, mal-estar abdominal, hipersensibilidade dolorosa do abdómen, dor gastrointestinal.
- ^e Hemorragia gastrointestinal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal superior.
- ^f Hepatotoxicidade, hepatite tóxica, hepatite citolítica.
- ^g Erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção maculosa, erupção pruriginosa, erupção cutânea generalizada, erupção papulosa.
- ^h Edema, edema facial, edema localizado, edema periférico.
- ⁱ Fadiga, mal-estar geral.
- ^j Dor torácica, mal-estar torácico.

Descrição de reações adversas selecionadas

As descrições abaixo baseiam-se na população de segurança de 870 doentes que receberam, pelo menos, 1 dose de bosutinib num estudo clínico de Fase 3 de LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada, ou em estudos clínicos de Fase 1/2 com braço único, onde se recrutaram doentes com LMC Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica, e doentes com LLA Ph+, que eram resistentes ou intolerantes à terapia anterior.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Dos 224 (26%) doentes com relatos de reações adversas de anemia, 5 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a anemia. Entre estes doentes, foi observada uma toxicidade máxima de grau 1 ou 2 em 125 (56%) doentes, de grau 3 em 76 doentes (34%) e de grau 4 em 23 (10%) doentes. Nestes doentes, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 658 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 12 dias (intervalo: 1 a 502 dias).

Dos 135 (16%) doentes com relatos de reações adversas de neutropenia, 13 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido à neutropenia. Foram observados acontecimentos com toxicidade máxima de grau 1 ou 2 em 37 (27%) doentes. Foi observada uma neutropenia com toxicidade máxima de grau 3 em 66 (49%) doentes e de grau 4 em 32 (24%) doentes. O tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 56 dias (intervalo: 2 a 840 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 14 dias (intervalo: 1 a 454 dias).

Dos 326 (38%) doentes em que se observaram reações adversas de trombocitopenia, 29 (9%) abandonaram o tratamento com bosutinib devido à trombocitopenia. Foram observados acontecimentos com toxicidade máxima de grau 1 ou 2 em 115 (35%) doentes. Foi observada uma trombocitopenia com toxicidade máxima de grau 3 em 124 (38%) doentes e de grau 4 em 87 (27%) doentes. Nos doentes com acontecimentos adversos de trombocitopenia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 28 dias (intervalo: 1 a 968 dias) e a duração mediana por acontecimento foi de 14 dias (intervalo: 1 a 666 dias).

Afeções hepatobiliares

Nos doentes em que se observaram reações adversas de elevações da ALT ou da AST (todos os graus), o tempo mediano para aparecimento de reação adversa no estudo foi de 28 dias com um intervalo para o aparecimento inicial de 6 a 841 dias para ALT e 1 a 680 dias para AST. A duração mediana de um acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 1 a 336 dias) e 14 dias (intervalo: 1 a 595 dias) para ALT e AST, respetivamente.

Em todo o programa de desenvolvimento, ocorreram elevações simultâneas das transaminases ≥ 3 x LSN e da bilirrubina >2 x LSN com fosfatase alcalina < 2 x LSN, sem uma causa óbvia, em 1/1209 ($<0,1\%$) dos doentes tratados com bosutinib. Estes dados fazem parte de um estudo de bosutinib em associação com letrozole numa doente com cancro da mama metastático.

Doenças gastrointestinais

Dos 681 (78%) doentes que tiveram diarreia, 665 doentes sofreram acontecimentos de diarreia relacionados com o medicamento e 8 doentes abandonaram o tratamento com bosutinib devido a este evento. Foram prescritos medicamentos concomitantes para o tratamento de diarreia a 461 (68%) dos

doentes. A toxicidade máxima da diarreia foi de grau 1 ou 2 em 89% dos doentes e de grau 3 em 11% dos doentes; um doente (<1%) teve um acontecimento de grau 4. Nos doentes com diarreia, o tempo mediano para o primeiro acontecimento foi de 2 dias (intervalo: 1 a 594 dias) e a duração mediana de qualquer grau de diarreia foi de 2 dias (intervalo: 1 a 910 dias).

Entre os 681 doentes com diarreia, 104 (15%) doentes interromperam o tratamento, dos quais 98 (94%) foram reexpostos a bosutinib. Dos que foram reexpostos, 95 (97%) não tiveram acontecimentos subsequentes nem abandonaram o tratamento com bosutinib devido a um acontecimento subsequente de diarreia.

Cardiopatias

Três doentes (0,3%) tiveram um prolongamento do intervalo QTcF (superior a 500 ms). Oito doentes (0,9%), incluindo 2 dos quais com prolongamento do intervalo QTcF superior a 500 ms, tiveram um aumento do QTcF a partir do valor basal superior a 60 ms. Doentes com doença cardiovascular não controlada ou significativa, incluindo prolongamento do intervalo QT, antes do início do tratamento, não foram incluídos em estudos clínicos (ver secções 5.1 e 5.3).

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem de bosutinib em estudos clínicos limitou-se a casos isolados. Os doentes expostos a uma sobredosagem de bosutinib devem ser observados e receber o tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores de proteína quinase, código ATC: L01XE14.

Mecanismo de ação

O bosutinib pertence a uma classe farmacológica de medicamentos conhecidos por inibidores de quinase. O bosutinib inibe a quinase anormal de Bcr-Abl que promove a LMC. Os estudos de modelação indicam que o bosutinib se liga ao domínio da quinase de Bcr-Abl. O bosutinib também é um inibidor das quinases da família Src, incluindo Src, Lyn e Hck; o bosutinib inibe minimamente o recetor de PDGF e o c-Kit.

Em estudos *in vitro*, o bosutinib inibe a proliferação e sobrevivência das linhas celulares estabelecidas da LMC, das linhas celulares da leucemia linfoblástica aguda Ph⁺ e das células primárias primitivas da LMC dos doentes. O bosutinib inibiu 16 de 18 formas resistentes ao imatinib do Bcr-Abl expresso em linhas celulares mielóides murinas. O tratamento com bosutinib reduziu o tamanho dos tumores de LMC em ratinhos *nude* e inibiu o crescimento de tumores mielóides murinos que expressam formas do Bcr-Abl resistentes ao imatinib. O bosutinib também inibe recetores de tirosina-quinase c-Fms, recetores EphA e B, quinases da família Trk, quinases da família Axl, quinases da família Tec, alguns membros da família ErbB, não recetores de tirosina-quinase Csk, serina/treonina-quinases da família Ste20 e duas proteína quinases dependentes da calmodulina.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito da administração de bosutinib 500 mg no intervalo QT corrigido (QTc) foi avaliado num estudo aleatorizado de dose única, em dupla ocultação (relativamente a bosutinib), transversal, controlado por placebo e por moxifloxacina como tratamento aberto, realizado em indivíduos saudáveis.

