

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bosutinib Teva 100 mg comprimate filmate
Bosutinib Teva 400 mg comprimate filmate
Bosutinib Teva 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bosutinib Teva 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține bosutinib 100 mg (sub formă de dihidrat).

Bosutinib Teva 400 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține bosutinib 400 mg (sub formă de dihidrat).

Bosutinib Teva 500 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține bosutinib 500 mg (sub formă de dihidrat).x

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Bosutinib Teva 100 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, cu dimensiunea de aproximativ 11 mm × 5 mm, marcate cu "100" pe o față și cu "B" pe cealaltă față.

Bosutinib Teva 400 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocalie, cu dimensiunea de aproximativ 16 mm × 9 mm, marcate cu "400" pe o față și cu "B" pe cealaltă față.

Bosutinib Teva 500 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roșie, cu dimensiunea de aproximativ 18 mm × 9 mm, marcate cu "500" pe o față și cu "B" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bosutinib Teva 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, faza accelerată (FA) și faza blastică (FB), tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozin-kinază [ITK] și pentru care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată, cu excepția pacienților care prezintă rezistență la imatinib și mutații la nivelul aminoacizilor F 317L și/sau F 486S.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

LMC Ph+ în FC nou-diagnosticată

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

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

Ajustări ale dozei

În studiul clinic de fază 1/2 efectuat la pacienți cu LMC care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul administrat anterior au fost permise creșteri ale dozei de la 500 mg la 600 mg o dată pe zi, doză administrată cu alimente, la pacienții care nu au reușit să obțină răspuns hematologic complet (RHC) până în săptămâna 8 sau răspuns citogenetic complet (RCyC) până în săptămâna 12 și la care nu s-au înregistrat evenimente adverse de gradul 3 sau mai severe posibil corelate cu medicamentul de investigație clinică. În studiul clinic de fază 3 la pacienți nou-diagnosticați cu LMC în FC tratați cu bosutinib 400 mg, au fost permise creșteri ale dozei în trepte de câte 100 mg până la o doză maximă de 600 mg administrată o dată pe zi împreună cu alimente dacă pacienții nu au prezentat transcripturi ale genelor din regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson (*breakpoint cluster region-Abelson*, BCR-ABL) $\leq 10\%$ în luna 3, nu au avut vreo reacție adversă de gradul 3 sau 4 la momentul creșterii dozei și toate toxicitățile nonhematologice de grad 2 s-au remis cel puțin la gradul 1. În cadrul studiului de fază 4 la pacienți cu LMC Ph+ tratați anterior cu unul sau mai mulți ITK, au fost permise creșteri ale dozei de la 500 mg la 600 mg o dată pe zi, doză administrată cu alimente, la pacienții cu răspuns nesatisfăcător la tratament sau cu semne de progresie a bolii în absența oricăror evenimente adverse de gradul 3 sau 4 sau de gradul 2 persistente.

În studiul de fază 1/2 la pacienți cu LMC care prezentau rezistență sau intoleranță la terapia anterioară și care au inițiat tratamentul la o doză ≤ 500 mg, s-a crescut doza la 600 mg zilnic la 93 (93/558; 16,7 %) pacienți.

În studiul de fază 3 la pacienți cu LMC în FC nou-diagnosticată care au început tratamentul cu bosutinib la doza de 400 mg, au existat creșteri ale dozei la 500 mg zilnic la 58 pacienți, în total (21,6 %). În plus, la 10,4 % dintre pacienții grupului de tratament cu bosutinib au existat creșteri suplimentare ale dozei la 600 mg zilnic.

În studiul de fază 4 la pacienți cu LMC Ph+ tratați anterior cu unul sau mai mulți ITK care au inițiat tratamentul cu bosutinib la 500 mg zilnic, 1 pacient (0,6 %) a avut o creștere a dozei până la 600 mg zilnic.

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 semnificative 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 scăderii dozei, administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.4). Pacienților li s-au administrat și doze mai mici de 300 mg/zi, însă eficacitatea acestora nu a fost stabilită.

Creșterea valorilor transaminazelor hepatice: în caz de creștere a transaminazelor hepatice $> 5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) ale laboratorului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt până când acestea revin la valori $\leq 2,5 \times$ LSVN și poate fi reluat ulterior cu doza de 400 mg o dată pe zi. În cazul în care revenirea la aceste valori necesită mai mult de 4 săptămâni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bosutinib. Dacă apar creșteri ale transaminazelor $\geq 3 \times$ LSVN concomitent cu creșteri ale bilirubinei $> 2 \times$ LSVN și ale fosfatazei alcaline $< 2 \times$ LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bosutinib (vezi pct. 4.4).

