

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film
Bosulif 400 mg compresse rivestite con film
Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di bosutinib (monoidrato).

Bosulif 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di bosutinib (monoidrato).

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di bosutinib (monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film (larghezza: 5,6 mm, lunghezza: 10,7 mm), gialla, ovale, biconvessa, con "Pfizer" inciso su un lato e "100" sull'altro.

Bosulif 400 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film (larghezza: 8,8 mm, lunghezza: 16,9 mm), arancione, ovale, biconvessa, con "Pfizer" inciso su un lato e "400" sull'altro.

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film (larghezza: 9,5 mm, lunghezza: 18,3 mm), rossa, ovale, biconvessa, con "Pfizer" inciso su un lato e "500" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bosulif è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da:

- leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), di nuova diagnosi;
- LMC Ph+ in FC, in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC).

Posologia

LMC Ph+ in FC di nuova diagnosi

La dose raccomandata è 400 mg di bosutinib una volta al giorno.

LMC Ph+ in FC, FA o FB con resistenza o intolleranza alla terapia precedente

La dose raccomandata è 500 mg di bosutinib una volta al giorno.

Nel corso delle sperimentazioni cliniche, il trattamento con bosutinib è stato continuato fino a progressione di malattia o fino a quando non è stato più tollerato dal paziente.

Aggiustamenti della dose

Nella sperimentazione clinica di Fase I/II condotta in pazienti affetti da LMC resistenti o intolleranti alla precedente terapia, è stato consentito un aumento della dose, assunta con il cibo, da 500 mg a 600 mg una volta al giorno, nei pazienti che non hanno dimostrato una risposta ematologica completa (CHR) entro la settimana 8 o una risposta citogenetica completa (CCyR) entro la settimana 12 e non ha manifestato reazioni avverse di grado 3 o superiore, possibilmente correlate al prodotto in fase di sperimentazione. Mentre, nella sperimentazione clinica di Fase III in pazienti con LMC in FC di nuova diagnosi trattati con bosutinib 400 mg, gli aumenti della dose, assunta con il cibo, con incrementi di 100 mg fino a un massimo di 600 mg una volta al giorno sono stati consentiti se il paziente non avesse dimostrato trascritti del gene BCR-ABL $\leq 10\%$ al mese 3, non avesse manifestato una reazione avversa di grado 3 o 4 al momento dell'aumento della dose e tutte le tossicità non ematologiche di grado 2 fossero state risolte almeno al grado 1.

Nella sperimentazione clinica di Fase I/II in pazienti con LMC resistenti o intolleranti a precedenti terapie che hanno iniziato il trattamento a ≤ 500 mg, 93 (93/558; 16,7%) hanno avuto un aumento della dose fino a 600 mg al giorno.

Nella sperimentazione clinica di Fase III in pazienti con LMC in FC di nuova diagnosi che hanno iniziato il trattamento con bosutinib a 400 mg, un totale di 46 pazienti (17,2%) ha ricevuto un aumento della dose a 500 mg. Inoltre, il 5,6% dei pazienti nel gruppo trattato con bosutinib ha avuto ulteriori aumenti della dose a 600 mg.

Dosi maggiori di 600 mg/die non sono state studiate e pertanto non devono essere somministrate.

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse

Reazioni avverse non ematologiche

Qualora si sviluppi tossicità non ematologica moderata o severa clinicamente significativa, la somministrazione di bosutinib deve essere interrotta e può essere ripresa a una dose ridotta di 100 mg assunta una volta al giorno dopo la risoluzione della tossicità. Se clinicamente appropriato, deve essere preso in considerazione il ripristino della dose precedente la riduzione, assunta una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). In alcuni pazienti sono state usate dosi inferiori a 300 mg/die; tuttavia, l'efficacia non è stata stabilita.

Transaminasi epatiche elevate: in caso di aumenti delle transaminasi epatiche >5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) stabilito dalla struttura sanitaria, la somministrazione di bosutinib deve essere interrotta fino al recupero a $\leq 2,5$ volte l'ULN e successivamente può essere ripresa alla dose di 400 mg una volta al giorno. Se il recupero richiede oltre 4 settimane, si deve interrompere bosutinib. Se gli aumenti delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN si

manifestano in concomitanza con aumenti della bilirubina > 2 volte l'ULN e della fosfatasi alcalina < 2 volte l'ULN, bosutinib deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Diarrea: in caso di diarrea di grado 3-4 secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI), bosutinib deve essere interrotto e può essere ripreso a una dose di 400 mg una volta al giorno dopo il recupero al grado ≤ 1 (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse ematologiche

In caso di neutropenia e trombocitopenia gravi o persistenti, si raccomandano le riduzioni della dose descritte nella Tabella 1:

Tabella 1 - Aggiustamenti della dose in caso di neutropenia e trombocitopenia

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l e/o Piastrine < 50 x 10 ⁹ /l	Sospendere bosutinib fino ad ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 50 \times 10^9/l$. Riprendere il trattamento con bosutinib alla stessa dose se il recupero avviene entro 2 settimane. Se la conta ematica rimane bassa per >2 settimane, una volta raggiunto il recupero ridurre la dose di 100 mg e riprendere il trattamento. Se ricorre citopenia, ridurre la dose di ulteriori 100 mg fino al recupero e riprendere il trattamento. Sono state usate dosi inferiori a 300 mg/die; tuttavia, l'efficacia non è stata stabilita.
---	--

^aANC = conta dei neutrofili

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non sono necessarie raccomandazioni specifiche sulla dose per gli anziani. Poiché le informazioni sugli anziani sono limitate, si deve prestare attenzione in questi pazienti.

Compromissione renale

I pazienti con creatinina sierica > 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi sulla LMC. Nel corso degli studi è stata osservata una maggiore esposizione (area sotto la curva [AUC]) in pazienti con compromissione renale moderata e severa.

LMC Ph+ in FC di nuova diagnosi

In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina [CL_{Cr}] da 30 a 50 ml/min, stimata con la formula Cockcroft-Gault), la dose raccomandata di bosutinib è di 300 mg al giorno assunta con il cibo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale severa (CL_{Cr} < 30 ml/min, stimata con la formula Cockcroft-Gault), la dose raccomandata di bosutinib è di 200 mg al giorno assunta con il cibo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

L'aumento della dose a 400 mg una volta al giorno assunta con il cibo per pazienti con compromissione renale moderata o a 300 mg una volta al giorno per pazienti con compromissione renale severa può essere preso in considerazione se i pazienti non manifestano reazioni avverse severe o persistenti, reazioni avverse moderate e se non raggiungono un'adeguata risposta ematologica, citogenetica o molecolare.

LMC Ph+ in FC, FA o FB con resistenza o intolleranza alla terapia precedente

In pazienti con compromissione renale moderata (Cl_{Cr} da 30 a 50 ml/min, calcolata con la formula di Cockcroft-Gault), la dose raccomandata di bosutinib è di 400 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

In pazienti con compromissione renale severa ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, calcolata con la formula di Cockcroft-Gault), la dose raccomandata di bosutinib è di 300 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Può essere preso in considerazione l'aumento della dose fino a 500 mg una volta al giorno, in caso di compromissione renale moderata o fino a 400 mg una volta al giorno, in caso di compromissione renale severa, ma solo nei pazienti che non hanno manifestato reazioni avverse severe o moderate persistenti, e se non raggiungono una risposta ematologica, citogenetica o molecolare adeguata..

Patologie cardiache

I pazienti con patologia cardiaca non controllata o significativa (p. es. infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia o angina instabile) sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve prestare attenzione nei pazienti con patologie cardiache rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

Disturbo gastrointestinale clinicamente significativo recente o in corso

I pazienti con disturbo gastrointestinale clinicamente significativo recente o in corso (p. es. vomito e/o diarrea gravi) sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve prestare attenzione nei pazienti con disturbo gastrointestinale clinicamente significativo recente o in corso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di bosutinib nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Bosulif deve essere assunto per via orale una volta al giorno con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Nel caso in cui venga saltata una dose oltre le 12 ore, al paziente non ne deve essere somministrata una supplementare. Il paziente dovrà assumere il giorno successivo la dose abituale prescritta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Anomalie della funzionalità epatica

Il trattamento con bosutinib è associato ad aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST]).

Gli aumenti delle transaminasi si sono verificati in genere nelle fasi iniziali del trattamento (tra i pazienti che hanno presentato aumenti delle transaminasi di qualsiasi grado, quelli con un aumento $>80\%$ hanno manifestato il primo evento nei primi 3 mesi). I pazienti trattati con bosutinib devono essere sottoposti a test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, ogni mese per i primi 3 mesi di trattamento, e quando clinicamente indicato.