Os dados deste estudo indicam que o bosutinib não prolonga o intervalo QT em indivíduos saudáveis com a dose recomendada de 500 mg, tomada uma vez por dia com alimentos, e em condições que originam concentrações plasmáticas supraterapêuticas. Após a administração de uma única dose oral de bosutinib 500 mg (dose terapêutica) e de bosutinib 500 mg com 400 mg de cetoconazol (para obter concentrações supraterapêuticas de bosutinib) a indivíduos saudáveis, o limite superior do IC unilateral de 95% em torno da alteração média do QTc foi inferior a 10 ms em todos os momentos pós-dose e não foram observados acontecimentos adversos que sugerissem um prolongamento do intervalo QTc.

Num estudo realizado em indivíduos com compromisso hepático, observou-se uma frequência crescente do prolongamento de QTc > 450 ms com uma diminuição da função hepática. No estudo clínico de Fase 1/2 realizado em doentes com leucemias Ph+ previamente tratadas, foram observadas alterações no intervalo QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 6 (1,1%) dos 562 doentes. No estudo clínico de Fase 3 realizado em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada, foram observadas alterações no intervalo QTcF > 60 ms relativamente à condição basal em 2 (0,8%) dos 248 doentes a receberem bosutinib. Não pode ser excluído um potencial proarrítmico de bosutinib.

Eficácia clínica

Ensaio Clínico da LMC Intolerante ou Resistente ao Imatinib, nas Fases Crónica, Acelerada e Blástica

Foi realizado um ensaio multicêntrico, aberto, de Fase 1/2 com braço único para avaliar a eficácia e segurança de Bosulif 500 mg administrado uma vez por dia a doentes com LMC intolerante ou resistente ao imatinib, com coortes separadas para a doença em fase crónica, acelerada e blástica previamente tratada com um inibidor da tirosina-quinase ITC (imatinib) ou com mais do que um ITC (imatinib seguido de dasatinib e/ou nilotinib).

Neste ensaio 570 indivíduos foram tratados com Bosulif, incluindo doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com apenas um ITC (imatinib), doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com imatinib e, pelo menos, 1 outro ITC (dasatinib e/ou nilotinib), doentes com LMC em fase acelerada ou blástica previamente tratados com, pelo menos, um ITC (imatinib) e doentes com LLA Ph+ previamente tratados com, pelo menos, um ITC (imatinib).

O parâmetro de avaliação final de eficácia principal do estudo consistiu na taxa de resposta citogenética *major* (MCyR) obtida na 24ª semana em doentes com LMC em fase crónica resistente ao imatinib, previamente tratados com apenas um ITC (imatinib). Outros parâmetros de avaliação final de eficácia incluem a taxa cumulativa de MCyR, o tempo necessário para obter a MCyR e a respetiva duração, bem como o tempo necessário para obter a resposta hematológica completa (CHR) e a respetiva duração, em doentes com LMC em fase crónica previamente tratados com apenas um ITC (imatinib). No caso dos doentes previamente tratados com imatinib e pelo menos 1 ITC adicional, os parâmetros de avaliação final incluem a taxa cumulativa de MCyR, o tempo necessário para obter a MCyR e a respetiva duração, bem como o tempo necessário para obter a CHR e a respetiva duração. No caso dos doentes com LMC em fase acelerada e blástica previamente tratados com pelo menos 1 ITC (imatinib), os parâmetros de avaliação final consistiram na resposta hematológica global (OHR) cumulativa, bem como no tempo necessário para obter a OHR e na respetiva duração. Outros parâmetros de avaliação final de eficácia incluem a transformação em fase acelerada/fase blástica, a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global para todas as coortes.

Fase crónica

Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica, previamente tratados com imatinib e pelo menos 1 ITC adicional (acompanhamento mínimo de 25 meses e uma duração mediana de tratamento de 8,6 meses) e relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase crónica anteriormente tratados apenas com imatinib (acompanhamento mínimo de 24 meses e duração mediana do tratamento de 22,1 meses), são apresentados na Tabela 3. Os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada são descritos abaixo.

Foi revista a eficácia para os doentes identificados na população do estudo de Fase 1/2 que falharam o tratamento apenas com imatinib ou imatinib concomitantemente com um ou ambos os ITC de segunda geração (dasatinib e nilotinib) e para quem, com base na presença de comorbilidades, nos antecedentes de intolerância a ITC ou numa mutação de resistência do BCR-ABL, os restantes ITC aprovados não são considerados opções de tratamento adequadas. Dos 52 doentes identificados, 36 faziam parte da subpopulação com LMC em fase crónica (dos quais 21 tinham recebido previamente 2 ITC e 15 tinham recebido previamente 1 ITC).

Dos 21 doentes com LMC em fase crónica tratados com Bosulif, após a falha de tratamento com imatinib e 1 ITC de segunda geração adicional identificado, 9 destes doentes tiveram MCyR ou melhor, incluindo 2 doentes com resposta molecular completa (CMR), 1 doente com resposta molecular *major* (MMR), 4 doentes com CCyR e 2 doentes com resposta citogenética parcial (PCyR), sendo que a duração do tratamento foi superior a 24 semanas. Além disso, outros 7 doentes tiveram uma CHR no tratamento com Bosulif. Entre os 9 doentes com uma MCyR ou melhor, a duração da MCyR variou entre 8 e 204 semanas com um intervalo de duração de tratamento situado entre 35 e 215+ semanas.

15 doentes que receberam o imatinib sem outro ITC de segunda geração cumpriram estes critérios. Destes 15 doentes com necessidades médicas não satisfeitas que tinham recebido previamente apenas o imatinib, 9 doentes tiveram MCyR ou melhor no tratamento com Bosulif, incluindo 3 doentes com CMR, 1 doente com MMR, 4 doentes com CCyR e 1 doente com PCyR, sendo que a duração da MCyR variou entre 12 e 155 semanas e que o intervalo de duração de tratamento se situou entre 24 e 197+ semanas.

