

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bosulif 100 mg comprimate filmate

Bosulif 400 mg comprimate filmate

Bosulif 500 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bosulif 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 100 mg.

Bosulif 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 400 mg.

Bosulif 500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Bosulif 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lățime: 5,6 mm; lungime: 10,7 mm), biconvex, de culoare galbenă, marcat cu “Pfizer” pe o față și cu “100” pe cealaltă față.

Bosulif 400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lățime: 8,8 mm; lungime: 16,9 mm), biconvex, de culoare portocalie, marcat cu “Pfizer” pe o față și cu “400” pe cealaltă față.

Bosulif 500 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lățime: 9,5 mm; lungime: 18,3 mm), biconvex, de culoare roșie, marcat cu “Pfizer” pe o față și cu “500” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bosulif este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+) în fază cronică (FC) nou diagnosticată.
- LMC Ph+ în FC, fază accelerată (FA) sau fază blastică (FB), tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază [ITK] și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu LMC.

### Doze

#### LMC Ph+ în FC nou diagnosticată

Doza recomandată este de 400 mg bosutinib, o dată pe zi.

#### LMC Ph+ în FC, FA sau FB cu rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior

Doza recomandată este de 500 mg bosutinib, o dată pe zi.

În studiile clinice pentru ambele indicații, tratamentul cu bosutinib a fost continuat până la progresia bolii sau până la intoleranța la tratament.

#### Ajustări ale dozei

În studiul clinic de fază 1/2 la pacienți cu LMC care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior, a fost permisă creșterea dozei de la 500 mg la 600 mg o dată pe zi, administrată cu alimente, la pacienții care nu au prezentat un răspuns hematologic complet (RHC) la 8 săptămâni sau răspuns citogenetic complet (RCyC) la 12 săptămâni și nu au avut evenimente adverse de grad 3 sau mai mare posibil legate de medicamentul de investigat. Pe de altă parte, în studiul de fază 3 la pacienți cu LMC în FC nou diagnosticată tratați cu bosutinib 400 mg, a fost permisă creșterea dozei cu 100 mg până la o doză maximă de 600 mg o dată pe zi, administrată cu alimente, dacă pacientul nu a demonstrat transcripturi ale genelor regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson (BCR-ABL)  $\leq 10\%$  în luna 3, nu au avut reacții adverse de gradul 3 sau 4 în momentul creșterii dozei, și toate toxicitățile non-hematologice de gradul 2 s-au rezolvat până cel puțin la gradul 1.

În studiul clinic de fază 1/2 la pacienți cu LMC care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior, care au început tratamentul cu  $\leq 500$  mg, 93 pacienți (93/558; 16,7%) au avut creșteri ale dozei până la 600 mg zilnic.

În studiul de fază 3 la pacienți cu LMC în FC nou diagnosticată care au început tratamentul cu bosutinib cu 400 mg, în total 58 pacienți (21,6%) au avut creșteri ale dozei până la 500 mg. În plus, 10,4% din pacienții din grupul de tratament cu bosutinib au avut în continuare creșteri ale dozei până la 600 mg.

Nu s-au efectuat studii cu doze mai mari de 600 mg/zi și, prin urmare, aceste doze nu trebuie administrate.

#### Ajustări ale dozei în cazul apariției reacțiilor adverse

##### *Reacții adverse non-hematologice*

În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu o doză redusă cu 100 mg, administrată o dată pe zi, după dispariția toxicității. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare creșterea la doza anterioară reducerii dozei, administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.4). Au fost utilizate la pacienți doze mai mici de 300 mg/zi; cu toate acestea, eficacitatea nu a fost stabilită.

Concentrații plasmatică crescute ale transaminazelor hepatice: dacă apar creșteri ale concentrației plasmatică a transaminazelor hepatice  $> 5$  x limita superioară a valorilor normale a laboratorului (LSVN), tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt, până când concentrațiile plasmatică revin la valori  $\leq 2,5$  x LSVN și, ulterior, poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi. În cazul în care revenirea la aceste concentrații plasmatică necesită mai mult de 4 săptămâni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bosutinib. În cazul în care apar creșteri ale concentrației plasmatică a

transaminazelor hepatice  $\geq 3$  x LSVN concomitent cu creșteri ale concentrației plasmatice a bilirubinei  $> 2$  x LSVN și concentrația plasmatică a fosfatazei alcaline  $< 2$  x LSVN, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Diaree: în cazul diareei de gradul 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE), tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, după revenirea la grad  $\leq 1$  (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții adverse hematologice*

Reduceri ale dozei sunt recomandate pentru neutropenie și trombocitopenie severă sau persistentă, conform recomandărilor din Tabelul 1:

**Tabelul 1 – Ajustări ale dozei pentru neutropenie și trombocitopenie**

NAN <sup>a</sup> $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$	Se întrerupe tratamentul cu bosutinib până când NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ și numărul trombocitelor $\geq 50 \times 10^9/l$ .  Se reia tratamentul cu aceeași doză de bosutinib, dacă recuperarea are loc în decurs de 2 săptămâni. Dacă valorile parametrilor hemogramei rămân scăzute pentru $> 2$ săptămâni, după recuperare se reduce doza cu 100 mg și se reia tratamentul.  În cazul în care citopenia reapare, după recuperare se reia tratamentul și se reduce doza suplimentar cu 100 mg.  Dozele mai mici de 300 mg/zi au fost utilizate; cu toate acestea, eficacitatea nu a fost stabilită.
---	--

<sup>a</sup>NAN = număr absolut de neutrofile

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici: ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară o recomandare specifică privind doza la vârstnici. Deoarece la vârstnici există informații limitate trebuie manifestată precauție la acești pacienți.

##### *Insuficiență renală*

Pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei  $> 1,5$  x LSVN au fost excluși din studiile clinice privind LMC. În timpul studiilor a fost observată o creștere a expunerii (aria de sub curbă [ASC]) la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă.

##### *LMC Ph+ în FC nou diagnosticată*

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei [ $CL_{Cr}$ ] între 30 și 50 ml/min, calculat pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic administrată cu alimente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, calculat pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 200 mg zilnic, administrată cu alimente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi, administrată cu alimente, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau la 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență renală severă, poate fi luată în considerare în cazul pacienților care nu au prezentat reacții adverse severe sau de intensitate moderată, persistente și dacă nu au obținut un răspuns hematologic, citogenetic sau molecular adecvat.

##### *LMC Ph+ în FC, FA sau FB cu rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior*

La pacienții cu insuficiență renală moderată ( $CL_{Cr}$  între 30 și 50 ml/min, calculat pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea  $CL_{Cr}$  <30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Creșterea dozei la 500 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau la 400 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență renală severă, poate fi luată în considerare în cazul pacienților care nu au prezentat reacții adverse severe sau de intensitate moderată, persistente, și dacă nu au obținut un răspuns hematologic, citogenetic sau molecular adecvat.

#### *Tulburări cardiace*

Pacienții cu afecțiuni cardiace necontrolate terapeutic sau semnificative din punct de vedere clinic (de exemplu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă sau angină instabilă) au fost excluși din studiile clinice. Trebuie manifestată precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburare gastro-intestinală recentă sau în curs de desfășurare, semnificativă din punct de vedere clinic*

Pacienții cu tulburări gastro-intestinale recente sau în curs de desfășurare, semnificative din punct de vedere clinic (de exemplu vărsături severe și/sau diaree) au fost excluși din studiile clinice. Trebuie manifestată precauție la pacienții cu tulburări gastro-intestinale recente sau în curs de desfășurare, semnificative din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți:*

Siguranța și eficacitatea bosutinib la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Bosulif trebuie administrat oral, o dată pe zi, cu alimente (vezi pct. 5.2). Dacă o doză este omisă cu mai mult de 12 ore, nu trebuie să i se administreze pacientului o doză suplimentară. În ziua următoare pacientul trebuie să utilizeze doza uzuală prescrisă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.1 și 5.2).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Anomalii ale funcției hepatice

Tratamentul cu bosutinib se asociază cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST]).

Creșterile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor au apărut, în general, devreme în cursul tratamentului (dintre pacienții care au prezentat creșteri de orice grad ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, la > 80% primul eveniment de acest tip a survenit în primele 3 luni). Pacienților cărora li se administrează bosutinib trebuie să li se efectueze teste ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului și lunar, în primele 3 luni de tratament și ori de câte ori este indicat clinic.

La pacienții cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor trebuie întreruptă temporar administrarea bosutinib (luând în considerare scăderea dozei după recuperarea până la gradul I sau revenirea la valoarea inițială) și/sau oprită administrarea bosutinib. Creșterile transaminazelor, în special în contextul creșterilor concomitente ale bilirubinei pot fi un prim indiciu al afectării hepatice indusă de medicament, iar acești pacienți trebuie tratați adecvat (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Diaree și vărsături

Tratamentul cu bosutinib se asociază cu diaree și vărsături; prin urmare, pacienții cu tulburare gastro-intestinală semnificativă clinic, recentă sau în curs de desfășurare trebuie să utilizeze acest medicament cu precauție și numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu – risc, deoarece pacienții respectivi au fost excluși din studiile clinice. Pacienții cu diaree și vărsături trebuie tratați utilizând tratamentul standard, incluzând un medicament antidiareic sau antiemetic și/sau reechilibrare hidrică. În plus, diareea și vărsăturile pot fi gestionate, de asemenea, prin întreruperea temporară a administrării bosutinib, scăderea dozei și/sau întreruperea administrării bosutinib (vezi pct. 4.2 și 4.8). Medicamentul antiemetic domperidonă are potențialul de a favoriza prelungirea intervalului QT (QTc) și de a induce “torsada vârfurilor” - aritmie; prin urmare, administrarea asociată cu domperidonă trebuie evitată. El trebuie utilizat numai dacă alte medicamente nu sunt eficiente. În aceste situații, evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc este obligatorie, iar pacienții trebuie monitorizați pentru apariția prelungirii intervalului QTc.

### Mielosupresie

Tratamentul cu bosutinib se asociază cu mielosupresie, definită ca anemie, neutropenie și trombocitopenie. Hemograma completă trebuie efectuată săptămânal în prima lună și apoi lunar, sau ori de câte ori starea clinică o impune. Mielosupresia trebuie/ poate fi gestionată prin întreruperea temporară a administrării bosutinib, scăderea dozei și/sau întreruperea administrării bosutinib (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Retenție de lichide

Tratamentul cu bosutinib poate fi asociat cu retenție de lichide, incluzând efuziune pericardică, efuziune pleurală, edem pulmonar și/sau edem periferic. Pacienții trebuie monitorizați și tratați conform standardului terapeutic. În plus, retenția de lichide poate fi gestionată, de asemenea, prin întreruperea temporară a administrării bosutinib, scăderea dozei și/sau întreruperea administrării bosutinib (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Concentrația plasmatică a lipazei

Au fost observate creșteri ale concentrației plasmatice a lipazei. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită. În cazul în care concentrațiile plasmatice crescute ale lipazei sunt însoțite de simptome abdominale, administrarea bosutinib trebuie întreruptă și vor fi luate în considerare măsuri adecvate de diagnostic, pentru a exclude pancreatita (vezi pct. 4.2).

### Infecții

Administrarea bosutinib poate predispuce pacienții la infecții bacteriene, fungice, virale sau cu protozoare.

### Potențialul proaritmie

S-a observat prelungirea intervalului QTc neînsoțită de aritmii, conform interpretării automate a dispozitivului de înregistrare. Bosutinib trebuie administrat cu prudență la pacienții care au antecedente de sau predispoziție la prelungirea intervalului QTc, la cei cu afecțiuni cardiace necontrolate terapeutic sau semnificative din punct de vedere clinic, incluzând infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă sau bradicardie semnificativă din punct de vedere clinic sau care utilizează medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc (de exemplu medicamente antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QTc [pct. 4.5]). Prezența hipopotasemiei și hipomagnezemiei poate favoriza suplimentar acest efect.

Se recomandă monitorizarea pentru depistarea efectului asupra intervalului QTc și efectuarea unei electrocardiografe (ECG) în momentul inițial, înainte de începerea tratamentului cu bosutinib și ori de câte ori este indicat clinic. Hipopotasemia sau hipomagnezemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie să fie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

### Insuficiență renală

La pacienții cu LMC, tratamentul cu bosutinib poate duce la un declin clinic semnificativ al funcției renale. La pacienții tratați cu bosutinib în studiile clinice s-a observat scăderea în timp a ratei de filtrare glomerulară estimate (RFGe). La pacienții cu LMC în FC nou diagnosticată tratați cu 400 mg, scăderea mediană a RFGe, comparativ cu valorile inițiale, a fost de 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 1 an și 14,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 5 ani pentru pacienții în tratament. Pacienții cu LMC netratați anterior, tratați cu 500 mg, au prezentat o scădere mediană a RFGe de 9,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 1 an, 11,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 5 ani și 16,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 10 ani pentru pacienții în tratament. Pacienții cu LMC tratată anterior și aflată în stadiu avansat, tratați cu 500 mg au prezentat o scădere mediană a RFGe de 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 1 an, 12,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 5 ani și de 15,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la 10 ani pentru pacienții în tratament. Este important ca funcția renală să fie evaluată anterior inițierii tratamentului și să fie monitorizată atent pe parcursul tratamentului cu bosutinib, cu o atenție particulară acordată acelor pacienți cu funcție renală compromisă preexistentă sau acelor pacienți care prezintă factori de risc pentru tulburări renale, inclusiv acelor care utilizează concomitent medicamente cu potențial de nefrotoxicitate, cum sunt diureticele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniștii receptorilor angiotensinei și medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Într-un studiu privind insuficiența renală, expunerile la bosutinib au fost crescute la subiecții cu funcție renală moderat sau sever afectată. Reducerea dozei este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei > 1,5 x LSVN au fost excluși din studiile privind LMC. Pe baza analizei populaționale de farmacocinetică, în timpul studiilor clinice s-a observat la începutul tratamentului o creștere a expunerii (ASC) la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Datele clinice sunt foarte limitate (n = 3) în cazul pacienților cu LMC, cu insuficiență renală moderată, cărora li se administrează o doză crescută de 600 mg bosutinib.