I pazienti che presentano aumenti delle transaminasi devono essere gestiti con la sospensione temporanea di bosutinib (eventualmente riducendo la dose dopo il recupero al grado 1 o al valore basale) e/o l'interruzione definitiva di bosutinib. Gli aumenti delle transaminasi, specialmente in caso di aumento concomitante della bilirubina, possono costituire un'indicazione precoce di una lesione epatica indotta da farmaci e questi pazienti devono essere trattati opportunamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Diarrea e vomito

Il trattamento con bosutinib è associato a diarrea e vomito, pertanto i pazienti con disturbi gastrointestinali clinicamente significativi, recenti o in corso, devono usare questo medicinale con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti con diarrea e vomito devono essere gestiti con il trattamento standard, che include un medicinale antidiarroico o antiemetico e/o la reintegrazione di liquidi. Inoltre la diarrea e il vomito possono anche essere gestiti con la sospensione temporanea di bosutinib, la riduzione della dose e/o l'interruzione definitiva di bosutinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). L'agente antiemetico domperidone può causare l'allungamento dell'intervallo QT (QTc, *intervallo QT corretto*) e indurre torsioni di punta (aritmie); pertanto si deve evitare la somministrazione concomitante di domperidone. Deve essere usato solo se gli altri medicinali non sono efficaci. In questi casi si deve eseguire un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa del prolungamento del QTc.

Mielosoppressione

Il trattamento con bosutinib è associato a mielosoppressione, definita come anemia, neutropenia e trombocitopenia. Un emocromo completo deve essere eseguito ogni settimana, per il primo mese di trattamento, e successivamente ogni mese o quando clinicamente indicato. La mielosoppressione deve o può essere gestita con la sospensione temporanea di bosutinib, la riduzione della dose e/o l'interruzione di bosutinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Ritenzione di liquidi

Il trattamento con bosutinib può essere associato a ritenzione di liquidi, compresi versamento pericardico, versamento pleurico, edema polmonare e/o edema periferico. I pazienti devono essere monitorati e gestiti con il trattamento standard. Inoltre la ritenzione di liquidi può essere gestita anche con la sospensione temporanea di bosutinib, la riduzione della dose e/o l'interruzione di bosutinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Lipasi sierica

È stato osservato aumento della lipasi sierica. Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi pregressa di pancreatite. Nel caso in cui gli aumenti della lipasi siano accompagnati da sintomi addominali, bosutinib deve essere interrotto e devono essere prese in considerazione misure diagnostiche appropriate per escludere la pancreatite (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni

Bosutinib può predisporre i pazienti a infezioni batteriche, micotiche, virali o protozoarie.

Potenziale proaritmico

È stato osservato prolungamento del QTc rilevato da un'apparecchiatura automatica, non accompagnato da aritmia. Bosutinib deve essere somministrato con cautela ai pazienti con predisposizione o anamnesi di prolungamento del QTc, che presentano cardiopatia non controllata o significativa compresi infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa, oppure che stanno assumendo medicinali noti per prolungare il QTc (p. es. medicinali antiaritmici e altre sostanze che possono prolungare il QTc [paragrafo 4.5]). La presenza di ipokaliemia e ipomagnesiemia può accentuare ulteriormente questo effetto.

Si consiglia di monitorare l'effetto sul QTc e si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) basale prima di iniziare la terapia con bosutinib e quando clinicamente indicato. L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di bosutinib e devono essere monitorate periodicamente durante la terapia.

Compromissione renale

Il trattamento con bosutinib può causare una diminuzione clinicamente significativa della funzionalità renale in pazienti affetti da LMC. Negli studi clinici, nel tempo si è osservata una riduzione del tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) nei pazienti trattati con bosutinib. Nei pazienti con LMC in FC di nuova diagnosi trattati con 400 mg, la diminuzione mediana dal basale dell'eGFR è stata di

4,9 ml/min/1,73 m² a 3 mesi, 9,2 ml/min/1,73 m² a 6 mesi e 11,1 ml/min/1,73 m² a 12 mesi. I pazienti con LMC naïve al trattamento in terapia con 500 mg hanno mostrato una diminuzione mediana dell'eGFR di 5,1 ml/min/1,73 m² a 3 mesi, di 9,2 ml/min/1,73 m² a 12 mesi e fino a 16,3 ml/min/1,73 m² fino ad un follow-up a 5 anni per i pazienti in trattamento. I pazienti affetti da LMC pretrattati e in fase avanzata con un dosaggio da 500 mg hanno mostrato una riduzione mediana del eGFR di 5,3 ml/min/1,73 m² a 3 mesi, di 7,6ml/min/1,73 m² a 12 mesi e fino a 10,9 ml/min/1,73 m² fino a 4 anni di trattamento. È importante esaminare la funzionalità renale prima dell'inizio del trattamento e monitorarla attentamente durante la terapia con bosutinib, prestando particolare attenzione ai pazienti con preesistente compromissione renale o che presentano fattori di rischio per la disfunzione renale, compreso l'uso concomitante di prodotti medicinali potenzialmente nefrotossici, come diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti del recettore dell'angiotensina e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

In uno studio sulla compromissione renale, è risultata aumentata l'esposizione a bosutinib in soggetti con compromissione renale moderata e severa. In pazienti con compromissione renale moderata o severa è consigliata la riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con creatinina sierica > 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi sulla LMC. In base a un'analisi di farmacocinetica sulla popolazione, nel corso degli studi è stata osservata una maggiore esposizione (AUC) in pazienti con compromissione renale moderata e severa all'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I dati clinici sono molto limitati (n=3) su pazienti affetti da LMC con compromissione renale moderata in trattamento con una dose aumentata di bosutinib di 600 mg.

Reazioni cutanee severe

Bosutinib può indurre reazioni cutanee severe come la sindrome di Stevens Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Bosutinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che manifestano una reazione cutanea severa durante il trattamento.

Sindrome da lisi tumorale

A causa della possibile comparsa della sindrome da lisi tumorale (*tumor lysis syndrome* - TLS), si consiglia di correggere la disidratazione clinicamente significativa e di trattare livelli elevati di acido urico prima di iniziare bosutinib (vedere paragrafo 4.8).

Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione della epatite B (HBV, *hepatitis B virus*) nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto TKI per Bcr-Abl. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con bosutinib. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'HBV devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'HBV (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che necessitano di trattamento con bosutinib devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Inibitori del citocromo P-450 (CYP)3A

L'uso concomitante di bosutinib con inibitori forti o moderati del CYP3A deve essere evitato in quanto induce un aumento della concentrazione plasmatica di bosutinib (vedere paragrafo 4.5).

Se possibile, si raccomanda la scelta di un medicinale concomitante alternativo con potenziale minimo o assente di inibizione del CYP3A.

Se durante il trattamento con bosutinib deve essere somministrato un inibitore forte o moderato del CYP3A, occorre prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bosutinib o una riduzione della dose di bosutinib.

Induttori del CYP3A

L'uso concomitante di bosutinib con induttori forti o moderati del CYP3A deve essere evitato in quanto induce una diminuzione della concentrazione plasmatica del bosutinib (vedere paragrafo 4.5).

Effetto del cibo

Devono essere evitati i prodotti a base di pompelmo, compresi il succo di pompelmo e altri alimenti noti per inibire il CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su bosutinib

Inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di bosutinib con inibitori forti del CYP3A (compresi, tra gli altri, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, prodotti a base di pompelmo, compreso succo di pompelmo) o con inibitori moderati del CYP3A (compresi, tra gli altri, fluconazolo, ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) deve essere evitato, in quanto induce un aumento della concentrazione plasmatica del bosutinib.

Si deve prestare attenzione se si somministrano inibitori lievi del CYP3A in concomitanza con bosutinib.

Se possibile, si raccomanda la scelta di un medicinale concomitante alternativo con potenziale minimo o assente di inibizione degli enzimi del CYP3A.

Se durante il trattamento con bosutinib deve essere somministrato un inibitore forte o moderato del CYP3A, deve essere interrotta la terapia con bosutinib o ridotta la dose di bosutinib.

In uno studio condotto su 24 soggetti sani a cui sono state somministrate 5 dosi giornaliere di 400 mg di ketoconazolo (un inibitore forte del CYP3A) in concomitanza con una singola dose di 100 mg di bosutinib a digiuno, il ketoconazolo ha aumentato la C_{max} del bosutinib di 5,2 volte e l'AUC del bosutinib nel plasma di 8,6 volte, rispetto alla somministrazione del solo bosutinib.