Doentes com LMC nas fases acelerada e blástica

Os resultados de eficácia relativamente aos doentes com LMC Ph+ em fase acelerada (acompanhamento mínimo de 12 meses e duração mediana do tratamento de 10 meses) e fase blástica (acompanhamento mínimo de 18 meses e duração mediana do tratamento de 2,8 meses) são apresentados na Tabela 3. Os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada são descritos abaixo.

Também houve uma subpopulação de 16 doentes em fase avançada (5 doentes com LMC em fase acelerada e 11 com LMC em fase blástica) que falharam o tratamento apenas com imatinib ou imatinib concomitantemente com um ou ambos os ITC de segunda geração (dasatinib e nilotinib) e para quem, com base na presença de comorbilidades, nos antecedentes de intolerância a ITC ou numa mutação de resistência do BCR-ABL, os restantes ITC aprovados não foram considerados opções de tratamento adequadas. Entre estes, 4 dos 5 doentes em fase acelerada tiveram uma duração de tratamento notável com um intervalo de 46 a 114 semanas e respostas incluindo CMR (1 doente), CCyR (2 doentes) e resposta hematológica *major* (MaHR) (1 doente), com 1 doente ainda em tratamento. Entre os 11 doentes com LMC em fase blástica, 3 doentes permaneceram em tratamento durante mais de 24 semanas com respostas notáveis (2 doentes com uma CCyR e 1 doente com uma MaHR) e um intervalo de duração de tratamento de 46 a 118 semanas, com um doente ainda em tratamento.

Tabela 3 – Resultados de eficácia em doentes com LMC nas fases crónica e avançada previamente tratados*

	LMC Ph+ em fase crónica com tratamento prévio apenas com imatinib	LMC Ph+ em fase crónica com tratamento prévio com imatinib e dasatinib ou nilotinib	Fase acelerada com tratamento prévio pelo menos com imatinib	Fase blástica com tratamento prévio pelo menos com imatinib
Resposta citogenética cumulativa^a	N=266	N=110	N=69	N=54
MCyR, % (IC 95%)	59,0 (52,9, 65,0)	40,9 (31,6, 50,7)	34,8 (23,7, 47,2)	29,6 (18,0, 43,6)
CCyR, % (IC 95%)	48,1 (42,0, 54,3)	31,8 (23,3, 41,4)	24,6 (15,1, 36,5)	20,4 (10,6, 33,5)
Tempo para a MCyR relativamente aos respondedores^b apenas, semanas (IC 95%)	12,3 (12,1, 12,9)	12,3 (12,0, 22,3)	12 (8,1, 12,3)	8,2 (4,3, 12,1)
Duração da MCyR^b	N=157	N=45	N=24	N=16
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	76,5 (68,5, 82,7)	74,0 (56,9, 85,1)	62,4 (38,6, 79,1)	7,9 (0,5, 29,8)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	76,5 (68,5, 82,7)	70,9 (53,5, 82,8)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, semanas (IC 95%)	N/O	N/O	73,0 (36,1, N/E)	28,9 (11,9, 29,6)
Resposta hematológica cumulativa^d	N=287	N=115	N=69	N=60
Global, % (IC 95%)	N/A	N/A	55,1 (42,6, 67,1)	28,3 (17,5, 41,4)
Major, % (IC 95%)	N/A	N/A	46,4 (34,3, 58,8)	18,3 (9,5, 30,4)
Completa, % (IC 95%)	85,0 (80,4, 88,9)	73,0 (64,0, 80,9)	34,8 (23,7, 47,2)	15,0 (7,1, 26,6)
Tempo para a OHR relativamente aos respondedores apenas, semanas (IC 95%)	N/A	N/A	12 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
Duração da CHR/OHR^e	N=244	N=84	N=38	N=17
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	84,6 (79,0, 88,8)	72,6 (60,7, 81,5)	80,0 (60,5, 90,5)	25,0 (7,8, 47,2)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	72,1 (65,2, 77,8)	67,4 (54,9, 77,2)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, semanas (IC 95%)	N/O	N/O	N/O	31,5 (28,9, 48,0)
Transformação em fase acelerada/fase blástica^f	N=288	N=118	N=63	N/A
Transformação durante o tratamento, n	11	5	4	

Sobrevivência livre de progressão^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	91,3 (86,8, 94,3)	78,3 (67,9, 85,6)	64,9 (51,8, 75,3)	14,4 (6,0, 26,4)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	80,6 (74,3,85,4)	75,1 (64,2, 83,1)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, meses (IC 95%)	N/O	N/O	22,1 (14,6, N/E)	5,5 (3,2, 8,3)
Sobrevivência global^h	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M no 1º ano, % (IC 95%)	96,8 (94,0, 98,3)	91,4 (84,6, 95,3)	76,0 (64,7, 84,2)	43,8 (31,3, 55,6)
K-M no 2º ano, % (IC 95%)	90,6 (86,5, 93,5)	84,0 (75,8, 89,6)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, meses (IC 95%)	N/O	N/O	N/O	11,1 (8,9, 19,8)

*Para os resultados de eficácia no subgrupo de doentes correspondente à indicação aprovada ver o texto acima.

Data de resumo: 15 fev 12 para a fase crónica tratada com imatinib e pelo menos outro ITC e 28 mar 11 para as fases acelerada, blástica e crónica tratada apenas com imatinib.

Abreviaturas: K-M=Kaplan-Meier, N/A=não aplicável, N/O=não obtida, N/E=não estimada, IC=intervalo de confiança, MCyR=resposta citogenética *major*, CCyR=resposta citogenética completa, OHR=resposta hematológica global, CHR=resposta hematológica completa.

Critérios da Resposta Citogenética: a resposta citogenética *major* incluía respostas citogenéticas completas (0% de metafases Ph+ da medula óssea ou <1% de células positivas identificadas por hibridização fluorescente *in situ* [FISH]) ou parciais (1%-35%). As respostas citogenéticas baseavam-se na percentagem de metafases Ph+ entre ≥ 20 células em metafase de cada amostra de medula óssea. A análise de FISH (≥ 200 células) poderia ser utilizada para avaliações citogenéticas após o início do estudo se não estivessem disponíveis ≥ 20 metafases.