#### Rasa asiatică

Analizele de farmacocinetică populațională au demonstrat că asiaticii au avut un clearance mai scăzut, având ca rezultat o creștere a expunerii. De aceea, acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a depista reacțiile adverse, în special în cazul creșterii dozei.

#### Reacții cutanate severe

Bosutinib poate induce reacții cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Administrarea bosutinib trebuie întreruptă permanent în cazul pacienților care prezintă o reacție cutanată severă în timpul tratamentului.

#### Sindrom de liză tumorală

Având în vedere posibilă apariție a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corecția deshidratării semnificative din punct de vedere clinic și tratarea concentrațiilor mari de acid uric, înainte de a se administra bosutinib (vezi pct. 4.8).

#### Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (VHB) la pacienții purtători cronici ai acestui virus după ce li s-au administrat ITK BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu bosutinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea VHB înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă pentru VHB (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu bosutinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

### Fotosensibilitate

Expunerea la lumina directă a soarelui sau radiații ultraviolete (UV) trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fotosensibilității asociate cu tratamentul cu bosutinib. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri cum sunt îmbrăcăminte de protecție și protecție solară cu factor de protecție solară ridicat (SPF).

### Inhibitori ai izoenzimei citocromului P-450 (CYP)3A

Utilizarea concomitentă a bosutinib cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A trebuie evitată, deoarece va apărea o creștere a concentrației plasmatice a bosutinib (vezi pct. 4.5).

Dacă este posibil, în cazul administrării concomitente se recomandă selectarea unui medicament alternativ, fără efect inhibitor sau cu efect inhibitor minim asupra izoenzimei CYP3A.

Dacă un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat în timpul tratamentului cu bosutinib, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bosutinib sau o scădere a dozei de bosutinib.

### Inductori ai izoenzimei CYP3A

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a bosutinib cu inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A, deoarece va apărea o scădere a concentrației plasmatice a bosutinib (vezi pct. 4.5).

### Efectul alimentelor

Trebuie evitate produsele din grepfrut, inclusiv suc de grepfrut și alte alimente cunoscute că inhibă izoenzima CYP3A (vezi pct. 4.5).

### Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 100 mg, 400 mg sau 500 mg. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu trebuie informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra bosutinib

#### *Inhibitori ai izoenzimei CYP3A*

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a bosutinib cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (printre altele, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, produse din grepfrut, inclusiv suc de grepfrut) sau inhibitori moderați ai izoenzimei CYP3A (printre altele, fluconazol, ciprofloxacina, eritromicină, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib), deoarece va apărea o creștere a concentrației plasmatice a bosutinib.

Trebuie manifestată precauție dacă inhibitori slabi ai izoenzimei CYP3A sunt utilizați concomitent cu bosutinib. Dacă este posibil se recomandă alegerea unui medicament alternativ administrat concomitent, fără efect inhibitor sau cu potențial inhibitor minim asupra izoenzimei CYP3A.

Dacă în timpul tratamentului cu bosutinib trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A, trebuie luată în considerare o întrerupere a tratamentului cu bosutinib sau o scădere a dozei de bosutinib.

Într-un studiu care a inclus 24 de subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 5 doze zilnice de 400 mg ketoconazol (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A), concomitent cu o doză unică de 100 mg bosutinib, în condiții de repaus alimentar, ketoconazolul a crescut  $C_{max}$  plasmatică a bosutinib de 5,2 ori și valoarea ASC plasmatică a bosutinib de 8,6 ori, comparativ cu bosutinib administrat în monoterapie.



Într-un studiu care a inclus 20 de subiecți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 125 mg aprepitant (un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A), concomitent cu o doză unică de 500 mg bosutinib, în condiții de consum alimentar, aprepitantul a crescut  $C_{max}$  plasmatică a bosutinib de 1,5 ori și valoarea ASC plasmatică a bosutinib de 2,0 ori, comparativ cu bosutinib administrat în monoterapie.

#### *Inductori ai izoenzimei CYP3A*

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a bosutinib cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A (printre altele, carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare) sau inductori moderați ai izoenzimei CYP3A (printre altele, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină), deoarece va apărea o scădere a concentrației plasmatice a bosutinib.

Ținând cont de scăderea importantă a expunerii la bosutinib care a apărut în condițiile administrării concomitente a bosutinib cu rifampicină, creșterea dozei de bosutinib atunci când se administrează concomitent cu inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A este puțin probabil să compenseze suficient scăderea expunerii.

Este necesară precauție dacă inhibitorii slabi ai izoenzimei CYP3A sunt utilizați concomitent cu bosutinib. După administrarea unei doze unice de bosutinib concomitent cu 6 doze zilnice de 600 mg rifampicină, la 24 de voluntari sănătoși, după ingestia de alimente, expunerea la bosutinib ( $C_{max}$  și ASC plasmatică) a scăzut la 14% și, respectiv, 6% din valorile atinse atunci când bosutinib 500 mg a fost administrat în monoterapie.

#### *Inhibitori ai pompei de protoni (IPP)*

Trebuie manifestată precauție în cazul administrării concomitente a bosutinib cu IPP. Antiacidele cu durată scurtă de acțiune trebuie luate în considerare ca alternativă la IPP, iar timpii de administrare a bosutinib și a antiacidelor trebuie să fie diferiți (adică bosutinib se administrează dimineața, iar antiacidele seara), ori de câte ori este posibil. *In vitro*, bosutinib demonstrează hidrosolubilitate dependentă de pH. Într-un studiu efectuat la 24 de voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar, administrarea orală a unei doze unice de bosutinib (400 mg) concomitent cu doze multiple, administrate oral de lansoprazol (60 mg) a scăzut  $C_{max}$  și ASC ale bosutinib la 54% și, respectiv, 74% din valorile atinse atunci când bosutinib (400 mg) a fost administrat în monoterapie.

#### Efectele bosutinib asupra altor medicamente

Într-un studiu care a inclus 27 de subiecți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 500 mg bosutinib concomitent cu o doză unică de 150 mg dabigatran etexilat mesilat (un substrat al glicoproteinei P [gp-P]), în condiții de consum alimentar, bosutinib nu a crescut  $C_{max}$  plasmatică sau ASC plasmatică a dabigatranului, comparativ cu dabigatran etexilat mesilat administrat în monoterapie. Rezultatele studiului indică faptul că bosutinib nu prezintă efecte inhibitorii ale gp-P relevante din punct de vedere clinic.

Un studiu *in vitro* indică faptul că interacțiunile medicamentoase sunt puțin probabile să apară la doze terapeutice, ca rezultat al inducerii de către bosutinib a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4.

Studiile *in vitro* indică faptul că interacțiunile medicamentoase sunt puțin probabile să apară la doze terapeutice ca rezultat al inhibării de către bosutinib a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4/5.

Studiile *in vitro* indică faptul că bosutinib are un potențial scăzut de a inhiba proteina rezistenței în cancerul mamar (BCRP, la nivel sistemic), polipeptidul transportor al anionilor organici (PTAO)1B1, PTAO 1B3, transportorul anionilor organici (TAO)1, TAO3, transportorul cationilor organici (TCO)2 la concentrații relevante clinic, dar poate avea potențial de a inhiba BCRP la nivelul tractului gastrointestinal și TCO1.

#### *Medicamentele antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT*

Bosutinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv la pacienții care utilizează medicamente antiaritmice cum sunt amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol sau alte medicamente care pot cauza prelungirea intervalului QT, cum sunt clorochină, halofantrină, claritromicină, domperidonă, haloperidol, metadonă și moxifloxacină (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu bosutinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu bosutinib. În plus, pacienta trebuie informată că vărsăturile sau diareea pot reduce eficacitatea contraceptivelor orale, prin împiedicarea absorbției complete.

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea bosutinib la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Bosutinib nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Dacă bosutinib se utilizează în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul administrării bosutinib, ea trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bosutinib și metaboliții săi se excretă în laptele uman. Un studiu efectuat cu bosutinib marcat radioactiv [<sup>14</sup>C] la șobolani a demonstrat excreția radioactivității derivate din bosutinib în laptele matern (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc potențial pentru sugarul alăptat. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu bosutinib.

##### Fertilitatea

Pe baza dovezilor non-clinice, bosutinib are potențial de afectare a funcției de reproducere și a fertilității la om (vezi pct. 5.3). Bărbații tratați cu bosutinib sunt sfătuiți să ceară consiliere privind conservarea spermei înainte de tratament din cauza posibilității scăderii fertilității în urma tratamentului cu bosutinib.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Bosutinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă un pacient căruia i se administrează bosutinib prezintă amețeli, fatigabilitate, tulburări de vedere sau alte reacții adverse cu un potențial impact asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță, pacientul trebuie să nu efectueze aceste activități cât timp persistă reacțiile adverse.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În total la 1372 pacienți cu leucemie s-a administrat cel puțin 1 doză de bosutinib în monoterapie. Durata mediană a tratamentului a fost de 23,9 luni (interval: 0,03 – 155,3 luni). Acești pacienți au fost fie nou diagnosticați, cu LMC în FC, fie rezistenți sau intoleranți la tratamentul anterior, cu LMC în fază cronică, accelerată sau în fază blastică sau cu leucemie limfoblastică acută Ph+ (LLA). Dintre acești pacienți, 268 (doza inițială 400 mg) și 248 (doza inițială 500 mg) sunt din cele 2 studii de fază 3 la pacienți cu LCM netratați anterior, 60 (doza inițială 400 mg) sunt din studiul de fază 2 la pacienți cu LMC netratați anterior, 570 și 63 (faza 2: doza inițială 500 mg) sunt din 2 studii de fază 1/2 la pacienți cu leucemie Ph+ tratați anterior și 163 (doza inițială 500 mg) sunt dintr-un studiu de fază 4 la pacienți cu LMC tratați anterior. Durata mediană a tratamentului a fost de 55,1 luni (interval: 0,3 – 60,1 luni), 61,6 luni (0,03 – 130,7 luni), 15,3 luni (interval: 0,3 – 21,9), 11,1 luni (interval: 0,03 –

155,3 luni), 30,2 luni (interval: 0,3 – 85,6 luni) și respectiv 23,7 luni (interval: 0,2 – 42,2 luni). Analiza de siguranță a inclus date dintr-un studiu de extensie aflat în desfășurare.

A fost raportată cel puțin 1 reacție adversă de orice grad de toxicitate la 1358 (99,0%) pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la  $\geq 20\%$  dintre pacienți au fost diaree (80,2%), greață (41,2%), trombocitopenie (34,3%), vărsături (33,6%), erupții cutanate tranzitorii (29,3%), creștere a ALT (27,7%), anemie (26,8%), pirexie (23,2%), creștere a AST (22,3%), dureri abdominale (21,8%), fatigabilitate (20,4%) și cefalee (20,1%). A fost raportată cel puțin 1 reacție adversă de grad 3 sau grad 4 la 1058 (77,1%) pacienți. Reacțiile adverse de grad 3 sau grad 4 raportate la  $\geq 5\%$  pacienți au fost trombocitopenie (19,7%), creștere a ALT (14,4%), neutropenie (10,6%), diaree (10,5%), anemie (10,3%), creștere a lipazei (9,6%) și creștere a AST (6,7%).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienții din studiile clinice efectuate cu bosutinib (Tabelul 2). Acestea reprezintă o evaluare a datelor referitoare la reacțiile adverse colectate de la 1372 pacienți fie cu LMC în FC, nou diagnosticați sau cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică rezistenți sau intoleranți la tratamentul anterior, sau cu LLA Ph+, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de bosutinib în monoterapie. Aceste reacții adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2 - Reacțiile adverse pentru bosutinib**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecție a tractului respirator inferior, infecție virală a tractului respirator, infecție a tractului respirator superior, infecție virală a tractului respirator superior), Rinofaringită
Frecvente	Pneumonie (inclusiv pneumonie atipică), Gripă, Bronșită
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală**
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte frecvente	Trombocitopenie (inclusiv scăderea numărului de trombocite), Neutropenie (inclusiv scăderea numărului de neutrofile), Anemie (inclusiv scăderea hemoglobinei)
Frecvente	Leucopenie (inclusiv scăderea numărului de leucocite)
Mai puțin frecvente	Neutropenie febrilă, Granulocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Mai puțin frecvente	Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut
Frecvente	Deshidratare, Hiperpotasemie (inclusiv creștere a potasemiei), Hipofosfatemie (inclusiv scădere a fosfatemiei)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee, Amețeli
Frecvente	Disgeuzie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	Tinitus