In uno studio condotto su 20 soggetti sani a cui è stata somministrata una dose singola di 125 mg di aprepitant (un inibitore moderato del CYP3A) in concomitanza con una dose singola di 500 mg di bosutinib a stomaco pieno, aprepitant ha prodotto un aumento della C_{max} di bosutinib di 1,5 volte e dell'AUC di bosutinib nel plasma di 2,0 volte, rispetto alla somministrazione del solo bosutinib.

Induttori del CYP3A

L'uso concomitante di bosutinib con induttori forti del CYP3A (compresi, tra gli altri, carbamazepina, fenitoina, rifampicina, iperico) o con induttori moderati del CYP3A (compresi, tra gli altri, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) deve essere evitato, in quanto induce una diminuzione della concentrazione plasmatica del bosutinib.

Sulla base dell'ampia riduzione dell'esposizione al bosutinib che si è verificata quando bosutinib è stato somministrato in concomitanza con la rifampicina, è improbabile che l'aumento della dose di bosutinib durante la somministrazione concomitante con induttori forti o moderati del CYP3A sia sufficiente a compensare la perdita di esposizione.

Si deve prestare attenzione se si somministrano induttori lievi del CYP3A in concomitanza con bosutinib.

Dopo la somministrazione concomitante di una singola dose di bosutinib con 6 dosi giornaliere di 600 mg di rifampicina in 24 soggetti sani a stomaco pieno, l'esposizione al bosutinib (C_{max} e AUC nel plasma) è diminuita rispettivamente al 14% e al 6% dei valori raggiunti quando una dose di bosutinib da 500 mg è stata somministrata da sola.

Inibitori della pompa protonica (IPP)

Si deve prestare attenzione quando si somministra bosutinib in concomitanza con gli IPP. Si devono usare antiacidi a breve durata d'azione in alternativa agli IPP e, quando possibile, i tempi di somministrazione di bosutinib e degli antiacidi devono essere separati (ovvero assunzione di bosutinib al mattino e degli antiacidi alla sera). *In vitro* bosutinib presenta solubilità in acqua pH-dipendente. Quando una singola dose di bosutinib (400 mg) è stata somministrata in concomitanza con più dosi orali di lansoprazolo (60 mg) in uno studio con 24 soggetti sani a digiuno, la C_{max} e l'AUC del bosutinib sono diminuite rispettivamente al 54% e al 74% dei valori osservati quando una dose di bosutinib da 400 mg è stata somministrata da sola.

Effetti di bosutinib su altri medicinali

In uno studio condotto su 27 soggetti sani a cui è stata somministrata una dose singola di 500 mg di bosutinib in concomitanza con una dose singola di 150 mg di dabigatran etexilato mesilato (un substrato della glicoproteina P, [P-gp]) a stomaco pieno, bosutinib non ha aumentato la C_{max} o l'AUC di dabigatran nel plasma, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato mesilato. I risultati dello studio indicano che bosutinib non presenta effetti inibitori della P-gp clinicamente rilevanti.

Uno studio *in vitro* indica che è improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche alle dosi terapeutiche, a seguito dell'effetto di induzione di bosutinib sul metabolismo dei medicinali che sono substrati del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Studi *in vitro* indicano che è improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche cliniche alle dosi terapeutiche a seguito dell'effetto di inibizione di bosutinib sul metabolismo dei medicinali che sono substrati del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Studi *in vitro* indicano che bosutinib ha un basso potenziale di inibizione della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, sistemicamente), polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di cationi organici (OCT)2 a concentrazioni clinicamente rilevanti, ma può potenzialmente inibire la BCRP nel tratto gastrointestinale e l'OCT1.

Medicinali antiaritmici e altre sostanze che possono prolungare l'intervallo QT

Bosutinib deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QT, compresi i pazienti che assumono medicinali antiaritmici, quali amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo oppure altri medicinali che possono causare il prolungamento dell'intervallo QT, quali cloroquina, alofantrina, claritromicina, domperidone, aloperidolo, metadone e moxifloxacina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare misure contraccettive efficaci e di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con bosutinib. Le pazienti devono essere inoltre informate che il vomito e la diarrea possono ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali in quanto ne prevengono il completo assorbimento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di bosutinib in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Bosutinib non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usino misure contraccettive. Se

bosutinib è usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di bosutinib, dovrà essere informata sul rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se il bosutinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Uno studio condotto nei ratti con il bosutinib radiomarcato con [¹⁴C] ha dimostrato l'escrezione della radioattività derivata dal bosutinib nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Un rischio potenziale per il lattante allattato al seno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con il bosutinib.

Fertilità

Sulla base di risultati non clinici, il bosutinib ha il potenziale di compromettere la funzionalità riproduttiva e la fertilità negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3). Gli uomini in trattamento con bosutinib devono essere informati di chiedere consiglio per la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, a causa della possibilità di una riduzione della fertilità dovuta alla terapia con bosutinib.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bosutinib ha un effetto trascurabile o nullo sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia se un paziente trattato con bosutinib manifesta capogiro, affaticamento, compromissione della vista o altri effetti indesiderati con un impatto potenziale sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari in modo sicuro, deve astenersi da queste attività fino a quando persistono gli effetti indesiderati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, 1.272 pazienti affetti da leucemia hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib in monoterapia. La durata mediana della terapia è stata di 13,8 mesi (intervallo: da 0,03 a 123,3 mesi). Si trattava di pazienti affetti da LMC in fase cronica di nuova diagnosi, oppure di pazienti resistenti o intolleranti alla precedente terapia, con LMC in FC, accelerata o blastica o con leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+. Di questi pazienti, 268 (dose di partenza 400 mg) e 248 (dose di partenza 500 mg) provenivano dai 2 studi di Fase III in pazienti affetti da LMC non trattata in precedenza, mentre 570 e 63 provenivano da 2 studi di Fase I/II in pazienti affetti da leucemia Ph+ trattata in precedenza e 123 pazienti da uno studio di Fase IV in LMC trattata in precedenza. La durata mediana della terapia è stata di 14,1 mesi (intervallo: da 0,3 a 24,7 mesi), 61,6 mesi (da 0,03 a 99,6 mesi), 11,1 mesi (intervallo da 0,03 a 123,3 mesi), 30,2 mesi (intervallo: da 0,03 a 85,6 mesi) e 5,7 mesi (intervallo da 0,07 a 17,8 mesi), rispettivamente. Le analisi di sicurezza includevano dati da uno studio di estensione in corso.

È stata riportata almeno una reazione avversa di qualsiasi grado di tossicità per 1.240 pazienti (97,5%). Le più frequenti reazioni avverse segnalate per ≥ 20% dei pazienti sono state diarrea (78,1%), nausea (40,8%), trombocitopenia (34,9%), dolore addominale (34,0%), vomito (33,0%), rash cutaneo (31,5%), anemia (25,6%), piressia (21,8%), affaticamento (21,4%), e aumento dell'ALT (25,0%). È stata segnalata almeno una reazione avversa di grado 3 o di grado 4 per 814 pazienti (63,9%). Le reazioni avverse di grado 3 o di grado 4 riportate per ≥ 5% dei pazienti sono state trombocitopenia (20,3%), anemia (10,2%), neutropenia (10,5%), aumento di ALT (12,7%), diarrea (9,6%), rash cutaneo (5,0%), aumento della lipasi (8,2%) e aumento dell'AST (5,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici su bosutinib sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (Tabella 2). Queste reazioni rappresentano una valutazione dei dati degli eventi avversi risultanti da 1.272 pazienti affetti da LMC in FC di nuova diagnosi, oppure da LMC in fase cronica, accelerata o blastica, resistenti o intolleranti alla precedente terapia o da LLA Ph+ che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib in monoterapia. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 - Reazioni avverse di bosutinib*

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione delle vie respiratorie (compresa infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori), nasofaringite
Comune	Polmonite (compresa polmonite atipica), influenza, bronchite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non comune	Sindrome da lisi tumorale**
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Trombocitopenia (compresa conta piastrinica diminuita), neutropenia (compresa conta dei neutrofili diminuita), anemia (compresa emoglobina diminuita)
Comune	Leucopenia (compresa conta dei leucociti diminuita)
Non comune	Neutropenia febbrile, granulocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Shock anafilattico, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Diminuzione dell'appetito
Comune	Disidratazione, iperkaliemia, ipofosfatemia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri, disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Versamento pericardico, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (compresa la sindrome del QTc lungo)
Non comune	Pericardite
Patologie vascolari	
Comune	Ipertensione (compresa pressione arteriosa aumentata, aumento della pressione sistolica del sangue, ipertensione essenziale, crisi ipertensiva)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Dispnea, tosse
Comune	Versamento pleurico
Non comune	Ipertensione polmonare, insufficienza respiratoria, edema polmonare acuto
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale (compreso fastidio addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale, dolore gastrointestinale)
Comune	Gastrite, emorragia gastrointestinale (compresa emorragia anale, emorragia gastrica, emorragia intestinale, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, emorragia rettale)
Non comune	Pancreatite (compresa pancreatite acuta)