Diaree: în diareea de gradul 3-4, conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (CTCAE, NCI), tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și poate fi reluat după remisie, cu doza de 400 mg o dată pe zi de la un grad ≤ 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 ^a $< 1,0 \times 10^9/l$ 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 interval de 2 săptămâni. Dacă valorile parametrilor hemogramei rămân scăzute timp de > 2 săptămâni, după recuperare se reduce doza cu 100 mg și se reia tratamentul. Dacă citopenia reapare, se reduce doza cu încă 100 mg după recuperare și se reia tratamentul. Pacienților li s-au administrat și doze mai mici de 300 mg/zi; eficacitatea acestora nu a fost stabilită.
---	--

^aNAN = număr absolut de neutrofile

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară o recomandare specifică privind dozele la vârstnici. Deoarece informațiile disponibile pentru vârstnici sunt limitate, trebuie manifestată prudență la acești pacienți.

Insuficiență renală

Pacienții cu valori ale creatininei serice $> 1,5 \times \text{LSVN}$ 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.

Pacienți nou-diagnosticați cu LMC Ph+ în FC

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei $[\text{CL}_{\text{Cr}}]$ de 30 până la 50 ml/min, estimat prin formula Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg pe zi, administrată împreună cu alimente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei $[\text{CL}_{\text{Cr}}] < 30$ ml/min, estimat prin formula Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 200 mg pe zi, administrată împreună cu alimente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi împreună cu alimente în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau la 300 mg o dată pe zi în cazul pacienților cu insuficiență renală severă poate fi luată în considerare dacă aceștia nu prezintă reacții adverse severe sau moderate și persistente și dacă nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic sau molecular adecvat.

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (CL_{Cr} de 30 până la 50 ml/min, estimat prin formula Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, estimat prin formula Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Creșterea dozei la 500 mg o dată pe zi în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau la 400 mg o dată pe zi în cazul pacienților cu insuficiență renală severă poate fi luată în considerare la pacienții care nu au prezentat reacții adverse severe sau moderate și persistente și dacă aceștia nu obțin 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 prudență la pacienții cu afecțiuni cardiace relevante (vezi pct. 4.4).

Tulburare gastro-intestinală recentă sau în evoluție, semnificativă clinic

Pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale recente sau în evoluție, semnificative din punct de vedere clinic (de exemplu vărsături severe și/sau diaree) au fost excluși din studiile clinice. Trebuie manifestată prudență la pacienții care au sau au avut recent o afecțiune gastro-intestinală semnificativă clinic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Bosutinib Teva trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Dacă se întârzie administrarea unei doze cu mai mult de 12 ore, pacientului nu trebuie să i se administreze o doză suplimentară. Pacientul va lua doza prescrisă obișnuită în ziua următoare.

4.3 Contraindicații

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

Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.1 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Valori anormale ale funcției hepatice

Tratamentul cu bosutinib se asociază cu creșterea valorilor transaminazelor serice (alaninaminotransferază [ALT], aspartataminotransferază [AST]).

În general, creșterile transaminazelor serice au apărut devreme în cursul tratamentului (dintre pacienții care au prezentat creșteri de orice grad ale transaminazelor, la > 80% primul eveniment de acest tip a survenit în primele 3 luni). Pacienții care primesc bosutinib trebuie să 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.

Creșterile transaminazelor trebuie abordate terapeutic prin întreruperea temporară a tratamentului cu bosutinib (luându-se în considerare reducerea dozei după revenirea la gradul 1 sau la valoarea inițială) și/sau prin oprirea tratamentului. Creșterile transaminazelor, în special în contextul creșterilor concomitente ale bilirubinei pot fi un prim indiciu al afectării hepatice induse de medicament, iar acești pacienți trebuie abordați terapeutic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Diaree și vărsături

Tratamentul cu bosutinib se asociază cu diaree și vărsături; prin urmare, pacienții care prezintă sau au prezentat recent tulburări gastro-intestinale semnificative clinic trebuie să utilizeze cu prudență acest medicament 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 abordați terapeutic prin tratamentul standard, care include un medicament antidiareic sau antiemetic și/sau reechilibrare hidrică. În plus, cazurile de diaree și vărsături pot fi abordate terapeutic și prin întreruperea temporară a tratamentului cu bosutinib, prin reducerea dozei și/sau oprirea tratamentului (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” - aritmii; de aceea, administrarea în asociere cu domperidonă trebuie evitată. Acesta 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. Hemoleucograma completă trebuie efectuată săptămânal în prima lună și apoi lunar, sau ori de câte ori este indicat clinic. Cazurile de mielosupresie trebuie/pot fi abordate terapeutic prin întreruperea temporară a tratamentului cu bosutinib, prin reducerea dozei și/sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Retenție de lichide

Tratamentul cu bosutinib poate fi asociat cu retenție de lichide, care include revărsat pericardic, revărsat pleural, edem pulmonar și/sau edem periferic. Pacienții trebuie monitorizați și abordați terapeutic conform standardului terapeutic. În plus, retenția de lichide poate fi gestionată și prin întreruperea temporară a tratamentului cu bosutinib, reducerea dozei și/sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Lipaza serică

Au fost observate creșteri ale valorii lipazei serice. Se recomandă prudență la pacienții cu pancreatită în antecedente. În cazul în care creșterile lipazei sunt însoțite de simptome abdominale, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și trebuie luate în considerare măsuri adecvate de diagnostic pentru a exclude pancreatita (vezi pct. 4.2).