<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvente	Efuziune pericardică, Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (inclusiv sindrom QT prelungit)
Mai puțin frecvente	Pericardită
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hipertensiune arterială (inclusiv Tensiune arterială crescută, Tensiune arterială sistolică crescută, Hipertensiune esențială, Criză hipertensivă)
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	Efuziune pleurală, Dispnee, Tuse
Frecvente	Hipertensiune pulmonară (inclusiv Hipertensiune pulmonară arterială, Presiune arterială pulmonară crescută)
Mai puțin frecvente	Insuficiență respiratorie, Edem pulmonar acut (inclusiv Edem pulmonar)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Diaree, Vărsături, Greață, Dureri abdominale (inclusiv Disconfort abdominal, Dureri în abdomenul inferior, Dureri în abdomenul superior, Sensibilitate abdominală, Dureri gastro-intestinale)
Frecvente	Gastrită, Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv Hemoragie anală, Hemoragie gastrică, Hemoragie intestinală, Hemoragie gastro-intestinală inferioară, Hemoragie rectală, Hemoragie gastrointestinală superioară), Pancreatită (inclusiv Pancreatită acută)
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Foarte frecvente	Creștere a alanin aminotransferazei, Creștere a aspartat aminotransferazei
Frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv Hepatită, Hepatită toxică, Afecțiune a ficatului), Funcție hepatică anormală (inclusiv Enzime hepatice crescute, Rezultate anormale ale testelor pentru funcția hepatică, Rezultate crescute ale testelor pentru funcția hepatică, Transaminaze crescute), Creștere a concentrației plasmatică a bilirubinei (inclusiv hiperbilirubinemie), Creștere a gama-glutamilttransferazei
Mai puțin frecvente	Afecțiune hepatică (inclusiv Afecțiune hepatică indusă de medicament, Afecțiune hepatocelulară)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv Erupții cutanate generalizate, Erupții cutanate maculare, Erupții cutanate maculo-papulare, Erupții cutanate papulare, Erupții cutanate pruriginoase), Prurit
Frecvente	Urticarie, Acnee, Reacție de fotosensibilitate
Mai puțin frecvente	Eritem polimorf, Erupții cutanate exfoliative, Erupții cutanate la medicament
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson **, Necroliză epidermică toxică **
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente	Artralgie, Dureri de spate
Frecvente	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Leziune renală acută, Insuficiență renală, Disfuncție renală
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Pirexie, Astenie, Edem (inclusiv Edem facial, Edem localizat, Edem periferic), Fatigabilitate (inclusiv stare generală de rău)
Frecvente	Dureri toracice (inclusiv Disconfort toracic), Durere

<b>Investigații diagnostice</b>	
Foarte frecvente	Creștere a lipazei (inclusiv Hiperlipazemie)
Frecvente	Creștere a concentrației plasmatică a creatininei, Creștere a concentrației plasmatică a amilazei (inclusiv Hiperamilazemie), Creștere a concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei

\*\* Reacție adversă identificată ulterior punerii pe piață.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierile prezentate mai jos se bazează pe populația de evaluare a siguranței alcătuită din 1372 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de bosutinib, fie pentru LMC în FC nou diagnosticată sau pentru LMC în FC, FA sau FB care au prezentat rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior, sau pentru LLA Ph+.

#### *Tulburări hematologice și limfatic*

Dintre cei 368 (27%) pacienți cu raportări de reacții adverse de anemie, 6 pacienți au întrerupt administrarea bosutinib din cauza anemiei. La acești pacienți, toxicitatea maximă de gradul 1 sau 2 a apărut la 227 (62%) pacienți, de gradul 3 la 112 (30%) pacienți, iar de gradul 4 la 29 (8%) pacienți. La acești pacienți, intervalul median de timp până la primul eveniment a fost de 29 zile (interval: 1 - 3856 zile), iar durata mediană per eveniment a fost de 21 zile (interval: 1 - 3682 zile).

Dintre cei 210 (15%) pacienți cu raportări de reacții adverse de neutropenie, 19 pacienți au întrerupt administrarea bosutinib din cauza neutropeniei. Reacțiile adverse având maxim gradul 1 sau 2 au apărut la 64 (30%) pacienți. Neutropenia cu toxicitate maximă de gradul 3 a apărut la 97 (46%) pacienți, iar de gradul 4 la 49 (23%) pacienți. Intervalul median de timp până la primul eveniment a fost de 56 zile (interval: -1 - 1769 zile), iar durata mediană per eveniment a fost de 15 zile (interval: 1 - 913 zile).

Dintre cei 471 (34%) pacienți cu raportări de reacții adverse de trombocitopenie, 42 pacienți au întrerupt tratamentul cu bosutinib din cauza trombocitopeniei. Evenimentele cu toxicitate maximă de gradul 1 sau 2 au apărut la 201 (43%) pacienți. Trombocitopenia cu toxicitatea maximă de gradul 3 a apărut la 172 (37%) pacienți, iar de gradul 4 la 98 (21%) pacienți. La pacienții cu reacții adverse de trombocitopenie, intervalul median de timp până la primul eveniment a fost de 28 zile (interval: 1 - 1688 zile), iar durata mediană per eveniment a fost de 15 zile (interval: 1 - 2009 zile).

#### *Tulburări hepatobiliare*

La pacienții cu raportări de reacții adverse de creșteri fie ale ALT, fie ale AST (toate gradele), intervalul median de timp observat până la debut a fost de 29 zile, cu un interval până la debut cuprins între 1 și 3605 zile pentru ALT și AST. Durata mediană a unui eveniment a fost de 17 zile (interval: 1 - 1001 zile) pentru ALT și, respectiv, 15 zile (interval: 1 - 803 zile) pentru AST.

În tot programul de dezvoltare, au apărut creșteri concomitente ale valorilor transaminazelor  $\geq 3$  x LSVN și ale valorilor bilirubinei  $> 2$  x LSVN însoțite de valori ale fosfatazei alcaline  $< 2$  x LSVN fără cauze alternative la 2/1711 (0,1%) subiecți tratați cu bosutinib.

#### *Reactivarea hepatitei B*

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Dintre cei 1101 (80%) pacienți care au prezentat diaree, 13 pacienți au întrerupt tratamentul cu bosutinib din cauza acestei reacții adverse. Au fost administrate concomitent medicamente pentru tratamentul diareei la 754 (69%) pacienți. Toxicitatea maximă a diareei a fost de gradul 1 sau 2 la 957 (87%) dintre pacienți, de gradul 3 la 143 (13%) dintre pacienți; 1 pacient ( $< 0,1\%$ ) a prezentat un eveniment de gradul 4. La pacienții cu diaree, intervalul median de timp până la primul eveniment a

fost de 2 zile (interval: 1 - 2702 zile), iar durata mediană a diareei de orice grad a fost de 2 zile (interval: 1 - 2551 zile).

Dintre cei 1101 pacienți cu diaree, la 217 (20%) pacienți a fost întrerupt tratamentul și, dintre aceștia, 207 (95%) au reluat tratamentul cu bosutinib. Dintre cei care au reluat tratamentul, 201 (97%) nu au prezentat un eveniment ulterior sau nu au întrerupt administrarea bosutinib din cauza unui eveniment ulterior de diaree.

#### *Tulburări cardiace*

Șase pacienți (0,5%) au prezentat prelungirea intervalului QTcF (mai mare de 500 ms). Zece (0,8%) pacienți au prezentat o creștere a intervalului QTcF de la momentul inițial care depășea 60 ms. Pacienții cu afecțiune cardiovasculară necontrolată terapeutic sau semnificativă din punct de vedere clinic, incluzând prelungirea intervalului QTc la momentul inițial nu au fost incluși în studiile clinice (vezi pct. 5.1 și 5.3).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența referitoare la supradozajul cu bosutinib în studiile clinice este limitată la cazuri izolate. Pacienții cu supradozaj de bosutinib trebuie ținuți sub observație și trebuie să li se administreze tratament suportiv adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE14.

#### Mecanism de acțiune

Bosutinib aparține unei clase farmacologice de medicamente cunoscute ca inhibitori de kinază. Bosutinib inhibă kinaza BCR-ABL anormală care determină LMC. Studiile de modelare indică faptul că bosutinib se leagă de domeniul kinazic al BCR-ABL. De asemenea, bosutinib este un inhibitor al kinazelor din familia Src, incluzând Src, Lyn și Hck. Bosutinib are efect de inhibare minimă asupra receptorului factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) și c-Kit.

În studiile *in vitro*, bosutinib inhibă proliferarea și supraviețuirea liniilor celulare stabilizate din LMC, a liniilor celulare din LLA Ph+ și a celulelor LMC primitive prelevate de la pacienți. Bosutinib a inhibat 16 din 18 forme de BCR-ABL rezistente la imatinib exprimate în liniile celulare mieloide murine. Tratamentul cu bosutinib a redus dimensiunea tumorilor LMC la șoareci atimici și a inhibat creșterea tumorilor mieloide murine care exprimă forme de BCR-ABL rezistente la imatinib. Bosutinib inhibă, de asemenea, receptorii tirozin kinazici c-FMS, receptorii EphA și B, familia de kinaze Trk, familia de kinaze Axl, familia de kinaze Tec, unii membri ai familiei ErbB, tirozin kinaza fără rol de receptor Csk, serin/treonin kinazele din familia Ste20 și 2 proteinkinaze dependente de calmodulină.

#### Efecte farmacodinamice

Efectul administrării bosutinib 500 mg asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu randomizat, cu doză unică, dublu-orb (cu privire la bosutinib), încrucișat, controlat placebo și deschis, controlat cu moxifloxacină, efectuat la voluntari sănătoși.

Datele din acest studiu indică faptul că bosutinib nu prelungește intervalul QTc la voluntari sănătoși la doza de 500 mg pe zi, administrat cu alimente și nici în condiții care determină concentrații plasmatiche supraterapeutice. După administrarea orală a unei doze unice de bosutinib 500 mg (doza terapeutică) și bosutinib 500 mg cu ketoconazol 400 mg (pentru a atinge concentrații plasmatiche supraterapeutice de bosutinib) la voluntari sănătoși, limita superioară a intervalului de încredere (Î) 95% unidirecțional pentru modificarea medie a QTc a fost mai mică de 10 ms în toate momentele post-administrare și nu au fost observate reacții adverse sugestive pentru prelungirea intervalului QTc.

Într-un studiu efectuat la subiecți cu afectare hepatică a fost observată o frecvență crescătoare a prelungirii intervalului QTc > 450 ms asociată unor grade diferite de disfuncție hepatică. În studiul clinic de fază 1/2 efectuat la pacienți cu leucemie Ph+, tratați anterior au fost observate modificări ale intervalului QTcF > 60 ms față de valoarea inițială, la 6 (1,1%) din 562 pacienți. În studiul clinic de fază 3 efectuat la pacienți cu LMC în FC nou diagnosticați, tratați cu bosutinib 400 mg, nu au existat pacienți în grupul de tratament cu bosutinib cu creșteri de > 60 ms față de valoarea inițială, atunci când intervalul QT a fost corectat utilizând formula Fridericia (QTcF). În studiul clinic de fază 3 efectuat la pacienți cu LMC Ph+ în FC nou diagnosticați tratați cu bosutinib 500 mg, au fost observate modificări ale intervalului QTcF > 60 ms față de valoarea inițială la 2 (0,8%) dintre cei 248 pacienți cărora li s-a administrat bosutinib. Nu se poate exclude un potențial proaritmnic al bosutinib.

### Eficacitate clinică

#### Studiul clinic la pacienți cu LMC în FC netratați anterior

##### *Studiul Bosutinib 400 mg*

Un studiu de fază 3, deschis, cu 2 brațe de tratament, multicentric de superioritate a fost efectuat pentru evaluarea eficacității și siguranței bosutinib 400 mg, administrat o dată pe zi în monoterapie, comparativ cu imatinib 400 mg administrat o dată pe zi în monoterapie la pacienți adulți cu LMC Ph+ în FC nou diagnosticată. Studiul a randomizat 536 pacienți (268 în fiecare grupă de tratament) cu LMC Ph+ sau Ph- în FC nou diagnosticată (populația cu intenție de tratament [ITT]) incluzând 487 pacienți cu LMC Ph+ prezentând transcripturi b2a2 și/sau b3a2 și copii BCR-ABL > 0 la momentul inițial (populația cu intenție de tratament modificată [ITTm]).

Obiectivul primar de evaluare a eficacității a fost proporția care a demonstrat un răspuns molecular major (RMM) la 12 luni (48 săptămâni) din grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu grupul de tratament cu imatinib din populația ITTm. RMM a fost definit ca un raport al BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  pe scala internațională (corespunzând unei reduceri înregistrate de  $\geq 3$  log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.