Resposta hematológica global (OHR) = resposta hematológica *major* (resposta hematológica completa + nenhum sinal de leucemia) ou regresso à fase crónica (RFC). Todas as respostas foram confirmadas após 4 semanas. Resposta hematológica completa (CHR) para a LMC em fase acelerada e blástica: contagem dos glóbulos brancos inferior ou igual ao LSN institucional, número de plaquetas superior ou igual a 100.000/mm³ e inferior a 450.000/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) superior ou igual a 1,0 x 10⁹/l, ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico, menos de 5% de mielócitos + metamielócitos na medula óssea, menos de 20% de basófilos no sangue periférico e ausência de envolvimento extramedular. Nenhum sinal de leucemia (NSL): cumpre todos os outros critérios para a CHR, salvo a possibilidade de trombocitopenia (número de plaquetas superior ou igual a 20.000/mm³ e inferior a 100.000/mm³) e/ou neutropenia (ANC superior ou igual a 0,5 x 10⁹/l e inferior a 1,0 x 10⁹/l). Regresso à fase crónica (RFC) = desaparecimento de características que definem as fases acelerada e blástica, mas ainda em fase crónica.

^a. Inclui os doentes (N) com uma avaliação válida no início do estudo. No caso dos doentes em fase crónica, as análises permitem que os respondedores iniciais que mantiveram a resposta após o início do estudo sejam respondedores. Tempo de acompanhamento mínimo (tempo entre a primeira dose do último doente e a data de resumo dos dados) de 24 meses para a fase crónica tratada apenas com imatinib, de 25 meses para a fase crónica tratada com imatinib e pelo menos um outro ITC, de 12 meses para a fase acelerada e de 18 meses para a fase blástica.

^b. Para os doentes em fase crónica, inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a MCyR.

^c. No caso dos doentes em fase acelerada e blástica, os dados relativos ao 2º ano não são fornecidos porque o tempo de acompanhamento mínimo é de 12 e 18 meses, respetivamente.

^d. O tamanho da amostra (N) inclui doentes com uma avaliação hematológica válida no início do estudo. Estas análises permitem que os respondedores iniciais que mantiveram a resposta após o início do estudo sejam respondedores.

^e. Inclui os doentes (N) que obtiveram ou mantiveram a CHR no caso dos doentes em fase crónica e a OHR no caso dos doentes em fase acelerada e blástica.

^f. Incluindo os doentes (N) com pelo menos 1 avaliação hematológica após o início do estudo.

^g Incluindo os doentes (N) que receberam pelo menos uma dose de Bosulif.

Com base nas informações clínicas limitadas do estudo de Fase 1/2, foi observada alguma evidência de atividade clínica em doentes com mutações Bcr-Abl (ver Tabela 4).

Tabela 4 – Resposta de acordo com a mutação Bcr-Abl na condição basal, na população avaliável com LMC em fase crónica: imatinib anterior e dasatinib e/ou nilotinib (terceira linha)

Mutação Bcr-Abl na condição basal	Incidência na condição basal n (%) ^a	MCyR atingido ou mantido Resp/Aval ^b (%) n=110
Mutação avaliada	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Sem mutação	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Com pelo menos 1 mutação	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutações resistentes ao dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutações resistentes ao nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Data de resumo: 15 fevereiro 2012

Abreviaturas: MCyR = resposta citogenética *major*, Resp=respondedores, Aval = avaliável.

Nota: As mutações na condição basal foram identificadas antes da primeira administração ao doente do fármaco do estudo.

^a A percentagem baseia-se no número de doentes com avaliação de mutações na condição basal.

^b A população avaliável inclui doentes com uma avaliação da doença válida na condição basal.

^c 1 indivíduo teve mais do que 1 mutação nesta categoria.

Um doente com mutação E255V previamente tratado com nilotinib atingiu CHR como a melhor resposta.

Testes *in vitro* testing indicaram que o bosutinib tinha atividade limitada nas mutações T315I ou V299L. Deste modo, não se espera atividade clínica em doentes com estas mutações.

Estudo clínico em LMC na fase crónica sem tratamento prévio

Foi realizado um estudo de segurança e eficácia de Fase 3, internacional, multicêntrico, aleatorizado, comparativo e com tratamento aberto em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção 1:1 pelos tratamentos com bosutinib 500 mg uma vez por dia ou imatinib 400 mg uma vez por dia.

O principal objetivo do estudo foi comparar a CCyR ao fim de 1 ano em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada que receberam bosutinib relativamente aos que receberam imatinib. O principal objetivo não foi atingido. Outros objetivos de eficácia eram estimar a MMR, estimar a duração da CCyR, CHR e MMR e estimar o tempo para a transformação em fase acelerada/fase blástica.

A população ITT era composta por um total de 250 doentes distribuídos aleatoriamente para receber bosutinib e 252 doentes distribuídos aleatoriamente para receber imatinib. A aleatorização dos doentes foi estratificada pela pontuação Sokal e região geográfica.

Com um mínimo de 24 meses após a primeira visita do último doente, e uma duração mediana do tratamento de 27,51 meses, 62,9 % dos doentes atribuídos aleatoriamente para o braço de bosutinib e 71,3% dos doentes atribuídos aleatoriamente para o grupo de imatinib ainda recebiam tratamento de primeira linha. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5. Com base nestes resultados, não foi estabelecida uma relação benefício-risco positiva para o bosutinib em doentes com LMC em fase crónica não tratados previamente.

Tabela 5 – Resultados de eficácia em doentes com LMC em fase crónica recém-diagnosticada, população ITT

	Bosutinib (n=250)	Imatinib (n=252)	Valor p^a
CCyR, % (IC 95%)			
Aos 24 meses^b	57,6 (51,5, 63,7)	65,1 (59,2, 71,0)	0,081
Aos 12 meses^c	70,0 (64,3, 75,7)	67,9 (62,1, 73,6)	0,601
CCyR cumulativa^b	78,8 (73,7, 83,9)	81,0 (76,1, 85,8)	0,546
MMR, % (IC 95%)			
Aos 24 meses^b	46,8 (40,6, 53,0)	41,3 (35,2, 47,3)	0,205
Aos 12 meses^b	39,2 (33,1, 45,3)	25,4 (20,0, 30,8)	<0,001
MMR cumulativa^b	61,2 (55,2, 67,2)	52,0 (45,8, 58,2)	0,035
Tempo mediano para MMR relativamente aos respondedores, semanas^b, (IC 95%)	36,0 (35,4, 36,3)	48,3 (48,1, 59,7)	0,004
Estimativa de K-M de OS aos 24 meses^b % (IC 95%)	97,4 (94,3, 98,8)	94,7 (91,0, 96,9)	n/a

^a As análises foram estratificadas por grupo de risco Sokal (baixo, intermédio, alto) e região. Todos os valores p são bilaterais.