Patologie epatobiliari	
Molto comune	Aumento dell'alanina amminotransferasi, aumento dell'aspartato amminotransferasi
Comune	Epatotossicità (inclusa epatite, epatite tossica, patologia epatica), alterazione della funzione epatica (incluso prova di funzionalità epatica anormale, test della funzionalità epatica aumentato, transaminasi aumentate), bilirubina ematica aumentata (compresa iperbilirubinemia), gamma- glutamiltransferasi aumentata
Non comune	Danno epatico (incluso danno epatico da farmaci)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash (compreso rash cutaneo generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash papulare, rash pruriginoso)
Comune	Orticaria, acne, prurito
Non comune	Rash esfoliativo, eruzione da farmaci
Raro	Eritema multiforme
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson **, necrolisi epidermica tossica**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia, dolore dorsale
Comune	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale, compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia, astenia, edema (incluso edema facciale, edema localizzato, edema periferico), affaticamento (incluso malessere)
Comune	Dolore toracico (incluso fastidio toracico), dolore
Esami diagnostici	
Molto comune	Aumento della lipasi (compresa l'iperlipasemia)
Comune	Aumento della creatinina ematica, aumento dell'amilasi, aumento della creatinfosfochinasi ematica

** Reazione avversa identificata nella fase di commercializzazione del medicinale.

Descrizione di alcune reazioni avverse

I dati di sicurezza sotto elencati si riferiscono a una popolazione di 1.272 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib per LMC in FC di nuova diagnosi o per LMC in FC, FA o FB, o LLA Ph+ che erano resistenti o intolleranti alla precedente terapia. .

Patologie del sistema emolinfopoietico

Dei 297 pazienti (23%) che hanno presentato reazioni avverse di anemia, 3 pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa dell'anemia. Tra questi pazienti 174 (58%) hanno manifestato una tossicità massima di grado 1 o 2, 96 pazienti (32%) una tossicità di grado 3 e 27 pazienti (9%) una tossicità di grado 4. Tra questi pazienti il tempo mediano al primo evento è stato di 28 giorni (intervallo da 1 a 2.633 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 15 giorni (intervallo: da 1 a 1.529 giorni).

Dei 197 pazienti (15%) che hanno presentato reazioni avverse di neutropenia, 15 pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa della neutropenia. Eventi di grado massimo 1 o 2 si sono manifestati in 63 pazienti (32%). La tossicità massima di neutropenia di grado 3 si è manifestata in 90 pazienti (46%) e di grado 4 in 44 pazienti (22%). Il tempo mediano al primo evento è stato di 59 giorni (intervallo da 27 a 505 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 15 giorni (intervallo da 1 a 913 giorni).

Dei 445 pazienti (35%) che hanno presentato reazioni avverse di trombocitopenia, 41 pazienti (9%) hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa della trombocitopenia. Eventi di grado massimo 1 o 2 si sono verificati in 186 pazienti (42%). La tossicità massima di trombocitopenia di grado 3 si è verificata in 161 pazienti (36%) e di grado 4 in 98 pazienti (22%). Tra i pazienti con

reazioni avverse di trombocitopenia, il tempo mediano al primo evento è stato di 28 giorni (intervallo da 1 a 1.688 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 15 giorni (intervallo da 1 a 1.762 giorni).

Patologie epatobiliari

Tra i pazienti che hanno presentato reazioni avverse di aumenti di ALT o AST (tutti i gradi), il tempo mediano all'insorgenza osservato è stato rispettivamente di 29 giorni con un intervallo da 1 a 2.465 giorni per l'ALT e per l'AST. La durata mediana di un evento è stata di 18 giorni (intervallo da 1 a 775 giorni) e di 15 giorni (intervallo da 1 a 803 giorni) rispettivamente per ALT e per AST.

In tutto il programma di sviluppo si sono verificati aumenti concomitanti delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN e della bilirubina > 2 volte l'ULN con fosfatasi alcalina < 2 volte l'ULN senza cause alternative in 1 soggetto sui 1.611 ($< 0,1\%$) trattati con bosutinib. Questo risultato è stato osservato in uno studio con bosutinib in associazione con letrozolo in un paziente affetto da carcinoma mammario metastatico.

Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata riportata in associazione con Bcr-Abl TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Dei 994 pazienti (78%) con diarrea, 10 pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di questo evento. A 662 pazienti (66%) sono stati somministrati medicinali antidiarroidici concomitanti. La tossicità massima della diarrea è stata di grado 1 o 2 nell'88% dei pazienti, di grado 3 nel 12% dei pazienti e 1 paziente ($< 1\%$) ha manifestato un evento di grado 4. Tra i pazienti con diarrea, il tempo mediano al primo evento è stato 2 giorni (intervallo da 1 a 2.415 giorni) e la durata mediana della diarrea di qualsiasi grado è stata 2 giorni (intervallo: da 1 a 2.511 giorni).

Tra i 994 pazienti con diarrea, 180 (18%) sono stati gestiti con l'interruzione del trattamento e 170 (94%) sono stati trattati nuovamente con bosutinib. Tra i pazienti nuovamente trattati, 167 (98%) non hanno manifestato eventi successivi o non hanno sospeso definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di un evento successivo di diarrea.

Patologie cardiache

Quattro pazienti (0,3%) hanno manifestato prolungamento dell'intervallo QTcF (maggiore di 500 ms). Nove pazienti (0,8%) hanno manifestato un aumento del QTcF di oltre 60 ms rispetto al basale. I pazienti che al basale presentavano malattia cardiovascolare non controllata o significativa, compreso prolungamento del QTc, non sono stati inclusi negli studi clinici (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con sovradosaggio di bosutinib negli studi clinici è stata limitata a casi isolati. I pazienti che assumono un sovradosaggio di bosutinib devono essere tenuti sotto osservazione e ricevere un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE14.

Meccanismo d'azione

Bosutinib appartiene a una classe farmacologica di medicinali noti come inibitori delle chinasi. Bosutinib inibisce la chinasi anormale BCR-ABL che promuove la LMC. Studi di definizione dei modelli indicano che bosutinib lega il dominio delle chinasi BCR-ABL. Bosutinib è anche un inibitore delle chinasi della famiglia Src, che comprende Src, Lyn e Hck. Bosutinib inibisce in modo minimo il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il c-Kit.

Negli studi *in vitro*, bosutinib inibisce la proliferazione e la sopravvivenza delle linee cellulari della LMC conclamata, le linee cellulari della LLA Ph+ e le cellule primarie della LMC primitiva derivate da pazienti. Bosutinib ha inibito 16 delle 18 forme di BCR-ABL resistenti a imatinib, espresse nelle linee cellulari mieloidi murine. Il trattamento con bosutinib ha ridotto la dimensione dei tumori della LMC in crescita in topi nudi e ha inibito la crescita di tumori mieloidi murini in cui erano espresse forme di BCR-ABL resistenti a imatinib. Bosutinib inibisce inoltre le tirosin-chinasi recettoriali c-Fms, i recettori EphA ed EphB, le chinasi della famiglia Trk, le chinasi della famiglia Axl, le chinasi della famiglia Tec, alcuni membri della famiglia ErbB, le tirosin-chinasi non recettoriali Csk, le serina/treonin-chinasi della famiglia Ste20 e 2 protein-chinasi dipendenti dalla calmodulina.

Effetti farmacodinamici

L'effetto della somministrazione di 500 mg di bosutinib sul QTc è stato valutato in uno studio randomizzato, a dose singola, in doppio cieco (rispetto a bosutinib), crossover, controllato con placebo e controllato con moxifloxacin in aperto, condotto su soggetti sani.

I dati ottenuti da questo studio indicano che bosutinib non prolunga il QTc nei soggetti sani alla dose di 500 mg al giorno somministrati con del cibo e in condizioni che inducono concentrazioni plasmatiche sovraterapeutiche. Dopo la somministrazione di una dose singola orale di 500 mg di bosutinib (dose terapeutica) e di 500 mg di bosutinib con 400 mg di ketoconazolo (per raggiungere le concentrazioni sovraterapeutiche di bosutinib) in soggetti sani, il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) 95% a 1 coda intorno alla variazione media del QTc era inferiore a 10 ms in tutti i punti temporali successivi alla somministrazione, e non sono stati osservati eventi avversi indicativi di prolungamento del QTc.