Obiectivele secundare cheie au inclus răspunsul citogenetic complet (RCyC) la 12 luni, durata RcyC, durata RMM, supraviețuirea fără evenimente (SFE) și supraviețuirea globală (SG). RCyC în luna 12, a fost definit ca absența metafazelor Ph+ la analiza bandării cromozomilor de  $\geq 20$  metafaze, derivate din aspiratul de măduvă osoasă sau RMM dacă nu a fost disponibilă o evaluare citogenetică adecvată. Valorile p pentru criteriile finale altele decât RMM la 12 luni și RCyC la 12 luni nu au fost ajustate pentru comparații multiple.

Caracteristicile în momentul inițial pentru populația ITTm au fost bine echilibrate între cele 2 grupe de tratament cu privire la vârstă (vârsta mediană a fost de 52 ani pentru grupa cu bosutinib și de 53 ani pentru grupa cu imatinib cu 19,5% și respectiv 17,4% din pacienți cu vârsta de 65 ani sau mai în vârstă); sex (femei 42,3% și respectiv 44,0%); rasă (caucaziană 78,0% și respectiv 77,6%, asiatică 12,2% și respectiv 12,4%, neagră sau afro-americană 4,1% și respectiv 4,1%, și altele 5,7% și respectiv 5,4%, și 1 necunoscut în grupa cu imatinib); și scorul de risc Sokal (risc redus 35,0% și 39,4%, risc intermediar 43,5% și 38,2%, risc ridicat 21,5% și respectiv 22,4%).

După o perioadă de monitorizare de 60 luni pentru populația ITTm, 60,2% din pacienții tratați cu bosutinib (N=246) și 59,8% din pacienții tratați cu imatinib (N=239) încă mai primeau tratamentul de prima linie.

După o perioadă de monitorizare de 60 luni pentru populația ITTm, întreruperile datorită progresiei bolii la LMC în FA sau FB pentru pacienții tratați cu bosutinib au fost de 0,8% comparativ cu 1,7% pentru pacienții tratați cu imatinib. Șase pacienți (2,4%) cu bosutinib și 7 pacienți (2,9%) cu imatinib au prezentat transformare la LMC în FA sau LMC în FB. Întreruperile datorită răspunsului suboptimal sau eșecului tratamentului, așa cum au fost evaluate de investigator, au avut loc la 5,3% din pacienții din grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu 15,5% din pacienții din grupul de tratament cu imatinib. Doisprezece pacienți (4,9%) cu bosutinib și 14 pacienți (5,8%) cu imatinib au decedat în timp ce se aflau în studiu. Nu s-au înregistrat modificări suplimentare în populația ITT, au existat 2 decese suplimentare în brațul de tratament cu bosutinib din populația ITT.

Rezultatele de eficacitate pentru RMM și RCyC sunt sintetizate în Tabelul 3.

**Tabelul 3 – Rezumatul RMM în lunile 12 și 18 și RCyC în luna 12, pe grupe de tratament în populația ITTm**

<b>Răspuns</b>	<b>Bosutinib (N=246)</b>	<b>Imatinib (N=241)</b>	<b>Raportul cotelor (ÎI 95%)<sup>a</sup></b>
<b>Răspuns molecular major</b>			
RMM în luna 12, n (%) (ÎI 95%)	116 (47,2) <sup>b</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Valoarea p unilaterală	0,0100 <sup>b</sup>		
RMM în luna 18, n (%) (ÎI 95%)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Valoarea p unilaterală	0,0208 <sup>c</sup>		
<b>Răspuns citogenetic complet</b>			
RCyC în luna 12, n (%) (ÎI 95%)	190 (77,2) <sup>b</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Valoarea p unilaterală	0,0037 <sup>b</sup>		

Notă: RMM a fost definit ca un raport al BCR ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  pe scala internațională (corespunzând unei reduceri înregistrate de  $\geq 3$  log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3000 transcripturi ABL, evaluate de laboratorul central. Răspunsul citogenetic complet a fost definit ca absența metafazelor Ph+ la analiza bandării cromozomilor de  $\geq 20$  metafaze, derivate din aspiratul de măduvă osoasă sau RMM dacă nu a fost disponibilă o evaluare citogenetică adecvată.

Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson; ÎI = interval de încredere, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; RCyC = răspuns citogenetic complet, ITTm=intenția de tratament modificată; RMM = răspuns molecular major; N/n=număr de pacienți, Ph+=cromozom Philadelphia pozitiv.

<sup>a</sup> Ajustat după regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

<sup>b</sup> Comparație semnificativă statistic la nivelul de semnificație prespecificat; pe baza testului CMH stratificat pe regiuni geografice și a scorului Sokal la randomizare.

<sup>c</sup> Pe baza testului CMH stratificat pe regiuni geografice și scorul Sokal la randomizare.

În luna 12, rata RM<sup>4</sup> (definită ca BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  [corespunzând unei reduceri înregistrate de  $\geq 4$  log față de valoarea inițială standardizată] cu o valoare minimă de 9800 transcripturi ABL) a fost mai mare în grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu în grupul de tratament cu imatinib pentru populația ITTm (20,7% [ÎI 95%: 15,7%; 25,8%] față de 12,0% [ÎI 95%: 7,9%; 16,1%], raportul cotelor (RC) 1,88 [ÎI 95%: 1,15%; 3,8%], valoarea p unilaterală =0,0052).

În lunile 3, 6, și 9, proporția de pacienți cu RMM a fost mai mare în grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu grupul de tratament cu imatinib (Tabelul 4).



**Tabelul 4 - Compararea RMM în lunile 3, 6, și 9 în funcție de tratament în populația ITTm**

Moment	Număr (%) de subiecți cu RMM		Raportul cotelor (ÎÎ 95%) <sup>a</sup>
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Luna 3 (ÎÎ 95%)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Valoarea p unilaterală <sup>b</sup>	0,0578		
Luna 6 (ÎÎ 95%)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Valoarea p unilaterală <sup>b</sup>	< 0,0001		
Luna 9 (ÎÎ 95%)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Valoarea p unilaterală <sup>b</sup>	0,0015		

Notă: Procentele se bazează pe numărul de pacienți din fiecare grupă de tratament. RMM a fost definit ca un raport al BCR ABL/ABL  $\leq 0.1\%$  pe scala internațională (corespunzând unei reduceri înregistrate de  $\geq 3$  log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3000 transcripturi ABL, evaluate de laboratorul central. Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson; ÎÎ = interval de încredere, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; ITTm=intenția de tratament modificată; RMM = răspuns molecular major; N=număr de pacienți.

<sup>a</sup> Ajustat după regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

<sup>b</sup> Bazat pe testul CMH stratificat pe regiuni geografice și scorul Sokal la randomizare.

În populația ITTm, până în luna 60, proporția de pacienți cu RMM, RM<sup>4</sup> și RM<sup>4,5</sup> a fost mai mare în grupul de tratament cu bosutinib, comparativ cu grupul de tratament cu imatinib (Tabelul 5). Ratele RMM până în luna 60 în cadrul subgrupurilor de risc Sokal sunt sintetizate în Tabelul 6.

**Tabelul 5 - Rezumatul răspunsului molecular în luna 60 pentru populația ITTm**

Răspuns	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Raport cote (ÎÎ 95%) <sup>a</sup>
<b>Răspuns molecular până în luna 60, n (%) (ÎÎ 95%)</b>			
RMM	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
RM <sup>4</sup>	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
RM <sup>4,5</sup>	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Notă: RMM/RM<sup>4</sup>/RM<sup>4,5</sup> au fost definite ca un raport al BCR ABL/ABL  $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$  pe scala internațională (corespunzând unei reduceri înregistrate de  $\geq 3/4/4,5$  log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3000/9800/30.990 transcripturi ABL, evaluate de laboratorul central.

Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson; ÎÎ = interval de încredere, ITTm=intenția de tratament modificată; RMM = răspuns molecular major; RM= răspuns molecular; N/n= număr de pacienți.

<sup>a</sup> Ajustat după regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

**Tabelul 6 - Rezumatul RMM în luna 60 în funcție de scorul de risc Sokal în populația ITTm**

<b>Răspuns</b>	<b>Bosutinib</b>	<b>Imatinib</b>	<b>Raport cumulat (ÎÎ 95%)</b>
Risc Sokal scăzut RMM, n (%) (ÎÎ 95%)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Risc Sokal intermediar RMM, n (%) (ÎÎ 95%)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Risc Sokal ridicat RMM, n (%) (ÎÎ 95%)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

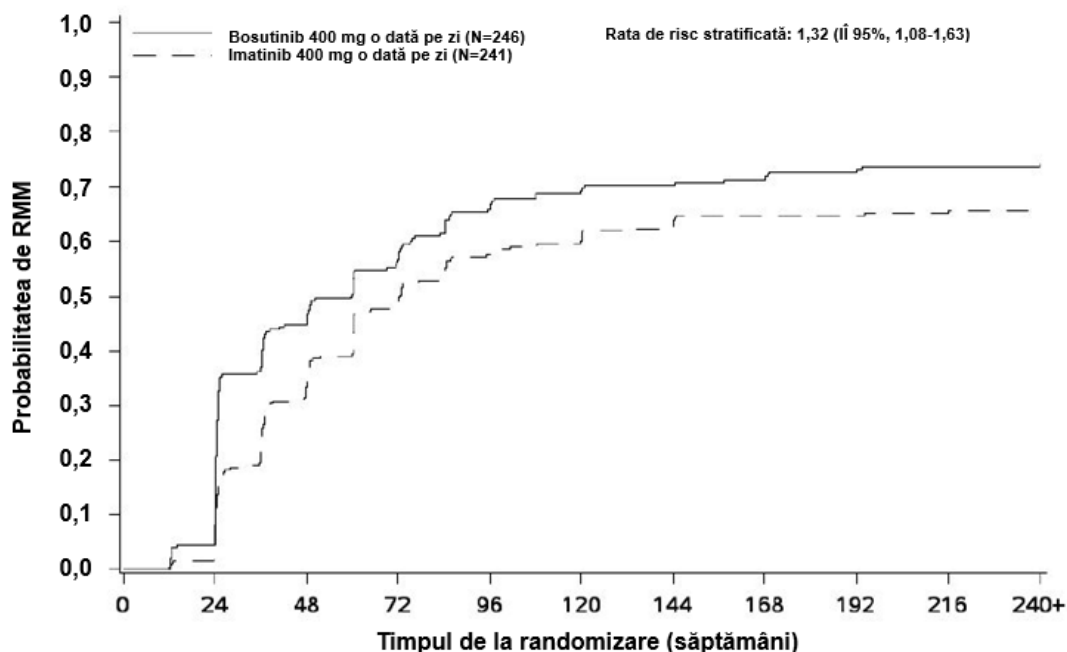
Notă: Procentele s-au bazat pe numărul de pacienți din fiecare grup de tratament. RMM a fost definit ca un raport al BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  pe scala internațională (corespunzând unei reduceri înregistrate de  $\geq 3$  log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3000 transcripturi ABL, evaluate de laboratorul central. Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson; ÎÎ = interval de încredere, ITTm=intenția de tratament modificată; RMM = răspuns molecular major; N/n= număr de pacienți.

Incidența cumulată a RCyC ajustat pentru riscul competitiv al întreruperii tratamentului fără RCyC a fost mai mare în grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu grupul de tratament cu imatinib în populația ITTm (83,3% [ÎÎ 95%: 78,1%; 87,4%] față de 76,8% [ÎÎ 95%: 70,9%; 81,6%] în luna 60; rata de risc [RR] dintr-un model de risc stratificat proporțional subdistribuțional: 1,35, [ÎÎ 95%: 1,11; 1,64]); Timpul median până la RCyC (numai pentru pacienții cu răspuns) a fost de 24,0 săptămâni (interval: 11,4 - 120,7) în grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu 24,3 săptămâni (interval: 11,4 - 96,6) în grupul de tratament cu imatinib.

Timpul medial până la RMM,  $RM^4$  și  $RM^{4,5}$  (numai pentru pacienții cu răspuns) a fost de 36,1 săptămâni (interval: 11,9 - 241,9), 83,7 săptămâni (interval: 12,4 - 244,3), și respectiv 108,0 săptămâni (interval: 24,1 - 242,1) pentru grupul de tratament cu bosutinib față de 47,7 săptămâni (interval: 12,1 - 216,1), 84,4 săptămâni (interval: 23,6 - 241,9), și respectiv 120,4 săptămâni (interval: 24,6 - 240,7) pentru grupul de tratament cu imatinib la populația ITTm.

Incidența cumulată a RMM,  $RM^4$  și  $RM^{4,5}$  ajustate pentru riscul competitiv al întreruperii tratamentului fără evenimente a fost mai mare în grupul de tratament cu bosutinib, comparativ cu grupul de tratament cu imatinib, așa cum este prezentat în Figurile de la 1 la 3.