^b Resumo 26set11, Tempo de acompanhamento mínimo: 24 meses

^c Resumo 31ago10, Tempo de acompanhamento mínimo: 12 meses

^d MMR (sensibilidade 3 log) definida como [(cópias BCR/cópias Abl)^{IS}] \leq 0,001 e cópias ABL \geq 3,000 e CMR (sensibilidade 4,5 log) definida como [(cópias BCR/cópias Abl)^{IS}] \leq 0,000032 e cópias ABL \geq 25,614

Não foram feitos ajustes para testes múltiplos.

Abreviaturas: n/a= não disponível, IC=intervalo de confiança; CCyR=Resposta Citogenética Completa; MMR=resposta molecular *major*, CMR=Resposta Molecular Completa, IS=Escala Internacional.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bosulif em um ou mais subgrupos da população pediátrica na LMC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de introdução no mercado condicionada

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma única dose de 500 mg de bosutinib com alimentos a indivíduos saudáveis, a absorção foi relativamente lenta, com um tempo mediano até à concentração máxima (t_{max}) superior a 6 horas. O valor médio \pm DP de C_{max} foi de 112 \pm 29 ng/ml, e a AUC média foi de

2740±790 ng•h/ml. O bosutinib apresenta aumentos proporcionais à dose em termos de AUC e C_{max} , no intervalo de doses de 200 a 600 mg. Em comparação com o estado de jejum, a administração da dose com alimentos aumentou a C_{max} do bosutinib em 1,8 vezes e a AUC do bosutinib em 1,7 vezes. Após 15 doses diárias de comprimidos de bosutinib tomados com alimentos por doentes com LMC, o valor médio de C_{max} foi de 200±12 ng/ml, e a AUC média de 3650±425 ng•h/ml. A solubilidade do bosutinib é dependente do pH e a absorção é reduzida quando o pH gástrico aumenta (ver secção 4.5).

Distribuição

Após uma única dose de 500 mg de bosutinib com alimentos, o bosutinib teve um volume de distribuição aparente médio de 9,560 l ± 3,030 l, o que sugere que o bosutinib é extensivamente distribuído ao tecido extravascular.

O bosutinib ligou-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (94%) e *ex vivo* em indivíduos saudáveis (96%), sendo que a ligação foi independente da concentração.

Biotransformação

Os estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o bosutinib (substância ativa) é submetido a um metabolismo predominantemente hepático no ser humano. Após a administração de uma ou várias doses de bosutinib (400 ou 500 mg) a indivíduos, os principais metabolitos circulantes foram o bosutinib oxidesclorado (M2) e *N*-desmetilado (M5), com o bosutinib *N*-óxido (M6) como metabolito circulante secundário. A exposição sistémica do metabolito *N*-desmetilado correspondeu a 25% da substância ativa e a do metabolito oxidesclorado a 19% da substância ativa. Os três metabolitos apresentaram uma atividade ≤ 5% da atividade do bosutinib num ensaio de proliferação, independente da fixação, dos fibroblastos transformados em Src. Nas fezes, o bosutinib e o bosutinib *N*-desmetilado foram os principais componentes relacionados com o fármaco. Os estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que a principal isozima do citocromo P450 envolvida no metabolismo do bosutinib é a CYP3A4, e os estudos de interação medicamentosa demonstraram que o cetoconazole e a rifampicina têm um efeito marcado na farmacocinética do bosutinib (ver secção 4.5). Não foi observado qualquer metabolismo do bosutinib com as CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A5.

Eliminação

Após uma única dose oral de 500 mg de bosutinib com alimentos, a média da semi-vida de eliminação foi de aproximadamente 34 horas e a média da depuração (Cl/F) foi de 197±57 l/h. Num estudo de balanço de massas com bosutinib administrado oralmente, uma média de 94,6% do total da dose foi recuperada em 9 dias; as fezes (91,3%) foram a principal via de excreção, com 3,29% da dose recuperada na urina. 75% da dose foi recuperada em 96 horas. A excreção de bosutinib inalterado na urina foi lenta, com aproximadamente 1% da dose, tanto em indivíduos saudáveis como nos que tinham tumores sólidos malignos avançados.

Populações especiais

Compromisso hepático: Avaliou-se a administração de uma dose de 200 mg de bosutinib com alimentos numa coorte de 18 indivíduos com compromisso hepático (classes A, B e C de Child-Pugh) e 9 indivíduos saudáveis equivalentes. A C_{max} do bosutinib no plasma aumentou 2,4 vezes, 2 vezes e 1,5 vezes, respetivamente, nas classes A, B e C de Child-Pugh e a AUC do bosutinib no plasma aumentou 2,3 vezes, 2 vezes e 1,9 vezes, respetivamente. O $t_{1/2}$ do bosutinib aumentou nos doentes com compromisso hepático em comparação com os indivíduos saudáveis.

Idade, sexo e raça: Não foram realizados estudos formais para avaliar os efeitos destes fatores demográficos. As análises farmacocinéticas populacionais realizadas em doentes com leucemia Ph + ou com tumor sólido maligno indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes devido à idade, ao sexo, ao peso corporal nem à raça.

População pediátrica: Bosulif ainda não foi estudado em crianças com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O bosutinib foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e fototoxicidade.

Farmacologia de segurança

O bosutinib não teve efeitos sobre as funções respiratórias. Num estudo do sistema nervoso central (SNC), os ratos tratados com bosutinib apresentaram uma diminuição do tamanho das pupilas e uma alteração na marcha. Não foi estabelecido um nível sem efeitos observáveis (NOEL) para o tamanho das pupilas, mas o NOEL relativo à alteração na marcha ocorreu com exposições 8 vezes superiores às quais são submetidos os doentes com LMC que recebem a dose de 500 mg. A atividade *in vitro* do bosutinib em ensaios do hERG sugeriu um potencial para o prolongamento da repolarização cardíaca ventricular (intervalo QT). Num estudo oral do bosutinib realizado em cães, o bosutinib não produziu alterações na tensão arterial, arritmias ventriculares ou auriculares anormais nem prolongamento do intervalo PR, QRS ou QTc no eletrocardiograma (ECG) com exposições até 2 vezes (comparando a C_{max} e com base na fração não ligada nas respetivas espécies) a exposição clínica obtida com a dose de 500 mg. Observou-se um aumento retardado da frequência cardíaca. Num estudo intravenoso realizado em cães, foram observados aumentos transitórios na frequência cardíaca e diminuições na tensão arterial, bem como um prolongamento mínimo do intervalo QTc (<10 ms), com exposições variando entre 4,2 e 14,6 vezes a exposição clínica obtida com a dose de 500 mg. A relação entre os efeitos observados e o tratamento com o medicamento foi inconclusiva.