In uno studio condotto in soggetti con compromissione epatica, si è osservata una maggiore frequenza di prolungamento del QTc > 450 ms con una funzionalità epatica ridotta. Nello studio clinico di Fase I/II condotto in pazienti affetti da leucemie Ph+ trattate in precedenza, si sono osservate variazioni dell'intervallo QTcF > 60 ms dal basale in 6 (1,1%) pazienti su 562. Nello studio di Fase III in pazienti con LMC in FC di nuova diagnosi trattati con bosutinib 400 mg, non vi erano pazienti nel gruppo di trattamento con bosutinib con un aumento di > 60 ms rispetto al basale quando l'intervallo QT è stato corretto usando la formula di Fridericia (QTcF). Nello studio clinico di Fase III condotto in pazienti affetti da LMC Ph+ di nuova diagnosi in FC trattati con bosutinib 500 mg, si sono osservate variazioni dell'intervallo QTcF > 60 ms dal basale in 2 (0,8%) pazienti su 248 trattati con bosutinib. Non è possibile escludere un potenziale proaritmico di bosutinib.

Efficacia clinica

Studio clinico in LMC in FC precedentemente non trattata

Studio con bosutinib 400 mg

È stata condotta una sperimentazione di superiorità multicentrica in aperto, di Fase III a 2 bracci per valutare l'efficacia e la sicurezza di 400 mg di bosutinib una volta al giorno da solo rispetto ad

imatinib 400 mg una volta al giorno da solo, in pazienti adulti con LMC Ph+ in FC di nuova diagnosi. La sperimentazione ha randomizzato 536 pazienti (268 in ciascun gruppo di trattamento) con LMC in FC Ph+ o Ph- di nuova diagnosi (popolazione intent-to-treat [ITT]) compresi 487 con LMC Ph+ che presentavano trascritti b2a2 e/o b3a2 e copie BCR-ABL > 0 al basale (popolazione intent-to-treat [mITT] modificata).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta molecolare maggiore (MMR) a 12 mesi (48 settimane) nel gruppo di trattamento con bosutinib rispetto a quella nel gruppo trattato con imatinib nella popolazione mITT. La risposta molecolare maggiore è stata definita come rapporto BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ secondo la scala internazionale (corrispondente a una riduzione ≥ 3 log dal basale standardizzato) con un minimo di 3.000 trascritti ABL, come valutato dal laboratorio centrale. Gli endpoint di efficacia secondari comprendevano MMR *by* 18 mesi, durata di MMR, CCyR *by* 12 mesi, durata di CCyR, sopravvivenza libera da eventi (EFS) e sopravvivenza globale (OS). La risposta citogenetica completa *by* 12 mesi, un endpoint secondario, è stata definita come l'assenza di metafasi Ph+ nell'analisi delle bande cromosomiche con ≥ 20 metafasi derivate da aspirato di midollo osseo o MMR se non era disponibile un'adeguata valutazione citogenetica. I valori p per endpoint diversi da MMR a 12 mesi e CCyR *by* 12 mesi non sono stati corretti per confronti multipli.

Le caratteristiche basali della popolazione mITT sono state ben bilanciate tra i 2 gruppi di trattamento rispetto all'età (l'età mediana era di 52 anni per il gruppo bosutinib e di 53 anni per il gruppo imatinib con il 19,5% e il 17,4% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, rispettivamente); sesso (donne 42,3% e 44,0%, rispettivamente); e razza (caucasici 77,6% e 77,2%, asiatici 12,2% e 12,4%, neri o afroamericani 4,1% e 4,1% e altri 5,7% e 5,8%, rispettivamente, e 1 sconosciuto in ciascun gruppo).

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi nella popolazione mITT, il 77,6% dei pazienti trattati con bosutinib (N = 241) e il 72,4% dei pazienti trattati con imatinib (N = 239) continuavano a ricevere il trattamento di prima linea.

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi nella popolazione mITT, le interruzioni definitive del trattamento dovute a progressione di malattia in LMC in FA o FB per pazienti trattati con bosutinib sono state pari allo 0,4% rispetto all'1,7% di pazienti trattati con imatinib. Cinque pazienti trattati con bosutinib e 7 pazienti trattati con imatinib hanno mostrato una trasformazione in LMC in FA o LMC in FB. Le interruzioni definitive del trattamento dovute a una risposta subottimale o al fallimento del trattamento, come valutato dallo sperimentatore, si sono verificate nel 2,0% dei pazienti nel gruppo trattato con bosutinib rispetto al 6,3% dei pazienti nel gruppo trattato con imatinib. Un paziente in trattamento con bosutinib e 7 pazienti in trattamento con imatinib sono deceduti durante la partecipazione allo studio.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 - Riassunto MMR)a 12 mesi e a 18 mesi e CCyR by 12 mesi , per gruppo di trattamento nella popolazione mITT

Risposta	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Valore p a 1 coda
Risposta molecolare maggiore (n, %)			
MMR a 12 mesi (IC 95%)	116 (47,2) ^a (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	0,0100 ^a
MMR a 18mesi (IC 95%)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	0,0208 ^b
Risposta citogenetica completa by 12 mesi (n, %)			
CCyR (IC 95%)	190 (77,2) ^a (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	0,0037 ^a

Nota: La MMR è stata definita come rapporto BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ secondo la scala internazionale (corrispondente a una riduzione ≥ 3 log dal basale standardizzato) con un minimo di 3.000 trascritti ABL come valutato dal laboratorio centrale. La risposta citogenetica completa è stata definita come l'assenza di metafasi Ph⁺ nell'analisi delle bande cromosomiche con ≥ 20 metafasi derivate da aspirato di midollo osseo o MMR se non era disponibile un'adeguata valutazione citogenetica.

Abbreviazioni: BCR-ABL= traslocazione del gene Abelson dal cromosoma 9 alla regione di raggruppamento dei punti di rottura; CI=intervallo di confidenza; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=risposta citogenetica completa; mITT= intent-to-treat modificato; MMR=risposta molecolare maggiore; N/n=numero di pazienti; Ph+=cromosoma Philadelphia positivo.

^a Confronto statisticamente significativo al livello di significatività pre-specificato; basato sul test CMH stratificato per regione geografica e punteggio Sokal alla randomizzazione.

^b Basato sul test CMH stratificato per regione geografica e punteggio Sokal alla randomizzazione.

A 12 mesi, la percentuale MR⁴ (definita come BCR-ABL $\leq 0,01\%$ [corrispondente a una riduzione ≥ 4 log dal basale standardizzato] con un minimo di 9.800 trascritti ABL) era maggiore nel gruppo di trattamento con bosutinib rispetto al gruppo trattato con imatinib nella popolazione mITT (20,7% [IC 95%: 15,7%, 25,8%] contro 12,0% [IC 95%: 7,9%, 16,1%], rispettivamente, valore p a 1 coda = 0,0052).

A 3, 6 e 9 mesi, la proporzione di pazienti con MMR era più alta nel gruppo trattato con bosutinib rispetto al gruppo trattato con imatinib (Tabella 4).

Tabella 4 - Confronto della MMR a3, 6 e 9 mesi per trattamento nella popolazione mITT

Tempo	Numero (%) di soggetti con MMR		Valore p a 1 coda ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mese 3 (IC 95%)	10 (4,1) (1,6, 6,5)	4 (1,7) (0,0, 3,3)	0,0578
Mese 6 (IC 95%)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	< 0,0001
Mese 9 (IC 95%)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	0,0015

Nota: le percentuali erano basate sul numero di pazienti in ciascun gruppo di trattamento. La MMR è stata definita come rapporto BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ secondo la scala internazionale (corrispondente a una riduzione ≥ 3 log dal basale standardizzato) con un minimo di 3.000 trascritti ABL valutati dal laboratorio centrale.

Abbreviazioni: BCR-ABL= traslocazione del gene Abelson dal cromosoma 9 alla regione di raggruppamento dei punti di rottura ; CI=intervallo di confidenza; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CML=leucemia mieloide cronica; mITT= intent-to-treat modificato; MMR=risposta molecolare maggiore; Ph+=cromosoma Philadelphia positivo.

^a Valore p basato sul test CMH stratificato per regione geografica e punteggio Sokal alla randomizzazione.