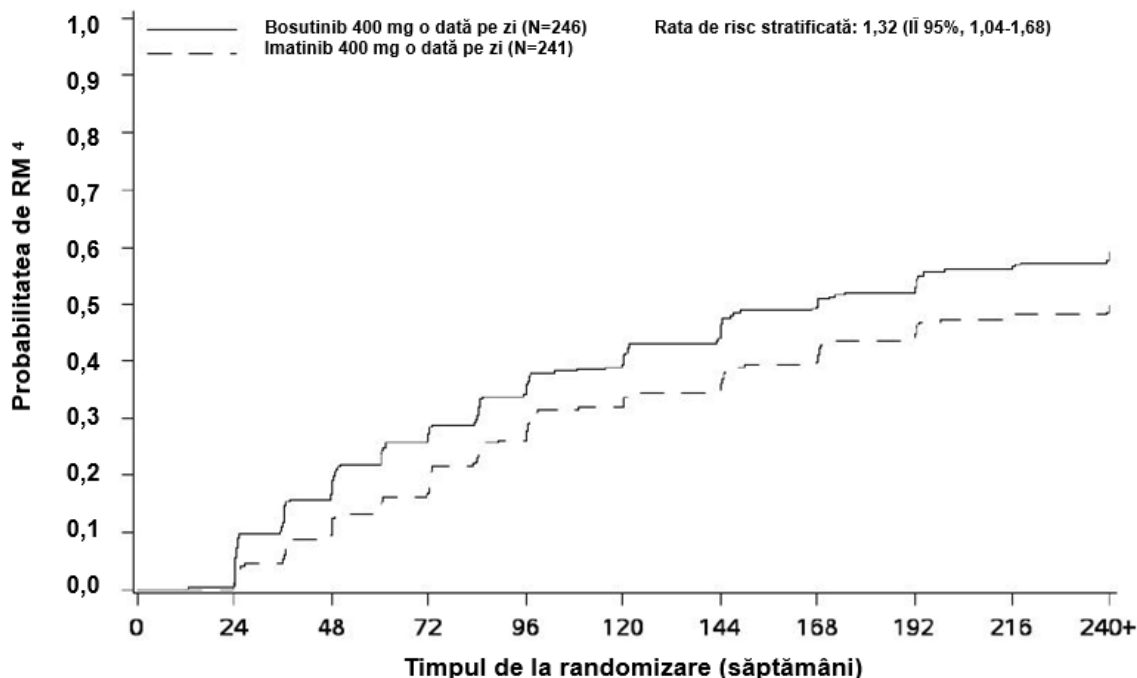
**Figura 1 - Incidența cumulată a RMM (populația ITTm)**



Număr cu risc (Evenimente cumulate):

Bosutinib:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib:	241(0)	204(11)	116(61)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

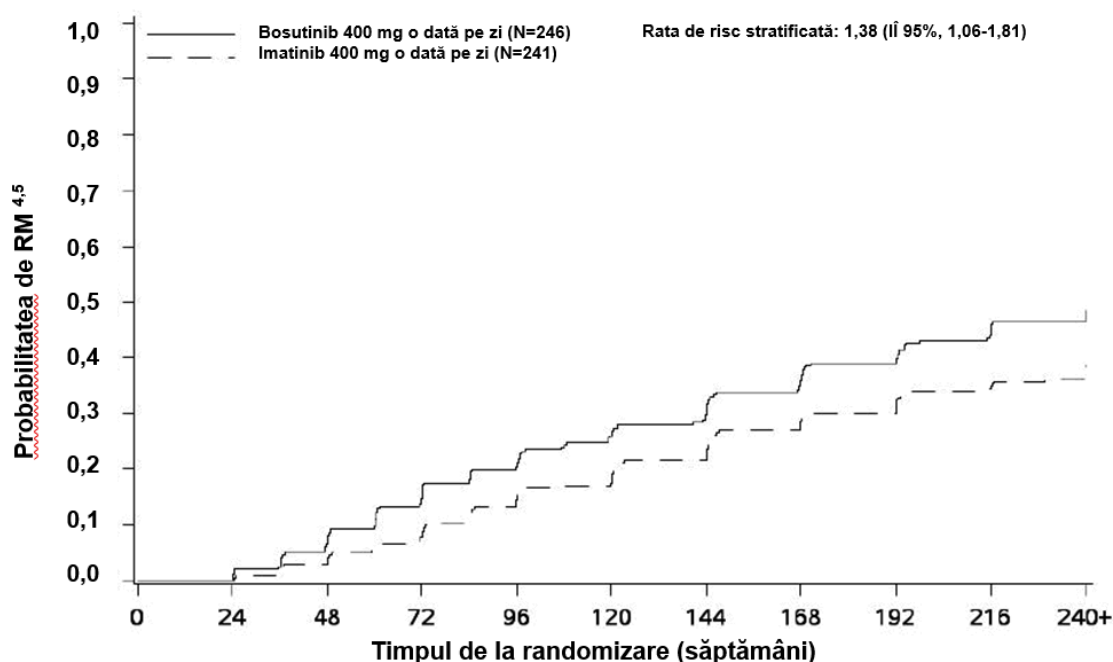
**Figura 2 - Incidența cumulată a RM<sup>4</sup> (populația ITTm)**



Număr cu risc (Evenimente cumulate):

Bosutinib:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinib:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

**Figura 3 – Incidența cumulată a RM<sup>4,5</sup> (populația ITTm)**



Număr cu risc (Evenimente cumulate):

Bosutinib:	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Imatinib:	241(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

La populația ITTm, în rândul pacienților care au atins RCyC, estimarea Kaplan-Meier de menținere a răspunsului în Anul 4 a fost de 97,4% (ÎI 95%: 93,9%, 98,9%) și respectiv 93,7% (ÎI 95%: 88,9%, 96,5%) în grupele de tratament cu bosutinib și imatinib (RR 0,39 [ÎI 95%: 0,14, 1,13]). În rândul pacienților care au atins RMM, estimarea Kaplan-Meier de menținere a răspunsului în Anul 4 a fost de 92,2% (ÎI 95%: 86,8%, 95,4%) și respectiv de 92,0% (ÎI 95%: 85,9%, 95,5%) în grupele de tratament cu bosutinib și imatinib (RR 1,09 [ÎI 95%: 0,49, 2,44]).

Până în luna 60, 43,9% (ÎI 95%: 37,7%, 50,1%) și 38,6% (ÎI 95%: 32,4%, 44,7%) dintre pacienții tratați cu bosutinib și respectiv imatinib (RC 1,24 [ÎI 95%: 0,87, 1,78]) la populația ITTm menținuseră RM<sup>4</sup> definit de următoarele criterii: tratament timp de cel puțin 3 ani cu cel puțin RM<sup>4</sup> la toate evaluările pe parcursul unei perioade de 1 an.

Incidența cumulată a evenimentelor SFE în timpul tratamentului în luna 60 la populația ITTm a fost de 6,9% (ÎI 95%: 4,2%, 10,5%) în grupul de tratament cu bosutinib și de 10,4% (ÎI 95%: 6,9%, 14,6%) în grupul de tratament cu imatinib (RR 0,64, ÎI 95%: 0,35, 1,17).

Estimarea Kaplan-Meier a SG la luna 60 pentru pacienții cu bosutinib și imatinib în populația ITTm a fost de 94,9% (ÎI 95%: 91,1%; 97,0%) și respectiv 94,0% (ÎI 95%: 90,1%; 96,4%) (RR 0,80, ÎI 95%: 0,37, 1,73).

Într-o analiză retrospectivă, în rândul pacienților evaluabili din populația ITT, mai mulți pacienți din grupul de tratament cu bosutinib 200/248 (80,6%) au atins răspunsul molecular precoce (transcripturi BCR-ABL  $\leq$  10% la 3 luni), comparativ cu pacienții din grupul de tratament cu imatinib 153/253 (60,5%), RC 2,72 (ÎI 95%: 1,82, 4,08). RMM și SFE în luna 60 la pacienții cu bosutinib cu sau fără răspuns molecular precoce sunt sintetizate în Tabelul 7.

**Tabelul 7 - Rezultatele în luna 60 la pacienții tratați cu bosutinib cu BCR-ABL ≤ 10% față de > 10% în luna 3 la populația ITT**

<b>Bosutinib (N=248)</b>	<b>Pacienți cu BCR-ABL ≤ 10% la 3 luni (N=200)</b>	<b>Pacienți cu BCR-ABL &gt; 10% la 3 luni (N=48)</b>	<b>Rata de risc (Î 95%)<sup>a</sup></b>
Incidența cumulată a RMM, % (Î 95%)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Incidența cumulată a evenimentelor SFE, % (Î 95%)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson; Î = interval de încredere, ITT=intenția de tratament; RMM = răspuns molecular major; SFE=supraviețuirea fără evenimente, N= număr de pacienți cu ≥ 3000 copii ABL în luna 3.

<sup>a</sup> Ajustat după regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

Mai puțini pacienți din grupul de tratament cu bosutinib [6 (2,4%) bosutinib și 12 (5,0%) imatinib] au prezentat mutații nou detectabile în luna 60 în populația ITTm.

#### *Studiu clinic la pacienți cu LMC în FC, FA și FB, cu rezistență sau intoleranță la imatinib*

Un studiu de fază 1/2, deschis, cu un singur braț de tratament, multicentric a fost efectuat pentru evaluarea eficacității și siguranței bosutinib 500 mg, administrat o dată pe zi la pacienții cu LMC cu rezistență sau intoleranță la imatinib, incluzând cohorte separate pentru pacienții cu boală în fază cronică, accelerată sau blastică, tratați anterior cu 1 ITK (imatinib) sau cu mai mult de 1 ITK (imatinib, urmat de dasatinib și/sau nilotinib).

În acest studiu clinic au fost 570 de pacienți tratați cu bosutinib, incluzând pacienți cu LMC FC care au fost tratați anterior cu 1 singur ITK (imatinib), pacienți cu LMC FC tratați anterior cu imatinib și cel puțin încă 1 ITK (dasatinib și/sau nilotinib), pacienți cu LMC în fază accelerată sau în fază blastică tratați anterior cu cel puțin 1 ITK (imatinib) și pacienți cu LLA Ph+ tratați anterior cu cel puțin 1 ITK (imatinib).

Criteriul principal de evaluare a eficacității studiului a fost rata de răspuns citogenic major (RCyM) la 24 de săptămâni la pacienții cu LMC FC și rezistență la imatinib, tratați anterior cu 1 singur ITK (imatinib). Alte criterii finale de evaluare a eficacității includ rata cumulată a RCyM, timpul până la obținerea și durata RCyM și timpul până la obținerea și durata RHC la pacienții cu LMC FC tratați anterior cu 1 singur ITK (imatinib). Pentru pacienții tratați anterior atât cu imatinib cât și cu cel puțin încă 1 ITK, criteriile finale includ rata cumulată a RCyM, timpul până la obținerea și durata RCyM și timpul până la obținerea și durata RHC. Pentru pacienții cu LMC FA și FB tratați anterior cu cel puțin 1 ITK (imatinib), criteriile finale au fost răspunsul hematologic global (RHG) cumulativ și timpul până la obținerea și durata RHG. Alte criterii finale de eficacitate includ transformarea la FA/FB, supraviețuirea fără progresia bolii și SG pentru toate cohortele.

#### *FC*

Rezultatele eficacității pentru pacienții cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu imatinib și cel puțin încă 1 ITK (perioadă minimă de urmărire de 48 luni și durata mediană a tratamentului 9 luni și 24,4% încă în tratament la 48 luni) și rezultatele pentru pacienții cu LMC Ph+ în FC tratați anterior numai cu imatinib (perioadă minimă de urmărire de 60 luni, durata mediană a tratamentului 26 luni și 40,5% încă în tratament la 60 luni) sunt prezentate în Tabelul 8.

*Pacienții cu LMC în FA și FB*

Rezultatele eficacității la pacienții cu LMC Ph+ în FA (durata minimă de urmărire 48 luni, durata mediană a tratamentului 10 luni și 17,7% încă în tratament la 48 luni) și FB (durata minimă de urmărire 48 luni, durata mediană a tratamentului 2,8 luni și 3,1% încă în tratament la 48 luni) sunt prezentate în Tabelul8.