Toxicidade de dose repetida

Os estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratos com uma duração máxima de seis meses e em cães com uma duração máxima de nove meses revelaram que o sistema gastrointestinal é o principal órgão alvo da toxicidade do bosutinib. Os sinais clínicos de toxicidade incluíam alterações fecais e foram associados ao consumo diminuído de alimentos e à perda de peso corporal, o que provocou ocasionalmente a morte ou a eutanásia eletiva.

A nível histopatológico, observaram-se dilatação luminal, hiperplasia de células caliciformes, hemorragia, erosão e edema do tubo digestivo, bem como eritrocitose sinusal e hemorragia nos gânglios linfáticos mesentéricos. O fígado também foi identificado como órgão alvo nos ratos. As toxicidades foram caracterizadas por um aumento no peso dos fígados em correlação com hipertrofia hepatocelular que ocorreu na ausência de enzimas hepáticas elevadas ou sinais microscópicos de citotoxicidade hepatocelular, e tem uma relevância desconhecida para o ser humano. A comparação de exposição entre as espécies indica que a exposição que não provocou efeitos adversos nos estudos de toxicidade de 6 e 9 meses realizados em ratos e cães, respetivamente, foi semelhante ou ligeiramente superior à exposição no ser humano após várias doses de 500 mg.

Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em mamíferos *in vitro* e *in vivo*, com e sem ativação metabólica, não revelaram qualquer sinal de potencial mutagénico do bosutinib.

Toxicidade reprodutiva e toxicidade de desenvolvimento

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, a fertilidade diminuiu ligeiramente nos machos. As fêmeas foram observadas com reabsorções embrionárias aumentadas e com diminuições de implantações e de embriões viáveis. A dose na qual não foram observados efeitos reprodutivos adversos nos machos (30 mg/kg/dia) e nas fêmeas (3 mg/kg/dia) resultou em exposições iguais a 0,5 e 0,2 vezes, respetivamente, a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies).

A exposição fetal à radioatividade derivada do bosutinib durante a gravidez foi demonstrada num estudo de transferência placentária realizado em ratos fêmea Sprague-Dawley grávidas. O nível sem efeitos adversos observáveis para a toxicidade de desenvolvimento em ratos ocorreu com exposições iguais a 1,2 vezes a exposição humana obtida com a dose de 500 mg. Num estudo de toxicidade de desenvolvimento realizado em coelhos com a dosagem maternalmente tóxica, foram observadas anomalias fetais (esternebras fundidas e dois fetos tiveram várias observações viscerais) e uma ligeira

diminuição do peso corporal dos fetos. A exposição com a dose máxima testada em coelhos (10 mg/kg) que não provocou efeitos fetais adversos era igual a 0,7 vezes a exposição humana obtida com a dose de 500 mg (com base na AUC não ligada nas respectivas espécies).

No seguimento de uma única administração oral (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado [¹⁴C] a ratos fêmea Sprague-Dawley lactantes, a radioatividade foi rapidamente excretada no leite materno, apenas 0,5 h após a administração. A concentração de radioatividade no leite foi, no máximo, 8 vezes superior do que no plasma. Tal permitiu que concentrações de radioatividade mensuráveis aparecessem no plasma das crias.

Carcinogenicidade

O bosutinib não se revelou carcinogénico no estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado em ratos.

Fototoxicidade

O bosutinib demonstrou a capacidade de absorver luz na gama do UV-B e UV-A que é distribuída na pele e no trato uveal dos ratos pigmentados. No entanto, o bosutinib não demonstrou um potencial para a fototoxicidade da pele ou dos olhos em ratos pigmentados expostos ao bosutinib na presença de radiação UV com exposições ao bosutinib, pelo menos, 8 vezes superiores à exposição humana resultante da dose de 500 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468)
Poloxamero 188
Povidona (E1201)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister branco opaco de 3 camadas (PVC/ACLAR/PVC), selado com laminado perfurável, com 14 ou 15 comprimidos. Cada embalagem contém 28 ou 30 comprimidos (2 blisters por embalagem).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
D-79090 Freiburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).>

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança atualizado para este medicamento no prazo de 8 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado anualmente até à renovação.

Quando a apresentação de um RPS coincidir com a atualização de um PGR, ambos devem ser apresentados ao mesmo tempo.

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Realização de um estudo de eficácia e segurança, multicêntrico, aberto, de braço único, de bosutinib, em doentes com leucemia mieloide crónica com cromossoma Filadélfia positivo (LMC Ph+) previamente tratados com um ou mais inibidores de tirosina-quinase e para quem o imatinib, o nilotinib e o dasatinib não são considerados opções de tratamento adequadas.	Relatório Final do Estudo Clínico: 30-set-2018

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película
Bosutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de bosutinib (como monodrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película.
30 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/0/00/000/000 (30 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Bosulif 100 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bosulif 100 mg comprimidos revestidos por película
Bosutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película
Bosutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de bosutinib (como monodrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película.
30 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000	28 comprimidos revestidos por película
EU/0/00/000/000	30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Bosulif 500 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bosulif 500 mg comprimidos revestidos por película
Bosutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

BOSULIF 100 mg comprimidos revestidos por película **BOSULIF 500 mg comprimidos revestidos por película** bosutinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

O que contém este folheto:

1. O que é Bosulif e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Bosulif
3. Como tomar Bosulif
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Bosulif
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Bosulif e para que é utilizado

Bosulif contém a substância ativa bosutinib. É utilizado para tratar doentes adultos que têm um tipo de leucemia chamada Leucemia Mieloide Crónica (LMC) com cromossoma Filadélfia positivo (Ph positivo) e para os quais medicamentos tomados previamente não tiveram ou efeito ou não são adequados. A leucemia mieloide crónica com Ph positivo é um cancro do sangue que faz com que o organismo produza um número excessivo de determinado tipo de glóbulos brancos do sangue chamados granulócitos.