L'incidenza cumulativa di MMR aggiustata per il rischio concorrente di interruzione definitiva del trattamento senza MMR era maggiore nel gruppo trattato con bosutinib rispetto al gruppo trattato con imatinib nella popolazione mITT (45,1% [IC 95%: 38,8%, 51,2%] contro 33,7% [IC 95%: 27,8%, 39,6%] a 48 settimane; hazard ratio [HR] da un modello di rischi proporzionali subdistribuzionali stratificati: 1,35 [IC 95%: 1,07, 1,70], valore p a 1 coda = 0,0086). Il tempo mediano alla MMR per i pazienti rispondenti è stato di 24,7 settimane rispetto a 36,3 settimane per i gruppi trattati con bosutinib e con imatinib, nella popolazione mITT, rispettivamente.

L'incidenza cumulativa della CCyR aggiustata per il rischio concorrente di interruzione definitiva del trattamento senza CCyR era maggiore nel gruppo trattato con bosutinib rispetto al gruppo trattato con imatinib nella popolazione mITT (79,1% [IC 95%: 73,4%, 83,7%] contro 67,3% [IC 95%: 60,9%, 72,8%] a 48 settimane; HR: 1,38 [IC 95%: 1,13, 1,68], valore p a 1 coda = 0,0003). Il tempo mediano alla CCyR (solo per i pazienti rispondenti) è stato di 23,9 settimane nel gruppo bosutinib rispetto a 24,3 settimane nel gruppo imatinib.

Le stime di Kaplan-Meier della OS a 48 settimane per i pazienti trattati con bosutinib e imatinib nella popolazione mITT sono state del 99,6% (IC 95%: 97,1%, 99,9%) e del 97,9% [IC 95%: 95,0%, 99,1%), rispettivamente.

Nella popolazione ITT non si sono verificati ulteriori decessi o trasformazioni.

Studio clinico sulla LMC resistente o intollerante a imatinib in FC, in FA e in FB.

È stata condotta una sperimentazione di Fase I/II a braccio singolo, in aperto, multicentrica per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di bosutinib 500 mg una volta al giorno in pazienti affetti da LMC resistente o intollerante a imatinib con coorti separate per la malattia in fase cronica, accelerata e blastica, trattata in precedenza con 1 inibitore della tirosin-chinasi (TKI) (imatinib) o più di 1 TKI (imatinib seguito da dasatinib e/o nilotinib).

In questa sperimentazione sono stati trattati con bosutinib 570 soggetti, tra cui pazienti affetti da LMC in FC trattati in precedenza con un TKI (imatinib), pazienti affetti da LMC in FC trattati in precedenza con imatinib e almeno un altro TKI (dasatinib e/o nilotinib), pazienti affetti da LMC in fase accelerata

o blastica trattati in precedenza con almeno 1 TKI (imatinib) e pazienti con LLA Ph+ trattati in precedenza con almeno 1 TKI (imatinib).

L'endpoint primario di efficacia dello studio era il tasso di risposta citogenetica maggiore (*major cytogenetic response*, MCyR) alla settimana 24 in pazienti affetti da LMC resistente a imatinib in FC, trattati in precedenza con 1 solo TKI (imatinib). Altri endpoint di efficacia comprendono il tasso cumulativo di MCyR, il tempo all'evento e la durata della MCyR e il tempo alla CHR e la sua durata in pazienti affetti da LMC in FC, trattati in precedenza con un solo TKI (imatinib). Per i pazienti trattati in precedenza sia con imatinib sia con almeno un altro TKI, gli endpoint comprendono il tasso cumulativo di MCyR, il tempo alla MCyR e la sua durata, nonché il tempo alla CHR e la sua durata. Per i pazienti con LMC in FA e FB, trattati in precedenza con almeno 1 TKI (imatinib), gli endpoint erano la risposta ematologica globale (*overall haematologic response*, OHR) cumulativa e il tempo alla OHR e la sua durata. Altri endpoint di efficacia comprendono trasformazione in FA/FB, sopravvivenza libera da progressione e OS per tutte le coorti.

FC

I risultati di efficacia per i pazienti con LMC Ph+ in FC, trattati in precedenza con imatinib e almeno un altro TKI (follow-up minimo di 48 mesi, con una durata mediana del trattamento di 9 mesi e il 24,4% ancora in trattamento a 48 mesi) e i risultati dei pazienti con LMC Ph+ in FC precedentemente trattati solo con imatinib (follow-up minimo di 60 mesi, con una durata mediana del trattamento di 26 mesi e il 40,5% ancora in trattamento a 60 mesi) sono presentati nella Tabella 5.

Pazienti con LMC in FA e FB

I risultati di efficacia per i pazienti con LMC Ph+ in fase accelerata (follow-up minimo di 48 mesi, con una durata mediana del trattamento di 10 mesi e il 17,7% ancora in trattamento a 48 mesi) e in fase blastica (follow-up minimo di 48 mesi, con una durata mediana del trattamento di 2,8 mesi e il 3,1% ancora in trattamento a 48 mesi) sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5 - Risultati di efficacia nei pazienti affetti da LMC in fase cronica e avanzata precedentemente trattati*

	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente solo con imatinib	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente con imatinib e dasatinib o nilotinib	Fase accelerata con trattamento precedente almeno con imatinib	Fase blastica con trattamento precedente almeno con imatinib
Risposta citogenetica cumulativa^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (IC 95%)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (IC 95%)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Tempo alla MCyR solo per i responders^b, settimane (IC 95%)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
Durata della MCyR^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M all'anno 1/2, % (IC 95%)^c	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (52,2; 44,2)
K-M all'anno 4/5, % (IC 95%)^c	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
Mediana, settimane (IC 95%)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/S)	29,1 (11,9; 38,3)
Risposta ematologica	N=283	N=117	N=72	N=60

	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente solo con imatinib	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente con imatinib e dasatinib o nilotinib	Fase accelerata con trattamento precedente almeno con imatinib	Fase blastica con trattamento precedente almeno con imatinib
cumulativa^d				
Globale, % (IC 95%)	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Maggiore, % (IC 95%)	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Completa, % (IC 95%)	86,6 (82,2; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
Tempo alla OHR solo per i responders, settimane (IC 95%)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Durata della CHR/OHR^c	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M all'anno 1/2, % (IC 95%)^c	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
K-M all'anno 4/5, % (IC 95%)^c	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
Mediana, settimane (IC 95%)	N/R	N/R	207,0 (63,1; N/S)	32,0 (29,0; 54,6)
Trasformazione in FA/BP^f	N=284	N=119	N=79	N/A
Trasformazione durante il trattamento, n	15	5	3	
Sopravvivenza libera da progressione^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M all'anno 1/2, % (IC 95%)^c	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
K-M all'anno 4/5, % (IC 95%)^c	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
Mediana, mesi (IC 95%)	N/R	N/R	22,1 (14,6; N/S)	4,4 (3,2; 8,5)
Sopravvivenza complessiva^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M all'anno 1/2, % (IC 95%)^c	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
K-M all'anno 4/5, % (IC 95%)^c	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
Mediana, mesi (IC 95%)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

*Per i risultati di efficacia nel sottogruppo di pazienti corrispondente all'indicazione approvata, vedere le informazioni sopra riportate nel testo del paragrafo.

Data di raccolta dei dati: 02ott2015

Criteri per la risposta citogenetica: la risposta citogenetica maggiore comprendeva la risposta citogenetica completa (0% metafasi Ph+ da midollo osseo o <1% di cellule positive dall'ibridazione in situ fluorescente [FISH]) o parziale (1%-35%). Le risposte citogenetiche erano basate sulla percentuale di metafasi Ph+ tra ≥ 20 cellule di metafasi in ciascun campione di midollo osseo. Era possibile usare l'analisi FISH (≥ 200 cellule) per le valutazioni citogenetiche post-basali se non erano disponibili ≥ 20 metafasi.

Risposta ematologica globale (OHR) = risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + assenza di evidenza di leucemia) o ritorno alla fase cronica (RFC). Tutte le risposte sono state confermate dopo 4 settimane. Risposta ematologica completa (CHR) per LMC in FA e FB: leucociti inferiori o uguali al limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) stabilito dalla struttura sanitaria, piastrine maggiori o uguali

a 100.000/mm³ e inferiori a 450.000/mm³, conta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) maggiore o uguale a 1,0 x 10⁹/l, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, meno del 5% di mielociti + metamielociti nel midollo osseo, meno del 20% di basofili nel sangue periferico e assenza di interessamento extramidollare. Nessuna evidenza di leucemia (NEL): soddisfa tutti gli altri criteri per CHR fatta eccezione per il fatto che possono essere presenti trombocitopenia (piastrine maggiori o uguali a 20.000/mm³ e inferiori a 100.000/mm³) e/o neutropenia (ANC maggiore o uguale a 0,5 x 10⁹/l e inferiore a 1,0 x 10⁹/l). Ritorno alla fase cronica (RFC) = scomparsa delle caratteristiche che definiscono le fasi accelerata o blastica, ma ancora nella fase cronica.