**Tabelul 8 – Rezultatele de eficacitate la pacienții cu LMC în fază cronică și accelerată, tratați anterior\***

	<b>LMC Ph+ FC cu tratament anterior numai cu imatinib</b>	<b>LMC Ph+ FC cu tratament anterior cu imatinib și dasatinib sau nilotinib</b>	<b>Fază accelerată cu tratament anterior cel puțin cu imatinib</b>	<b>Fază blastică cu tratament anterior cel puțin cu imatinib</b>
<b>Răspuns citogenetic cumulat<sup>a</sup></b>	N=262	N=112	N=72	N=54
<b>RCyM, % (ÎÎ 95%)</b>	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
<b>RCyC, % (ÎÎ 95%)</b>	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Timpul până la RCyM, numai pentru pacienții cu răspuns<sup>b</sup>, săptămâni (ÎÎ 95%)</b>	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
<b>Durata RCyM<sup>b</sup> K-M la 1/2 ani % (ÎÎ 95%)<sup>c</sup></b>	N=156 76,4 (68,5; 82,5)	N=45 72,0 (55,1; 83,4)	N=29 62,2 (41,1; 77,6)	N=20 21,2 (5,2; 44,2)
<b>K-M la 4/5 ani % (ÎÎ 95%)<sup>c</sup></b>	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
<b>Mediană, săptămâni (ÎÎ 95%)</b>	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
<b>Răspuns hematologic cumulat<sup>d</sup></b>	N=283	N=117	N=72	N=60
<b>Total, % (ÎÎ 95%)</b>	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
<b>Major, % (ÎÎ 95%)</b>	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
<b>Complet, % (ÎÎ 95%)</b>	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
<b>Timpul până la RHG numai pentru pacienții cu răspuns, săptămâni, (ÎÎ 95%)</b>	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Durata RHC/RHG<sup>e</sup></b>	N=245	N=86	N=41	N=17
<b>K-M la 1/2 ani %,  (ÎÎ 95%)<sup>c</sup></b>	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
<b>K-M la 4/5 ani, % (ÎÎ 95%)<sup>c</sup></b>	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
<b>Mediană, săptămâni (ÎÎ 95%)</b>	N/R	N/R	207,0 (63,1; N/E)	32,0 (29,0; 54,6)

	LMC Ph+ FC cu tratament anterior numai cu imatinib	LMC Ph+ FC cu tratament anterior cu imatinib și dasatinib sau nilotinib	Fază accelerată cu tratament anterior cel puțin cu imatinib	Fază blastică cu tratament anterior cel puțin cu imatinib
<b>Transformare la FA/FB<sup>f</sup></b> <b>Transformare sub</b> <b>tratament, n</b>	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/A
<b>Supraviețuire fără</b> <b>progresia bolii<sup>f</sup></b> <b>K-M la 1/2 ani, %</b> <b>(IÎ 95%)<sup>c</sup></b> <b>K-M la 4/5 ani, %</b> <b>(IÎ 95%)<sup>c</sup></b> <b>Mediană, luni</b> <b>(IÎ 95%)</b>	N=284 80,0 (73,9; 84,8) 72,5 (65,6; 78,2) N/R	N=119 75,1 (64,6; 82,9) 65,1 (53,1; 74,8) N/R	N=79 66,8 (53,4; 77,1) 40,8 (26,6; 54,5) 22,1 (14,6; N/E)	N=64 16,1 (6,6; 29,3) 8,0 (1,7; 21,2) 4,4 (3,2; 8,5)
<b>Supraviețuirea generală<sup>f</sup></b> <b>K-M la 1/2 ani, %</b> <b>(IÎ 95%)<sup>c</sup></b> <b>K-M la 4/5 ani, %</b> <b>(IÎ 95%)<sup>c</sup></b> <b>Mediană, luni</b> <b>(IÎ 95%)</b>	N=284 91,2 (87,1; 94,0) 83,1 (77,5; 87,4) N/R	N=119 91,3 (84,5; 95,2) 77,0 (66,9; 84,4) N/R	N=79 78,1 (67,1; 85,8) 58,4 (45,6; 69,1) N/R	N=64 42,1 (29,7; 53,9) 20,1 (6,2; 39,8) 10,9 (8,7; 19,7)

\* Pentru rezultatele de eficacitate în subgrupul de pacienți, corespunzătoare indicației aprobate vezi textul mai sus.

Data colectării informațiilor: 2 octombrie 2015

Criteriile pentru răspunsul citogenetic: Răspunsul citogenetic major a inclus răspuns citogenetic complet [0% metafaze Ph+ în măduva osoasă sau <1% celule pozitive la hibridizare *in situ* cu fluorescență (FISH)] sau parțial (1%-35%). Răspunsurile citogenetice s-au bazat pe procentul de metafaze Ph+ din ≥ 20 celule în metafază pentru fiecare probă de măduvă osoasă. Analiza FISH (≥ 200 celule) a putut fi utilizată pentru evaluarea citogenetică după momentul inițial, în cazul în care nu au fost disponibile ≥ 20 metafaze.

Răspuns hematologic global (RHG) = răspuns hematologic major (răspuns hematologic complet + niciun semn de leucemie) sau revenirea în faza cronică (RFC). Toate răspunsurile au fost confirmate după 4 săptămâni.

Răspuns hematologic complet (RHC) pentru LMC FA și FB: număr leucocite ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN), număr trombocite ≥ 100 000/mm<sup>3</sup> și < 450 000/mm<sup>3</sup>, număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, fără blaști sau promielocite în sângele periferic, < 5% mielocite + metamielocite în măduva osoasă, < 20% bazofile în sângele periferic și fără implicare extramedulară. Fără semne de leucemie (*no evidence of leukaemia*, NEL): Îndeplinește toate celelalte criterii pentru RHC, cu excepția faptului că poate prezenta trombocitopenie (număr trombocite ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> și < 100 000/mm<sup>3</sup>) și/sau neutropenie (NAN ≥ 0,5 x 10<sup>9</sup>/l și < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l). Revenirea la faza cronică (RFC) = dispariția caracteristicilor definitorii ale fazei accelerate sau blastice, dar încă în fază cronică.

Abrevieri: FA=faza accelerată, FB=faza blastică, Ph+=cromozom Philadelphia pozitiv, FC=faza cronică, LMC=leucemie mieloidă cronică, K-M = Kaplan-Meier, N/n=număr de pacienți, N/A = Nu este cazul, N/R = Nu a fost atins în perioada minimă de monitorizare, N/E = Nu poate fi estimat, IÎ = interval de încredere, RCyM = răspuns citogenetic major, RCyC = răspuns citogenetic complet, RHG = Răspuns hematologic global, RHC = Răspuns hematologic complet.

- Include pacienți (N) cu o evaluare inițială validă. Analizele permit ca pacienții cu răspuns la momentul inițial la care acesta s-a menținut după momentul inițial să fie considerați pacienți cu răspuns. Durata minimă a urmăririi (timpul de la prima doză a ultimului pacient și data colectării informațiilor) a fost de 60 luni pentru pacienții cu FC tratați numai cu imatinib, și 48 luni pentru FC tratați cu imatinib și cel puțin încă 1 ITK, FA și FB.
- Include pacienți (N) care au obținut sau au menținut RCyM.
- Anii 2 (luna 24) și 5 (60 luni) pentru FC tratați numai cu imatinib și anii 1 (luna 12) și 4 (48 luni) pentru FC tratați cu imatinib și cel puțin încă 1 ITK, FA și FB.

- d. Mărimea eşantionului (N) include pacienți cu o evaluare hematologică inițială validă. Aceste analize permit ca pacienții cu răspuns la momentul inițial la care acesta s-a menținut după momentul inițial să fie considerați pacienți cu răspuns.
- e. Include pacienți (N) care au obținut sau menținut RHC pentru pacienții cu FC și RHG pentru pacienții cu FA și FB.
- f. Include pacienți (N) care au primit cel puțin 1 doză de bosutinib.

Pe baza informațiilor clinice limitate din studiul de fază 1/2, unele dovezi de activitate clinică au fost observate la pacienții cu mutații BCR-ABL (vezi Tabelul 9).

**Tabelul 9 – Răspunsul prin statusul mutației BCR-ABL la momentul inițial la grupe de pacienți cu LMC FC, evaluabili: anterior imatinib și dasatinib și/sau nilotinib (linia a treia)**

Statusul mutației BCR-ABL la momentul inițial	Frecvența la momentul inițial n (%) <sup>a</sup>	RCyM atins sau menținut Resp/Eval <sup>b</sup> (%) N=112
Mutație evaluată	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Nicio mutație	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Cel puțin 1 mutație	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutații rezistente la dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutații rezistente la nilotinib <sup>c</sup>	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Data colectării informațiilor: 2 octombrie 2015

Notă: Mutațiile la momentul inițial au fost identificate înainte de prima doză din medicamentul de studiu a pacientului.

Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson; FC=faza cronică, LMC=leucemie mieloidă cronică; RCyM = răspuns citogenetic major; N/n=număr de pacienți; Resp = cu răspuns; Eval = evaluabil.

<sup>a</sup> Procentajul se bazează pe numărul de pacienți cu evaluare a mutației la momentul inițial.

<sup>b</sup> Grupa de pacienți evaluabili include pacienți care au avut o evaluare a bolii validă la momentul inițial

<sup>c</sup> 2 pacienți au avut mai mult de 1 mutație în această categorie.

Un pacient cu mutație E255V, tratat anterior cu nilotinib a obținut RHC ca cel mai bun răspuns.

Testarea *in vitro* a indicat faptul că bosutinib a avut activitate limitată împotriva mutației T315I sau V299L. Prin urmare, nu se așteaptă activitate clinică la pacienții cu aceste mutații.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bosutinib la una sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu LMC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

#### Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea unei doze unice de bosutinib (500 mg), cu alimente, la voluntari sănătoși, biodisponibilitatea absolută a fost 34%. Absorbția a fost relativ lentă, cu un interval median de atingere a concentrației maxime ( $t_{max}$ ) obținut după 6 ore. Bosutinib prezintă creșteri ale ASC și  $C_{max}$  proporționale cu doza, în intervalul de doze cuprins între 200 și 600 mg. Alimentele au crescut  $C_{max}$  a bosutinib de 1,8 ori și ASC a bosutinib de 1,7 ori, comparativ cu administrarea fără alimente. La pacienți cu LMC în starea de echilibru,  $C_{max}$  (media geometrică, coeficientul de variație [CV]%) a fost 145 (14) ng/ml și  $ASC_{ss}$  (media geometrică, CV%) a fost 2700 (16) ng•h/ml după administrarea zilnică de bosutinib în doză de 400 mg cu alimente. După 500 mg bosutinib zilnic, cu alimente,  $C_{max}$  a fost 200 (6) ng/ml, iar  $ASC_{ss}$  a fost 3,640 (12) ng•h/ml. Solubilitatea bosutinibului este dependentă de pH, iar absorbția este redusă când pH-ul gastric este crescut (vezi pct. 4.5).

### Distribuție

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de bosutinib 120 mg la voluntari sănătoși, bosutinib a avut o valoare medie (coeficient de variație [CV]%) a volumului de distribuție de 2331 (32) l, sugerând că bosutinib este distribuit extensiv în țesutul extravascular.

Bosutinib a fost legat în proporție crescută de proteinele plasmatiche umane *in vitro* (94%) și *ex vivo*, la voluntari sănătoși (96%), iar legarea nu a fost dependentă de concentrație.

### Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că bosutinib (compusul principal) este metabolizat la om predominant hepatic. La om, după administrarea dozelor unice sau multiple de bosutinib (400 sau 500 mg), metaboliții circulanți majori identificați au fost bosutinib oxideclorinat (M2) și bosutinib *N*-demetilat (M5), cu bosutinib *N*-oxid (M6) ca metabolit circulant minor. Expunerea sistemică la metabolitul *N*-demetilat a fost 25% comparativ cu compusul principal, în timp ce în cazul metabolitului oxideclorinat expunerea a fost 19% comparativ cu compusul principal. Toți cei 3 metaboliți au prezentat activitate care a fost  $\leq 5\%$  din cea a bosutinib la testul de evaluare a creșterii independente de ancoraj a fibroblaștilor transformați de Src. În materiile fecale, bosutinib și bosutinib *N*-demetil au fost cei mai importanți compuși. Studiile efectuate *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că izoenzima majoră P450 implicată în metabolizarea bosutinib este CYP3A4, iar studiile de interacțiune medicamentoasă au arătat că, ketocanazolul și rifampicina au avut efect marcat asupra farmacocineticii bosutinibului (vezi pct. 4.5). Nu a fost observată metabolizarea bosutinib pe calea izoenzimelor CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A5.

### Eliminare

La voluntari sănătoși, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de bosutinib 120 mg, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (CV%) a fost de 35,5 (24) ore, iar valoarea medie a clearance-ului (CV%) a fost de 61,9 (26) l/h. Într-un studiu de evaluare a cantității, efectuat cu bosutinib administrat pe cale orală, o medie de 94,6% din doza totală a fost regăsită în 9 zile; calea principală de excreție a fost prin materiile fecale (91,3%), cu 3,29% din doză regăsită în urină. Șaptezeci și cinci la sută din doză a fost regăsită în 96 de ore. Excreția bosutinib nemodificat în urină a fost scăzută, cu aproximativ 1% din doză, atât la subiecții sănătoși cât și la cei cu tumori maligne solide în stadii avansate.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

O doză de 200 mg bosutinib administrat cu alimente a fost evaluată la un grup de 18 subiecți cu insuficiență hepatică (clasele Child-Pugh A, B, și C) și la 9 voluntari sănătoși.  $C_{max}$  plasmatică a bosutinib a crescut de 2,4 ori, de 2 ori și, respectiv, de 1,5 ori pentru clasele Child-Pugh A, B, și C, iar ASC plasmatică a bosutinib a crescut de 2,3 ori, de 2 ori și, respectiv, de 1,9 ori.  $T_{1/2}$  al bosutinib a crescut la pacienții cu insuficiență hepatică, comparativ cu voluntarii sănătoși.

### *Insuficiența renală*

Într-un studiu privind insuficiența renală, o doză unică de bosutinib 200 mg a fost administrată cu alimente, la 26 de pacienți cu insuficiența renală ușoară, moderată sau severă și la 8 voluntari sănătoși corespunzători. Insuficiența renală a fost bazată pe o valoare a  $CL_{Cr}$  (calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault)  $<30$  ml/min (insuficiență renală severă),  $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$  ml/min (insuficiență renală moderată) sau  $50 < CL_{Cr} \leq 80$  ml/min (insuficiență renală ușoară). Pacienții cu insuficiență renală moderată și severă au prezentat o valoare a ASC ce a depășit-o pe cea înregistrată la voluntarii sănătoși, cu 35% și, respectiv, 60%. Expunerea maximă  $C_{max}$  a crescut cu 28% în grupul cu insuficiență renală moderată și, respectiv, cu 34%, în grupul cu insuficiență renală severă. Expunerea la bosutinib nu a fost crescută la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a bosutinib la pacienții cu insuficiență renală a fost similar celui înregistrat la subiecții sănătoși.