Caso tenha dúvidas sobre como funciona Bosulif ou sobre o motivo pelo qual este medicamento foi receitado para si, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Bosulif

Não tome Bosulif

- se tem alergia ao bosutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu médico lhe disse que tem uma lesão no seu fígado e que não está a funcionar normalmente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Bosulif:

- **se tem, ou teve, problemas de fígado.** Informe o seu médico se tiver antecedentes de problemas de fígado, incluindo hepatite (inflamação ou infeção do fígado) de qualquer tipo, ou antecedentes de qualquer um dos seguintes sinais e sintomas de problemas de fígado: comichão, pele ou olhos amarelos, urina escura e dor ou mal-estar da parte superior direita do estômago. O seu médico deve realizar análises de sangue para verificar a função do seu fígado antes de iniciar o tratamento com Bosulif e durante os primeiros três meses de tratamento com Bosulif, e conforme indicação clínica.

- **se tem diarreia e vômitos.** Informe o seu médico se desenvolver qualquer um dos seguintes sinais e sintomas: um aumento do número de fezes (número de vezes que defeca) por dia além do normal, um aumento de episódios de vômitos, sangue presente no vômitos, nas fezes (defecação) ou na urina, ou se tiver fezes negras (fezes cor de alcatrão). Deve perguntar ao seu médico se a utilização do seu tratamento para os vômitos pode resultar num risco aumentado de arritmias cardíacas. Em especial, deve consultar o seu médico se tencionar tomar um medicamento para o tratamento de náuseas e/ou vômitos que contenha domperidona. O tratamento de náuseas e vômitos através destes medicamentos em conjunto com o Bosulif pode resultar num maior risco de arritmias cardíacas perigosas.
- **se sofre de problemas hemorrágicos.** Informe o seu médico se desenvolver qualquer um dos seguintes sinais e sintomas, tais como sangramento anómalo ou nódoas negras sem ter uma lesão.
- **se tem uma infecção.** Informe o seu médico se desenvolver qualquer um dos seguintes sinais e sintomas, tais como febre, problemas com a urina como, por exemplo, ardor ao urinar, tosse recente ou uma dor de garganta recente.
- **se tem retenção de líquidos.** Informe o seu médico se desenvolver qualquer um dos seguintes sinais e sintomas de retenção de líquidos durante o tratamento com Bosulif, tais como inchaço dos tornozelos, pés ou pernas; dor no peito com dificuldade em respirar ou tosse (estes podem ser sinais de retenção de líquidos nos pulmões ou no tórax).
- **se tem problemas cardíacos.** Informe o seu médico se tiver problemas de coração como, por exemplo, arritmias ou um sinal elétrico anormal chamado “prolongamento do intervalo QT”. É sempre importante, especialmente se tiver diarreia frequente ou prolongada conforme descrito acima. Se desmaiar (perda de consciência) ou tiver uma frequência cardíaca irregular enquanto estiver a tomar Bosulif, informe o seu médico imediatamente, pois tal pode ser sinal de graves problemas cardíacos.
- **se tiver sido informado de que tem problemas de rins.** Informe o seu médico se estiver a urinar com mais frequência e a produzir maiores quantidades de urina com uma cor pálida ou se estiver a urinar com menos frequência e a produzir menores quantidades de urina com uma cor escura. Informe também o seu médico se estiver a perder peso ou tiver tido inchaço dos pés, tornozelos, pernas, mãos ou face.
- **se tem, ou teve, problemas de pâncreas.** Informe o seu médico se desenvolver dor ou mal-estar na zona da barriga.

Crianças e adolescentes

Bosulif não é recomendado para indivíduos com menos de 18 anos. Este medicamento não foi estudado em crianças nem em adolescentes.

Outros medicamentos e Bosulif

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita, vitaminas e medicamentos à base de plantas. Alguns medicamentos podem afetar os níveis de Bosulif no seu organismo. Deve informar o seu médico se estiver a tomar medicamentos que contenham as seguintes substâncias ativas:

As seguintes substâncias ativas podem aumentar o risco de efeitos secundários com Bosulif:

- cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e fluconazol, utilizados para tratar infeções fúngicas.
- troleandomicina, claritromicina, telitromicina, eritromicina, ciprofloxacina e antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas.
- nefazodona, utilizada para tratar a depressão.

- conivaptan, utilizado para aumentar os níveis de sódio de indivíduos com baixos níveis de sódio no sangue (hiponatremia).
- mibefradil, diltiazem e verapamil, utilizados para baixar a tensão arterial de indivíduos com tensão arterial alta.
- ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir e darunavir, utilizados para tratar o vírus da imunodeficiência humana (HIV)/SIDA.
- boceprevir e telaprevir, utilizados para tratar a hepatite C.
- aprepitant, utilizado para prevenir e controlar náuseas (sentir-se enjoado) e vômitos.
- dronedarona, utilizada para tratar um tipo de alteração do ritmo do coração.
- imatinib, utilizado para tratar um tipo de leucemia.
- tofisopam, utilizado para tratar a ansiedade.

As seguintes substâncias ativas podem reduzir a eficácia de Bosulif:

- rifampicina e rifabutina, utilizadas para tratar a tuberculose.
- fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, utilizados para tratar a epilepsia.
- bosentano, utilizado para baixar a tensão arterial de indivíduos com tensão arterial alta (hipertensão).
- nafcilina, um antibiótico utilizado para tratar infeções bacterianas.
- erva de São João (um produto à base de plantas obtido sem receita médica), utilizada para tratar a depressão.
- efavirenz e etravirina, utilizados para tratar infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)/SIDA.
- Modafinil, utilizado para tratar determinados tipos de perturbação do sono.

Deve evitar estes medicamentos durante o tratamento com Bosulif. Se estiver a tomar qualquer um deles, informe o seu médico. O seu médico pode alterar a dose destes medicamentos, alterar a dose de Bosulif ou indicar-lhe um medicamento diferente.

As seguintes substâncias ativas podem afetar o ritmo cardíaco:

- amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol, utilizados para tratar problemas de coração.
- cloroquina e halofantrina, utilizadas para tratar a malária.
- claritromicina, moxifloxacina, antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas.
- haloperidol, utilizado para tratar doenças psicóticas como a esquizofrenia.
- domperidona, utilizada para tratar náuseas e vômitos ou para estimular a produção de leite materno.
- metadona, utilizada para tratar a dor.

Deve tomar estes medicamentos com precaução durante o tratamento com Bosulif. Se estiver a tomar qualquer um deles, informe o seu médico.