Abbreviazioni: AP = fase accelerata; BP = fase blastica; Ph+ = cromosoma Philadelphia positivo; CP = fase cronica; CML = leucemia mieloide cronica; K-M = Kaplan-Meier; N/n = numero di pazienti; N/A = non applicabile; N/R = non raggiunto al follow-up minimo; N/E = non stimabile; CI = intervallo di confidenza; MCyR = risposta citogenetica maggiore; CCyR = risposta citogenetica completa; OHR = risposta ematologica complessiva; CHR = risposta ematologica completa.

- ^a Comprende i pazienti (N) con una valutazione basale valida. Le analisi permettono di includere come responders i pazienti responsivi al basale che hanno mantenuto la risposta dopo il basale. Il tempo minimo di follow-up (tempo dalla prima dose dell'ultimo paziente alla data di raccolta dei dati) di 60 mesi per FC trattati solo con imatinib e 48 mesi per FC trattati con imatinib e almeno 1 altro TKI, per FA e per FB.
- ^b Sono inclusi i pazienti (N) che hanno conseguito o mantenuto una MCyR.
- ^c A 2 Anni (Mesi 24) e a 5 anni (60 mesi) per FC trattati solo con imatinib ed ad 1 anno (Mesi 12) e a 4 anni (48 mesi) per FC trattati con imatinib e almeno 1 altro TKI, per FA e per FB.
- ^d La dimensione del campione (N) comprende i pazienti con una valutazione ematologica basale valida. Queste analisi permettono di includere come soggetti responsivi i pazienti responsivi al basale che hanno mantenuto la risposta dopo il basale.
- ^e Comprende i pazienti (N) che hanno conseguito o mantenuto una CHR per i pazienti in FC e una OHR per i pazienti in FA e FB.
- ^f Compresi i pazienti (N) che hanno ricevuto almeno 1 dose di bosutinib.

In base ai dati clinici limitati dello studio di Fase I/II, sono state osservate delle evidenze di attività clinica nei pazienti con mutazioni BCR-ABL (vedere Tabella 6).

Tabella 6 – Risposta in base allo status delle mutazioni BCR-ABL nella popolazione valutabile con LMC in FC: precedenti imatinib e dasatinib e/o nilotinib (terza linea)

Status delle mutazioni BCR-ABL al basale	Incidenza al basale n (%) ^a	MCyR raggiunta o mantenuta Resp/Val ^b (%) n=112
Mutazione valutata	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Nessuna mutazione	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Almeno 1 mutazione	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutazioni resistenti a dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutazioni resistenti a nilotinib ^c	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 di raccolta dei dati: 02 ottobre 2015

Nota: Le mutazioni al basale sono state identificate precedentemente alla prima somministrazione del farmaco in studio al paziente.

Abbreviazioni: BCR-ABL = traslocazione del gene Abelson dal cromosoma 9 alla regione di raggruppamento dei punti di rottura; FC = fase cronica; LMC = leucemia mieloide cronica; MCyR = risposta citogenetica maggiore; N/n = numero di pazienti; Resp = responders, Val = valutabile.

^a La percentuale si basa sul numero di pazienti con valutazione di mutazione al basale.

^b La popolazione valutabile include pazienti che hanno avuto una valutazione di malattia al basale valida.

^c 2 pazienti hanno avuto più di una mutazione in questa categoria.

Un paziente con la mutazione E255V precedentemente trattata con nilotinib ha ottenuto CHR come miglior risposta.

I test *in vitro* indicavano che bosutinib presenta attività limitata verso la mutazione T315I o V299L. Non si prevede quindi attività clinica nei pazienti portatori di queste mutazioni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bosulif in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con LMC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura definita "approvazione subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno una volta all'anno e questo RCP verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una dose singola di bosutinib (500 mg) con alimenti in soggetti sani, la biodisponibilità assoluta era pari al 34%. L'assorbimento si è rivelato relativamente lento, con un tempo mediano alla concentrazione di picco (t_{max}) di 6 ore. Bosutinib presenta aumenti proporzionali alla dose dell'AUC e della C_{max} nell'intervallo di dose tra 200 e 600 mg. L'assunzione di cibo aumenta la C_{max} di bosutinib di 1,8 volte e l'AUC di bosutinib di 1,7 volte rispetto allo stato a digiuno. In pazienti affetti da LMC allo steady state, la C_{max} (media geometrica, coefficiente di variazione [CV]%) è stata di 145 (14) ng/ml, e l'AUC_{ss} (media geometrica, CV%) è stata di 2.700 (16) ng•h/ml dopo la somministrazione quotidiana di bosutinib a 400 mg con il cibo. Dopo 500 mg di bosutinib ogni giorno assunti con il cibo, la C_{max} è stata di 200 (6) ng/ml e l'AUC_{ss} è stata 3.640 (12) ng•h/ml. La solubilità di bosutinib è pH-dipendente e l'assorbimento diminuisce in caso di aumento del pH gastrico (vedere paragrafo 4.5).

Distribuzione

Dopo la somministrazione di una dose singola endovenosa di 120mg di bosutinib in soggetti sani, bosutinib presentava un volume di distribuzione medio (% coefficiente di variazione [CV]) di 2.331 (23) l, a indicare che bosutinib è ampiamente distribuito al tessuto extra-vascolare.

Bosutinib si è legato altamente alle proteine plasmatiche umane *in vitro* (94%) ed *ex vivo* nei soggetti sani (96%) e il legame non è risultato dipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno indicato che bosutinib (molecola di partenza) è soggetto a metabolismo prevalentemente epatico nell'uomo. Dopo la somministrazione di una dose singola o di più dosi di bosutinib (400 o 500 mg) nell'uomo, è emerso che i metaboliti circolanti principali erano il bosutinib ossideclorurato (M2) e *N*-demetilato (M5), con il bosutinib *N*-ossido (M6) come metabolita circolante secondario. L'esposizione sistemica del metabolita *N*-demetilato corrispondeva al 25% di quella della molecola di partenza, mentre per il metabolita ossideclorurato era il 19% di quella della molecola di partenza. Tutti e 3 i metaboliti hanno presentato un'attività che è risultata ≤5% di quella di bosutinib in un saggio di proliferazione dei fibroblasti ancoraggio-indipendente con trasformazione Src. Nelle feci, bosutinib e *N*-demetil bosutinib sono risultati i principali componenti correlati al farmaco. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il principale isozima del P450 che interviene nel metabolismo del bosutinib è il CYP3A4 e gli studi di interazione tra farmaci hanno mostrato che

ketoconazolo e rifampicina avevano degli effetti notevoli sulla farmacocinetica del bosutinib (vedere paragrafo 4.5). Non è stato osservato metabolismo di bosutinib con i CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A5.

Eliminazione

In soggetti sani trattati con una dose endovenosa singola di 120 mg di bosutinib, l'emivita media (%CV) terminale è stata di 35,5 (24) ore e la clearance media (% CV) è stata di 61,9 (26) litri/ora. In uno studio sul bilancio di massa con bosutinib somministrato per via orale, mediamente il 94,6% della dose totale è stato recuperato nell'arco di 9 giorni; le feci (91,3%) sono state la via di escrezione principale, mentre il 3,29% della dose è stata recuperata nelle urine. Il settantacinque per cento della dose è stato recuperato entro 96 ore. L'escrezione di bosutinib immodificato nelle urine è stata esigua, con approssimativamente l'1% della dose, sia nei soggetti sani che in quelli con tumori solidi maligni in stadio avanzato.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Una dose di 200 mg di bosutinib somministrata con del cibo è stata valutata in una coorte di 18 soggetti con compromissione epatica (classi di Child-Pugh A, B e C) e 9 soggetti sani con caratteristiche corrispondenti. La C_{max} di bosutinib nel plasma è aumentata rispettivamente di 2,4 volte, 2 volte e 1,5 volte nelle classi Child-Pugh A, B e C, mentre l'AUC di bosutinib nel plasma è aumentata rispettivamente di 2,3 volte, 2 volte e 1,9 volte. La $t_{1/2}$ di bosutinib è aumentata nei pazienti con compromissione epatica rispetto ai soggetti sani.