Ajustările dozei pentru insuficiența renală se bazează pe rezultatele acestui studiu și pe farmacocinetica lineară cunoscută a bosutinib în intervalul de doze de 200 până la 600 mg.

### *Vârsta, sex și rasă*

Nu au fost efectuate studii care să evalueze în mod oficial efectele acestor factori demografici. Analizele de farmacocinetică populațională la pacienții cu leucemie Ph+ sau tumoare malignă solidă și la subiecții sănătoși indică faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei, sexului sau greutateii corporale. Analizele de farmacocinetică populațională au demonstrat că asiaticii au avut un clearance cu 18% mai scăzut, corespunzând unei creșteri de 25% a expunerii la bosutinib (ASC).

### *Copii și adolescenți*

Bosutinib nu a fost studiat încă la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Bosutinib a fost evaluat în studii farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și fototoxicitatea.

### Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

Bosutinib nu a avut efecte asupra funcției respiratorii. Într-un studiu privind sistemul nervos central (SNC), la șobolani tratați cu bosutinib s-a observat scăderea în dimensiune a pupilei și afectarea mersului. Nu a fost stabilit un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOEL) pentru dimensiunea pupilei, însă NOEL pentru afectarea mersului a apărut la expuneri de aproximativ 11 ori expunerea observată la om în urma administrării dozei de 400 mg și de 8 ori expunerea observată la om în urma administrării dozei de 500 mg (pe baza  $C_{max}$  a fracției nelegate la speciile respective). Activitatea bosutinib *in vitro* în teste hERG a sugerat un potențial de prelungire a repolarizării cardiace ventriculare (intervalul QTc). Într-un studiu în care s-a administrat bosutinib pe cale orală la câini, bosutinib nu a determinat modificări ale tensiunii arteriale, aritmii atriale sau ventriculare sau prelungire a PR, QRS sau a intervalului QTc pe ECG la expuneri de până la de 3 ori expunerea observată la om în urma administrării dozei de 400 mg și de 2 ori expunerea observată la om în urma administrării dozei de 500 mg (pe baza  $C_{max}$  a fracției nelegate la speciile respective). A fost observată o creștere întârziată a frecvenței cardiace. Într-un studiu de administrare intravenoasă la câini au fost observate creșteri tranzitorii ale frecvenței cardiace, scăderi ale tensiunii arteriale și o prelungire minimă a intervalului QTc ( $<10$  msec), la expuneri cuprinse între aproximativ de 6 până la 20 ori expunerea observată la om în urma administrării dozei de 400 mg și între de 4 până la de 15 ori expunerea observată la om în urma administrării dozei de 500 mg (pe baza  $C_{max}$  a fracției nelegate la speciile respective). Relația dintre efectele observate și tratamentul medicamentos a fost neconcludentă.

### Toxicitate după doze repetate

Studiile privind evaluarea toxicității după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și cu durata până la 9 luni, efectuate la câini au arătat că sistemul gastro-intestinal este

principalul organ țintă al toxicității bosutinib. Semnele clinice de toxicitate au inclus modificări ale materiilor fecale și au fost asociate cu scăderea consumului de alimente și scăderea greutateii corporale, care, ocazional, a dus la deces sau la eutanasiere.

Din punct de vedere histopatologic s-au observat dilatare a lumenului, hiperplazie a celulelor caliciforme, hemoragie, eroziune și edem la nivelul tractului intestinal, eritrocitoză sinusală și hemoragie în ganglionii limfatici mezenterici. Ficatul a fost, de asemenea, identificat ca un organ țintă la șobolani. Toxicitățile au fost caracterizate de o creștere a greutateii ficatului în corelație cu hipertrofia hepatocelulară care a apărut în absența creșterii enzimelor hepatice sau a semnelor microscopice de citotoxicitate hepatocelulară, iar relevanța la om nu este cunoscută. Comparațiile între specii în ceea ce privește expunerea indică faptul că expunerile care nu au produs reacții adverse în studiile de toxicitate cu durata de 6 și 9 luni efectuate la șobolani și, respectiv, la câini au fost similare cu expunerea observată la om în urma administrării dozei de 400 mg sau 500 mg (pe baza ASC a fracției nelegate la speciile respective).

#### Genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate efectuate *in vitro* la modele de studiu bacteriene și cele efectuate *in vivo* și *in vivo* la modele de studiu de mamifere, cu sau fără activare metabolică nu au evidențiat nicio dovadă care să demonstreze potențialul mutagen al bosutinib.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Într-un studiu privind fertilitatea, efectuat la șobolani, fertilitatea a fost ușor diminuată la masculi. La femele s-a observat creșterea incidenței resorbției embrionare și reducerea numărului de implantări și de embrioni viabili. Doza pentru care nu au fost observate efecte adverse asupra funcției de reproducere la masculi (30 mg/kg și zi) și femele (3 mg/kg și zi) a determinat expuneri de 0,6 ori și respectiv de 0,3 ori expunerea observată la om, în cazul administrării dozei de 400 mg și de 0,5 ori și respectiv de 0,2 ori expunerea observată la om, în cazul administrării dozei de 500 mg. (pe baza ASC a fracției nelegate la speciile respective). Nu poate fi exclus un efect asupra fertilității masculine (vezi pct. 4.6).

Expunerea fetală la radioactivitatea asociată bosutinib în timpul sarcinii a fost demonstrată într-un studiu de transfer placentar, la femele de șobolani Sprague-Dawley gestante. Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, la  $\geq 30$  mg/kg/zi numărul de pui născuți a fost redus, iar la 70 mg/kg/zi au avut loc o incidență crescută a pierderii tuturor puilor și o creștere redusă a puilor după naștere. Doza la care nu au fost observate efecte asupra dezvoltării (10 mg/kg/zi) a dus la expuneri egale cu 1,3 ori și 1,0 ori expunerea observată la om în cazul administrării dozei de 400 mg și respectiv 500 mg (pe baza ASC a fracției nelegate la speciile respective). Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării fetale la iepure, cu doza toxică pentru mamă au fost observate anomalii fetale (sudarea sternului, iar 2 feteși au avut diverse malformații viscerale) și o reducere ușoară a greutateii corporale fetale. Expunerea la cea mai mare doză testată la iepuri (10 mg/kg/zi) care nu a avut drept rezultat reacții adverse asupra feteșului a fost de 0,9 ori și de 0,7 ori expunerea observată la om în cazul administrării dozei de 400 mg sau respectiv 500 mg (pe baza ASC a fracției nelegate la speciile respective).

După administrarea pe cale orală a unei doze unice (10 mg/kg) de bosutinib marcat radioactiv [ $^{14}\text{C}$ ] la femelele de șobolani Sprague Dawley, radioactivitatea a fost excretată imediat în laptele matern, la numai 0,5 ore de la administrare. Concentrația radioactivității în lapte a fost de până la 8 ori mai mare decât în plasmă. Aceasta explică determinarea unor concentrații măsurabile de radioactivitate în plasma puilor alăptați.

#### Carcinogenicitate

Bosutinib nu a avut efect carcinogen în studiul de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șobolani și în studiul de 6 luni efectuat la șoarece rasH2.

#### Fototoxicitate

Bosutinib a demonstrat că are capacitatea de a absorbi radiațiile din spectrul UV-B și UV-A și se

distribuie la nivelul pielii și al tractului uveal la șobolani pigmentați. Cu toate acestea, bosutinib nu a demonstrat potențial de fototoxicitate asupra pielii sau ochilor la șobolani pigmentați expuși la bosutinib în prezența radiațiilor UV, pentru grade de expunere la bosutinib de până la de 3 ori și de 2 ori expunerea rezultată la om în urma administrării dozei de 400 sau respectiv 500 mg (pe baza  $C_{max}$  a fracției nelegate la speciile respective).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Poloxamer 188

Povidonă (E1201)

Stearat de magneziu (E470b)

#### Film

##### *Bosulif 100 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

##### *Bosulif 400 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fier (E172)

##### *Bosulif 500 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid roșu de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister alb opac, triplu stratificat, din PVC/Policlorotrifluoroetenă/PVC, acoperit pe partea posterioară cu folie de aluminiu perforabilă conținând fie 14, fie 15 comprimate filmate.

### Bosulif 100 mg comprimate filmate

Fiecare cutie conține 28, 30 sau 112 comprimate filmate.

### Bosulif 400 mg comprimate filmate

Fiecare cutie conține 28 sau 30 comprimate filmate.

### Bosulif 500 mg comprimate filmate

Fiecare cutie conține 28 sau 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Bosulif 100 mg comprimate filmate

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

### Bosulif 400 mg comprimate filmate

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

### Bosulif 500 mg comprimate filmate

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 februarie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

## **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14a alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
<p>Să efectueze un studiu clinic multicentric, cu un singur braț, deschis, privind eficacitatea și siguranța bosutinib la pacienții cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+), tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.</p>	<p>Raportul final al studiului clinic:  31 mai 2022</p>



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bosulif 100 mg comprimate filmate  
bosutinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
112 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina medicamentul neutilizat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/818/001 (28 comprimate filmate)  
EU/1/13/818/002 (30 comprimate filmate)  
EU/1/13/818/005 (112 comprimate filmate)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bosulif 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bosulif 100 mg comprimate filmate  
bosutinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bosulif 400 mg comprimate filmate  
bosutinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina medicamentul neutilizat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/818/006 (28 comprimate filmate)  
EU/1/13/818/007 (30 comprimate filmate)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bosulif 400 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bosulif 400 mg comprimate filmate  
bosutinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bosulif 500 mg comprimate filmate  
bosutinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 500 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina medicamentul neutilizat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/818/003 28 comprimate filmate  
EU/1/13/818/004 30 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bosulif 500 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bosulif 500 mg comprimate filmate  
bosutinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Bosulif 100 mg comprimate filmate**  
**Bosulif 400 mg comprimate filmate**  
**Bosulif 500 mg comprimate filmate**  
bosutinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bosulif și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bosulif
3. Cum să luați Bosulif
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bosulif
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Bosulif și pentru ce se utilizează

Bosulif conține substanța activă bosutinib. El este utilizat pentru tratarea pacienților adulți care au un tip de leucemie numită leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Phpozitiv) și sunt nou diagnosticați sau pentru care medicamentele anterioare pentru a trata LMC fie nu au avut efect, fie nu sunt adecvate. LMC Ph-pozitivă este un cancer al sângelui, în care organismul produce un număr prea mare dintr-un anumit tip de celule albe din sânge numite granulocite.

Dacă aveți întrebări cu privire la modul în care acționează Bosulif sau la motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bosulif

#### Nu luați Bosulif

- dacă sunteți alergic la bosutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ficatul dumneavoastră a fost afectat și nu funcționează normal.

#### Atenționări și precauții

Înainte să luați Bosulif, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- **dacă aveți sau ați avut probleme ale ficatului.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut probleme ale ficatului, inclusiv hepatită (infecția sau inflamația ficatului) de orice tip sau dacă ați avut oricare dintre următoarele semne și simptome de probleme ale ficatului: mâncărime, îngălbenire a ochilor sau a pielii, urină închisă la culoare și durere sau disconfort în partea dreaptă superioară, a stomacului. Este necesar ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica funcția ficatului înainte de începerea tratamentului cu Bosulif și în primele 3 luni de tratament cu Bosulif și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic.
- **dacă aveți diaree și vărsături.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare dintre următoarele semne și simptome: o creștere a numărului de scaune pe zi față de normal (mișcări în intestinul gros), o creștere a numărului de episoade de vărsături, sânge în vărsătură, scaune (mișcări în intestinul gros) sau urină, sau scaune de culoare neagră (mișcări în intestinul gros care generează scaun de culoare neagră, ca smoala). Trebuie să-l întrebați pe medicul dumneavoastră dacă utilizarea tratamentului dumneavoastră împotriva vărsăturilor poate determina un risc mai mare de tulburări ale bătailor inimii. În mod special trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră dacă doriți să utilizați un medicament conținând domperidonă pentru tratamentul greții și/sau vărsăturilor. Tratamentul greții sau vărsăturilor cu aceste medicamente administrate împreună cu Bosulif poate determina un risc mai mare de tulburări ale bătailor inimii periculoase.
- **dacă aveți probleme de sângerare.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare dintre următoarele semne și simptome, cum sunt sângerări anormale sau vânătăi, în lipsa unei accidentări.
- **dacă aveți o infecție.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare dintre următoarele semne și simptome, cum sunt febră, probleme la urinat cum este senzația de arsură în timpul urinării, tuse nou apărută sau o nouă durere în gât.
- **dacă aveți retenție de lichide.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Bosulif vă apar oricare dintre următoarele semne și simptome de retenție de lichide, cum sunt umflare a gleznelor, picioarelor sau membrelor inferioare; dificultăți de respirație, dureri în piept sau o tuse (acestea pot fi semne de retenție de lichide în plămâni sau piept).
- **dacă aveți probleme cu inima.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o problemă cu inima, cum sunt tulburări ale bătailor inimii sau un semnal electric anormal numit "prelungirea intervalului QT". Acest lucru este întotdeauna important, dar mai ales în cazul în care aveți frecvent diaree sau diaree prelungită, după cum a fost descris mai sus. Dacă leșinați (pierdere a conștienței) sau aveți bătaii neregulate ale inimii în timp ce luați Bosulif, spuneți imediat medicului dumneavoastră, deoarece acest lucru poate fi un semn al unei afecțiuni grave a inimii.
- **dacă vi s-a spus că aveți probleme cu rinichii.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă urinați mai frecvent și produceți cantități mai mari de urină, de culoare deschisă sau dacă urinați mai puțin frecvent și produceți cantități mai mici de urină, de culoare închisă. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care constatați scăderi în greutate sau umflare a degetelor de la picioare, a gleznelor, picioarelor, mâinilor sau feței.
- **dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B.** Acest lucru este necesar deoarece Bosulif poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