Os medicamentos aqui indicados podem não ser os únicos a apresentar uma possível interação com Bosulif.

Bosulif com alimentos e bebidas

Não tome Bosulif com toranja nem com sumo de toranja, pois pode aumentar o risco de efeitos secundários.

Gravidez e amamentação

Se existir alguma possibilidade de ficar grávida, fale com o seu médico sobre métodos contraceptivos. Os vômitos ou a diarreia podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

Bosulif pode ser prejudicial na gestação do seu bebé, pelo que não deve ser utilizado a menos que seja considerado necessário durante a gravidez. Se está grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Bosulif.

Se está a amamentar, informe o seu médico. Não amamente o seu filho durante o tratamento com Bosulif porque pode ser-lhe prejudicial.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas, se tiver a visão turva ou se se sentir anormalmente cansado, não conduza veículos nem utilize máquinas enquanto estes efeitos secundários não desaparecerem.

3. Como tomar Bosulif

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Bosulif ser-lhe-á receitado apenas por um médico com experiência em medicamentos para tratar a leucemia.

Dose e método de administração

A dose inicial é de 500 mg uma vez por dia. O seu médico pode ajustar a dose com os comprimidos de 100 mg, consoante a sua condição médica, a sua resposta ao tratamento e/ou quaisquer efeitos secundários que possa experimentar. Tome o(s) comprimido(s) de manhã com alimentos. Engula o(s) comprimido(s) inteiro(s) com água.

Se tomar mais Bosulif do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos Bosulif ou uma dose superior à necessária, consulte imediatamente um médico. Se possível, mostre ao médico a embalagem ou este folheto. Pode precisar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Bosulif

Tome a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.

Não tome uma dose a dobrar para compensar os comprimidos que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Bosulif

Não pare de tomar Bosulif a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer. Se não for capaz de tomar o medicamento conforme receitado pelo seu médico ou se sentir que já não precisa dele, contacte imediatamente o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve contactar imediatamente o seu médico se sentir qualquer um destes efeitos secundários graves (ver também a secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Bosulif”):

Doenças do sangue. Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um destes sintomas: sangramento, febre ou se ficar facilmente com nódoas negras (pode ter uma doença do sangue ou do sistema linfático).

Doenças do fígado. Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um destes sintomas: comichão, pele ou olhos amarelos, urina escura e dor ou mal-estar da parte superior direita do estômago, ou febre.

Doenças do estômago/intestinos. Informe o seu médico se desenvolver dor de estômago, azia, diarreia, prisão de ventre, náuseas e vômitos.

Problemas de coração. Informe o seu médico se tiver problemas de coração como, por exemplo, um sinal elétrico anormal chamado “prolongamento do intervalo QT”, ou se desmaiar (perda de consciência) ou tiver uma frequência cardíaca irregular enquanto estiver a tomar Bosulif.

Podem existir outros efeitos secundários com Bosulif, tais como:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- redução do número de plaquetas, glóbulos vermelhos e/ou neutrófilos (tipo de glóbulos brancos).
- contagem de glóbulos brancos baixa (leucopenia).
- diarreia, vômitos, dor de estômago, náuseas.
- febre, inchaço das mãos, dos pés ou da face, fadiga, fraqueza.
- infecção das vias respiratórias.
- alterações na análise de sangue que determinam se Bosulif está a afetar o seu fígado.
- diminuição do apetite.
- dor nas articulações.
- dor de cabeça.
- erupção cutânea, que pode ser acompanhada de comichão e/ou generalizada.
- tosse.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- febre associada à baixa contagem dos glóbulos brancos (neutropenia febril).
- irritação do estômago (gastrite).
- dor no peito, dor.
- danos tóxicos no fígado, função do fígado anormal, incluindo doenças do fígado.
- reação alérgica.
- infecção pulmonar (pneumonia), gripe, bronquite, nasofaringite.
- alterações nas análises de sangue que determinam se Bosulif está a afetar os seus rins e/ou pâncreas.
- defeito do ritmo cardíaco que predispõe para o desmaio, tonturas e palpitações.
- alto nível de potássio no sangue, baixo nível de fósforo no sangue, perda excessiva de líquidos do organismo (desidratação).
- dor nas costas (dorsalgia), dor muscular.
- sensação de instabilidade (tonturas), alteração do paladar (disgeusia).
- insuficiência dos rins.
- líquido nos pulmões (derrame pleural).
- dificuldade em respirar.
- comichão, urticária, acne.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- inflamação aguda do pâncreas (pancreatite aguda).
- danos no fígado.
- reação alérgica com perigo de vida (choque anafilático).
- insuficiência dos rins aguda, compromisso dos rins.
- acumulação anormal de líquido nos pulmões (edema pulmonar agudo).
- insuficiência respiratória.
- tensão arterial anormalmente alta nas artérias dos pulmões (hipertensão pulmonar).
- anomalia da pele grave (eritema multiforme) devida a uma reação alérgica, erupção exfoliativa (descamativa), erupção cutânea.

- uma descida acentuada do número de granulócitos (um tipo de glóbulos brancos).
- zumbido nos ouvidos (acufenos).
- hemorragia no estômago ou nos intestinos.
- inflamação do revestimento em forma de saco do coração (pericardite).

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

5. Como conservar Bosulif

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.
- Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bosulif

- a substância ativa é o bosutinib. Os comprimidos revestidos por película Bosulif existem em dosagens diferentes.
Bosulif 100 mg: cada comprimido revestido por película contém 100 mg de bosutinib (como monodrato).
Bosulif 500 mg: cada comprimido revestido por película contém 500 mg de bosutinib (como monodrato).
- os outros componentes são: celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica (E468), poloxamero 188, povidona (E1201) e estearato de magnésio (E470b). O revestimento por película dos comprimidos contém álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172, para os comprimidos de 100 mg) ou óxido de ferro vermelho (E172, para os comprimidos de 500 mg).

Qual o aspeto de Bosulif e conteúdo da embalagem

Bosulif 100 mg são comprimidos revestidos por película, amarelos, ovais, biconvexos, com “Pfizer” gravado num dos lados e “100” no outro lado.

Bosulif 500 mg são comprimidos revestidos por película, vermelhos, ovais, biconvexos, com “Pfizer” gravado num dos lados e “500” no outro lado.

Bosulif está disponível em blisters que contêm 14 ou 15 comprimidos. Cada embalagem contém 28 ou 30 comprimidos (2 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
Freiburg
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.