Compromissione renale

In uno studio sulla compromissione renale, è stata somministrata una dose singola di 200 mg di bosutinib con del cibo a 26 soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa e a 8 corrispondenti volontari sani. La compromissione renale era basata sulla CL_{Cr} (calcolata con la formula di Cockcroft-Gault) di < 30 ml/min (compromissione renale severa), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (compromissione renale moderata) o $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (compromissione renale lieve). I soggetti con compromissione renale moderata e severa hanno mostrato un aumento dell'AUC rispetto ai volontari sani rispettivamente del 35% e del 60%. L'esposizione massima C_{max} è aumentata del 28% e del 34% nei gruppi con compromissione moderata e severa, rispettivamente. L'esposizione a bosutinib non è aumentata nei soggetti con compromissione renale lieve. L'emivita di eliminazione di bosutinib nei soggetti con compromissione renale è risultata simile a quella dei soggetti sani.

Gli aggiustamenti della dose per la compromissione renale sono stati basati sui risultati di questo studio e sulla farmacocinetica lineare nota di bosutinib nel range di dosaggio da 200 a 600 mg.

Età, sesso ed etnia

Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti di questi fattori demografici. Le analisi di farmacocinetica sulla popolazione condotte in pazienti con leucemia Ph + o tumori solidi maligni indicano che età, sesso, peso corporeo ed etnia non esercitano effetti clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Bosulif non è stato ancora studiato nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bosutinib è stato valutato in studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità, di tossicità riproduttiva e di fototossicità.

Studi farmacologici di sicurezza

Bosutinib non ha esercitato effetti sulle funzioni respiratorie. In uno studio condotto sul sistema nervoso centrale (SNC), ratti trattati con bosutinib hanno mostrato una diminuzione della dimensione della pupilla e compromissione dell'andatura. Non è stato stabilito un livello di nessun effetto

osservato (*no observed effect level*, NOEL) per la dimensione della pupilla, ma il NOEL per la compromissione dell'andatura si raggiungeva a esposizioni di circa 11 volte superiori l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 400 mg e di 8 volte superiore l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 500 mg (in base alla C_{max} non legata nella rispettiva specie). L'attività di bosutinib *in vitro* nei saggi hERG ha suggerito un potenziale di prolungamento della ripolarizzazione ventricolare cardiaca (QTc). In uno studio con bosutinib orale nei cani, bosutinib non ha determinato variazioni della pressione arteriosa, aritmie atriali o ventricolari anormali o prolungamento dell'intervallo PR, QRS o QTc nell'ECG a esposizioni fino a 3 volte l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 400 mg e 2 volte l'esposizione dell'uomo derivante dalla dose clinica di 500 mg (in base alla C_{max} non legata nella rispettiva specie). È stato osservato un aumento tardivo della frequenza cardiaca. In uno studio con somministrazione per via endovenosa nei cani, si sono osservati aumenti transitori della frequenza cardiaca, diminuzioni della pressione arteriosa e un prolungamento minimo del QTc (<10 ms) a esposizioni variabili da circa 6 volte a 20 volte l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 400 mg e tra 4 volte e 15 volte l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 500 mg (in base alla C_{max} non legata nella rispettiva specie). La correlazione tra gli effetti osservati e il trattamento con il medicinale non era conclusiva.

Tossicità a dose ripetuta

Studi di tossicità a dose ripetuta condotti nei ratti per una durata fino a 6 mesi e nei cani fino a 9 mesi hanno rivelato che l'apparato gastrointestinale è l'organo bersaglio primario della tossicità del bosutinib. I segni clinici di tossicità hanno compreso variazioni fecali e sono risultati associati a un minore consumo di cibo e a perdita di peso corporeo che occasionalmente hanno portato alla morte o all'eutanasia elettiva.

Istopatologicamente sono stati osservati dilatazione luminale, iperplasia di cellule caliciformi, emorragia, erosione ed edema del tratto intestinale, nonché eritrocitosi sinusale ed emorragia nei linfonodi mesenterici. Nei ratti anche il fegato è stato identificato come organo bersaglio. L'effetto tossico si è manifestato con un aumento del peso del fegato, correlato a ipertrofia epatocellulare, in assenza di enzimi epatici elevati o segni microscopici di citotossicità epatocellulare. Non è nota la rilevanza di tale fenomeno nell'uomo. Il confronto dell'esposizione tra varie specie indica che le esposizioni che non hanno indotto eventi avversi negli studi di tossicità, rispettivamente di 6 e di 9 mesi nei ratti e nei cani, erano sovrapponibili all'esposizione nell'uomo derivante da una dose clinica di 400 mg o 500 mg (in base all'AUC non legata nella rispettiva specie).

Genotossicità

Gli studi di genotossicità in sistemi batterici *in vitro* e in sistemi di mammiferi *in vitro* e *in vivo* con o senza attivazione metabolica non hanno rivelato alcuna evidenza di potenziale mutageno del bosutinib.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

In uno studio di fertilità condotto sui ratti, la fertilità è risultata lievemente ridotta nei soggetti di sesso maschile. Nelle femmine sono stati osservati aumento del riassorbimento embrionale e diminuzione degli impianti e degli embrioni vitali. Le dosi a cui non si sono osservati effetti avversi per la riproduzione nei maschi (30 mg/kg/die) e nelle femmine (3 mg/kg/die) corrispondevano a esposizioni uguali rispettivamente a 0,6 e 0,3 volte l'esposizione nell'uomo risultante dalla dose clinica di 400 mg e 0,5 volte e 0,2 volte l'esposizione nell'uomo ottenuta con la dose clinica di 500 mg (in base all'AUC della frazione libera nelle rispettive specie). Non si possono escludere effetti sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 4.6).

L'esposizione fetale alla radioattività derivata dal bosutinib durante la gravidanza è stata dimostrata in uno studio di trasferimento placentare in femmine gravide di ratto Sprague-Dawley. In uno studio separato, bosutinib è stato somministrato per via orale a ratti in stato di gravidanza durante il periodo dell'organogenesi a dosi di 1, 3 e 10 mg/kg/die. Questo studio non ha esposto ratti in stato di gravidanza a una quantità di bosutinib sufficiente per valutare appieno gli esiti avversi. In uno studio di tossicità dello sviluppo condotto nei conigli alla dose tossica per la madre, si sono osservate anomalie fetali (fusione dello sterno e 2 feti con varie osservazioni viscerali) e una lieve diminuzione del peso corporeo dei feti. L'esposizione alla dose massima valutata nei conigli (10 mg/kg), che non ha determinato effetti avversi per il feto, era 0,9 volte e 0,7 volte l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 400 o 500 mg, rispettivamente (in base all'AUC della frazione libera nelle rispettive specie).

Dopo una somministrazione orale singola (10 mg/kg) di bosutinib radiomarcato con [¹⁴C] a ratti Sprague-Dawley in allattamento, la radioattività è stata prontamente escreta nel latte materno già 0,5 ore dopo la somministrazione. La concentrazione della radioattività nel latte era fino a 8 volte superiore rispetto a quella nel plasma. Questo ha portato alla comparsa di concentrazioni misurabili di radioattività nel plasma dei cuccioli in allattamento.

Carcinogenicità

Bosutinib non è risultato cancerogeno nello studio di carcinogenicità della durata di 2 anni condotto sui ratti.

Fototossicità

Bosutinib ha dimostrato la capacità di assorbire la luce nella gamma UV-B e UV-A e si distribuisce nella cute e nel tratto uveale di ratti pigmentati. Bosutinib non ha però dimostrato un potenziale fototossico per cute e occhi in ratti pigmentati esposti al farmaco in presenza di radiazioni UV, a esposizioni di bosutinib fino a 3 volte e 2 volte l'esposizione nell'uomo derivante dalla dose clinica di 400 o 500 mg, rispettivamente (in base alla C_{max} non legata nella rispettiva specie).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio croscarmellosso (E468)
Poloxamer 188
Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico
Diossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)

Inoltre, per Bosulif 100 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro giallo (E172)

Inoltre, per Bosulif 400 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Inoltre, per Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/PVC a tre strati di colore bianco, sigillato con retro in alluminio sfondabile, contenente 14 o 15 compresse.

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film

Ogni astuccio contiene 28 o 30 compresse oppure 112.

Bosulif 400 mg compresse rivestite con film

Ogni astuccio contiene 28 o 30 compresse.

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

Ogni astuccio contiene 28 o 30 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 8 febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PERL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Condurre uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di bosutinib nei pazienti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ LMC) trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-kinasi e per i quali imatinib, nilotinib e dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche adeguate.	Relazione finale sullo studio clinico: 30 settembre 2018

Agenzia Italiana del Farmaco