- **dacă aveți sau ați avut probleme cu pancreasul.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar dureri sau disconfort la nivelul abdomenului.
- **dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare: erupții severe pe piele.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre semnele și simptomele următoare de erupție dureroasă pe piele, de culoare roșie sau violacee care se extinde și formează bășici și/sau încep să apară alte leziuni la nivelul mucoaselor (de exemplu, la nivelul gurii și buzelor).
- **dacă observați oricare dintre simptomele următoare: durere la nivelul rinichilor, sânge în urină sau o cantitate redusă de urină.** Atunci când boala dumneavoastră este foarte severă, este posibil ca organismul dumneavoastră să nu poată elimina toate reziduurile din celulele canceroase distruse. Aceasta poartă denumirea de sindrom de liză tumorală și poate provoca insuficiență la nivelul rinichilor și probleme cu inima în decurs de 48 de ore de la administrarea primei doze de Bosulif. Medicul dumneavoastră va avea în vedere această posibilitate și se poate asigura că sunteți suficient de hidratat(ă), putând să vă administreze alte medicamente pentru prevenirea acestei reacții.

### Protecție solară / UV

Puteți deveni mai sensibil la soare sau la razele UV în timp ce luați bosutinib. Este important să acoperiți zonele de piele expuse la lumina soarelui și să folosiți protecție solară cu factor de protecție solară ridicat (SPF).

### Copii și adolescenți

Bosulif nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani. Acest medicament nu a fost studiat la copii și adolescenți.

### Bosulif împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, vitamine și medicamente din plante. Unele medicamente pot afecta concentrațiile de Bosulif din organismul dumneavoastră. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin substanțe active cum sunt cele enumerate mai jos:

#### Următoarele substanțe active pot crește riscul de reacții adverse la Bosulif:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol și fluconazol, utilizate pentru a trata infecțiile fungice.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină și ciprofloxacina, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene.
- nefazodonă, utilizată pentru a trata depresia.
- mibefradil, diltiazem și verapamil, utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale la persoanele cu tensiune arterială mare.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir și darunavir, utilizate pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)/SIDA.
- boceprevir și telaprevir, utilizate pentru a trata hepatita C.
- aprepitant, utilizat pentru a preveni și controla greața și vărsăturile.
- imatinib, utilizat pentru a trata un tip de leucemie.
- crizotinib, utilizat pentru a trata o formă de cancer pulmonar numită cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

### **Următoarele substanțe active pot scădea eficacitatea Bosulif:**

- rifampicină, utilizată pentru a trata tuberculoza.
- fenitoină și carbamazepină, utilizate pentru a trata epilepsia.
- bosentan, utilizat pentru scăderea tensiunii arteriale crescute la nivelul plămânilor (hipertensiune arterială pulmonară).
- nafcilină, un antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene.
- sunătoare (un preparat din plante eliberat fără prescripție medicală), utilizat pentru a trata depresia.
- efavirenz și etravirină, utilizate pentru tratarea infecțiilor cu HIV/SIDA.
- modafinil, utilizat pentru a trata anumite tipuri de tulburări de somn.

Aceste medicamente trebuie evitate în timpul tratamentului dumneavoastră cu Bosulif. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Medicul dumneavoastră poate modifica doza acestor medicamente, doza de Bosulif sau să vă treacă la un medicament diferit.

### **Următoarele substanțe active pot afecta bătăile inimii:**

- amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol, utilizate pentru a trata tulburările inimii.
- clorochină, halofantrină, utilizate pentru tratarea malariei.
- claritromicină și moxifloxacină, antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene.
- haloperidol, utilizat pentru a trata o tulburare psihotică cum este schizofrenia.
- domperidonă, utilizată pentru a trata greața și vărsăturile sau pentru a stimula producția de lapte matern.
- metadonă, utilizată pentru a trata durerea.

Aceste medicamente trebuie luate cu prudență în timpul tratamentului cu Bosulif. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

Este posibil ca medicamentele enumerate aici să nu fie singurele care pot interacționa cu Bosulif.

### **Bosulif împreună cu alimente și băuturi**

Nu luați Bosulif împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece acesta poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Bosulif nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este considerat necesar, deoarece Bosulif poate avea efecte nocive asupra fătului. Dacă sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua Bosulif.

În timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză, femeile care utilizează Bosulif vor fi sfătuite să utilizeze măsuri de contracepție eficace. Vărsăturile sau diareea pot scădea eficacitatea contraceptivelor orale.

Există riscul ca tratamentul cu Bosulif să conducă la scăderea fertilității și puteți dori să solicitați sfatul despre depozitarea spermei înainte de începerea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care alăptați. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Bosulif, deoarece alăptarea poate avea efecte negative asupra copilului dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În cazul în care aveți amețeli, vedere încețoșată sau vă simțiți neobișnuit de obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje decât după dispariția acestor reacții adverse.



## **Bosulif conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 100 mg, 400 mg sau 500 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați Bosulif**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Bosulif vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în medicamentele pentru tratarea leucemiei.

#### **Doze și mod de administrare**

Doza recomandată este de 400 mg o dată pe zi pentru pacienții cu LMC nou diagnosticată. Doza recomandată este de 500 mg o dată pe zi pentru pacienții ale căror medicamente folosite anterior pentru a trata LMC fie nu au avut efect, fie nu sunt adecvate. Dacă aveți probleme cu rinichii, moderate sau severe, medicul dumneavoastră vă va reduce doza cu 100 mg o dată pe zi, în cazul problemelor moderate cu rinichii și cu încă 100 mg suplimentar o dată pe zi, în cazul problemelor severe cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, folosind comprimate de 100 mg, în funcție de starea dumneavoastră medicală, de răspunsul dumneavoastră la tratament și/sau de orice reacție adversă pe care o puteți avea. Luați comprimatul(comprimatele) dimineața, cu alimente. Înghițiți comprimatul(comprimatele) întregi, cu apă.

#### **Dacă luați mai mult Bosulif decât trebuie**

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Bosulif sau o doză mai mare decât aveți nevoie, adresați-vă imediat unui medic pentru a primi recomandări. Dacă este posibil, arătați medicului ambalajul sau acest prospect. Este posibil să necesitați îngrijire medicală.

#### **Dacă uitați să luați Bosulif**

Dacă doza este omisă cu mai puțin de 12 ore, luați doza recomandată. Dacă o doză a fost omisă cu peste 12 ore, luați doza următoare în ziua următoare, la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

#### **Dacă încetați să luați Bosulif**

Nu încetați să luați Bosulif decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Dacă nu puteți să luați medicamentul așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră sau dacă simțiți că nu mai aveți nevoie să-l mai luați, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse grave (vezi, de asemenea, pct. 2 "Ce trebuie să știți înainte să luați Bosulif"):

**Tulburări ale sângelui.** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome: sângerare, febră sau dacă vă învineți repede (este posibil să aveți o tulburare a sistemului sangvin sau limfatic).

**Tulburări ale ficatului.** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome: senzație de mâncărime, îngălbenire a ochilor sau a pielii, urină închisă la culoare și durere sau disconfort în zona superioară dreaptă, a stomacului sau febră.

**Tulburări ale stomacului/intestinului.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri de stomac, arsuri la stomac, diaree, constipație, greață și vărsături.

**Probleme ale inimii.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o tulburare cardiacă, cum este un semnal electric anormal numit "prelungirea intervalului QT", sau dacă leșinați (pierdere a conștienței) sau aveți bătăi neregulate ale inimii în timp ce luați Bosulif.

**Reactivarea hepatitei B.** Reaparitie (reactivare) a infecției cu virusul hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

**Erupții severe pe piele.** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome: erupție dureroasă pe piele, de culoare roșie sau violacee care se extinde și formează bășici și/sau încep să apară alte leziuni la nivelul mucoaselor (de exemplu, la nivelul gurii și buzelor).

Reacțiile adverse la Bosulif pot include:

**Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):**

- scădere a numărului de trombocite, de celule roșii din sânge și/sau de neutrofile (tip de celule albe din sânge).
- diaree, vărsături, dureri de stomac, greață.
- febră, umflare a mâinilor, picioarelor sau a feței, oboseală, slăbiciune.
- infecții ale tractului respirator.
- rinofaringită.
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge efectuate pentru a stabili dacă Bosulif vă afectează ficatul și/sau pancreasul.
- scădere a poftei de mâncare.
- dureri articulare, dureri de spate.
- dureri de cap.
- erupții trecătoare pe piele, care pot fi însoțite de mâncărime și/sau generalizate.
- tuse.
- scurtare a respirației.
- senzație de instabilitate (amețeli).
- acumulare de lichid la nivelul plămânilor (revărsat pleural).
- mâncărime.

**Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- număr mic de celule albe din sânge (leucopenie).
- iritații ale stomacului (gastrită), sângerări de la nivelul stomacului sau intestinului.
- durere în piept, durere.
- efecte toxice asupra ficatului, anomalii ale funcției ficatului, inclusiv tulburare a ficatului.
- infecție a plămânilor (pneumonie), gripă, bronșită.
- tulburare a bătăilor inimii care predispune la leșin, amețeli și palpitații.
- creștere a tensiunii arteriale
- cantitate ridicată de potasiu în sânge, cantitate scăzută de fosfor în sânge, pierdere excesivă a lichidelor din organism (deshidratare).
- dureri la nivelul mușchilor.
- modificări ale gustului (disgeuzie).

- insuficiență renală acută, insuficiență renală, afectare a rinichilor.
- acumulare de lichid în jurul inimii (revărsat pericardic).
- țiuit în urechi (tinitus).
- urticarie (bășici), acnee.
- reacție de fotosensibilitate (sensibilitate la radiațiile UV din lumina soarelui și din alte surse de lumină).
- reacție alergică.
- valori anormale crescute ale presiunii sângelui în arterele plămânilor (hipertensiune pulmonară).
- inflamație acută a pancreasului (pancreatită acută).

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):**

- febră asociată cu un număr mic de celule albe în sânge (neutropenie febrilă).
- afectare a ficatului.
- reacție alergică ce pune viața în pericol (șoc anafilactic).
- acumulare anormală de lichid în plămâni (edem pulmonar acut).
- insuficiență respiratorie.
- erupție pe piele.
- inflamație a învelișului inimii de forma unui sac (pericardită).
- o scădere marcată a numărului de granulocite (un tip de celule albe din sânge).
- tulburare severă la nivelul pielii (eritem polimorf).

#### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):**

- tulburări severe la nivelul pielii (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică) cauzate de o reacție alergică, erupție pe piele exfoliativă (cu descumare).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Bosulif**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Bosulif**

- Substanța activă este bosutinib. Bosulif comprimate filmate este disponibil în concentrații diferite.  
Bosulif 100 mg: fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 100 mg.  
Bosulif 400 mg: fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 400 mg.

Bosulif 500 mg: fiecare comprimat filmat conține bosutinib (sub formă de monohidrat) 500 mg.

- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), poloxamer 188, povidonă (E1201) și stearat de magneziu (E470b). Învelișul comprimatului filmat conține alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc (E553b) și oxid galben de fer (E172, pentru Bosulif 100 mg și 400 mg) sau oxid roșu de fer (E172, pentru Bosulif 400 mg și 500 mg).

### **Cum arată Bosulif și conținutul ambalajului**

Bosulif 100 mg comprimate filmate sunt ovale, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu “Pfizer” pe o față și cu “100” pe cealaltă față.

Bosulif 100 mg este disponibil în blistere care conțin fie 14, fie 15 comprimate filmate, în cutii cu 28 sau 30 comprimate filmate sau 112 comprimate filmate.

Bosulif 400 mg comprimate filmate sunt ovale, biconvexe, de culoare portocalie, marcate cu “Pfizer” pe o față și cu “400” pe cealaltă față.

Bosulif 400 mg este disponibil în blistere care conțin fie 14, fie 15 comprimate filmate, în cutii cu 28 sau 30 comprimate filmate.

Bosulif 500 mg comprimate filmate sunt ovale, biconvexe, de culoare roșie, marcate cu “Pfizer” pe o față și cu “500” pe cealaltă față.

Bosulif 500 mg este disponibil în blistere care conțin fie 14, fie 15 comprimate filmate, în cutii cu 28 sau 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Fabricantul**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **Belgique/België /Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.