Infecții

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

Potențial 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 clinic, care includ infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă sau bradicardie semnificativă clinic sau la pacienții în tratament cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc (de exemplu medicamente antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QTc [pct. 4.5]). Prezența hipopotasemiei și hipomagneziemiei poate amplifica suplimentar acest efect.

Se recomandă monitorizarea pentru un eventual efect asupra intervalului QTc și efectuarea unei electrocardiografe (ECG) de referință înainte de începerea tratamentului cu bosutinib și ori de câte ori este indicat clinic. Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie să fie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

Insuficiență renală

Tratamentul cu bosutinib poate induce declinul semnificativ clinic al funcției renale la pacienții cu LMC. La pacienții tratați cu bosutinib în cadrul studiilor clinice s-a observat scăderea în timp a ratei de filtrare glomerulară estimate (RFG_e). La pacienții cu LMC în FC nou-diagnosticată tratați cu doze de 400 mg, scăderea mediană a RFG_e față de valoarea inițială a fost de 11,1 ml/min/1,73 m² la 1 an și de 14,1 ml/min/1,73 m² la 5 ani pentru pacienții aflați în tratament. La pacienții cu LMC netratați anterior care au administrat doze de 500 mg, scăderea mediană a RFG_e a fost de 9,2 ml/min/1,73 m² la 1 an, de 12,0 ml/min/1,73 m² la 5 ani și de 16,6 ml/min/1,73 m² la 10 ani pentru pacienții aflați în tratament. La pacienții cu LMC în FC în stadiu avansat tratați anterior care au administrat doze de 500 mg, scăderea mediană a RFG_e a fost de 7,6 ml/min/1,73 m² la 1 an, 12,3 ml/min/1,73 m² la 5 ani și de 15,9 ml/min/1,73 m² la 10 ani pentru pacienții aflați în tratament. La pacienții cu LMC Ph+ tratați anterior cu unul sau mai mulți ITK care au administrat doze de 500 mg, scăderea mediană a RFG_e față de valoarea inițială a fost de 9,2 ml/min/1,73 m² la 1 an și de 14,5 ml/min/1,73 m² la 4 ani pentru pacienții aflați în tratament.

Este important ca funcția renală să fie evaluată anterior inițierii tratamentului și să fie monitorizată îndeaproape pe parcursul tratamentului cu bosutinib, acordându-se o atenție deosebită pacienților cu funcție renală compromisă preexistentă sau pacienților care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală, inclusiv aceluia care utilizează concomitent medicamente cu potențial de nefrotoxicitate, cum sunt diureticele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), antagoniștii receptorilor angiotensinei și medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Într-un studiu privind insuficiența renală, expunerile la bosutinib au fost crescute la subiecții cu insuficiență renală moderată și severă. Se recomandă reducerea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu valori ale creatininei serice $> 1,5 \times \text{LSVN}$ au fost excluși din studiile clinice privind LMC. Conform unei analize de farmacocinetică populațională, la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă s-a observat creșterea expunerii (ASC) la începutul tratamentului în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Datele clinice pentru pacienții cu LMC și insuficiență renală moderată care au primit o doză crescută 600 mg bosutinib sunt foarte limitate (n=3).

Rasa asiatică

Conform analizelor farmacocinetice populaționale, persoanele de rasă asiatică au avut un clearance mai scăzut, având ca rezultat o creștere a expunerii. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru eventuale reacții adverse, în special în cazul creșterii dozei.

Reacții cutanate severe

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

Sindrom de liză tumorală

Având în vedere posibila apariție a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corecția deshidratării semnificative clinic și tratarea concentrațiilor mari de acid uric, înainte de inițierea tratamentului cu 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 cu serologie pozitivă pentru VHB (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu bosutinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe întreaga durată a tratamentului și timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Fotosensibilitate

Expunerea la lumina solară directă sau la radiații ultraviolete (UV) trebuie evitată sau redusă la minimum din cauza riscului de apariție a fotosensibilității asociate tratamentului cu bosutinib. Pacienții trebuie instruiți să ia măsuri de precauție cum ar fi purtarea de îmbrăcăminte protectoare și utilizarea cremelor cu factor ridicat de protecție solară (SPF).

Inductori ai izoenzimei 3A a citocromului P-450 (CYP3A)

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a bosutinib cu inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A, deoarece se va produce o creștere a concentrației plasmatice de 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 trebuie administrat un inhibitor CYP3A puternic sau moderat în timpul tratamentului cu bosutinib, trebuie luată în considerare o întrerupere a tratamentului cu bosutinib sau o reducere a dozei de bosutinib.

Inductori ai CYP3A

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

Efectul alimentelor

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra bosutinib

Inhibitori ai CYP3A

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a bosutinib cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (include, dar nu se limitează la itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, produse din grapefruit, inclusiv suc de grapefruit) sau inhibitori moderați ai CYP3A (include, dar nu se limitează la fluconazol, ciprofloxacina, eritromicină, diltiazem, verapamil,

amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib), deoarece se va produce o creștere a concentrației plasmatice de bosutinib.

Trebuie manifestată precauție la utilizarea inhibitorilor slabi ai CYP3A concomitent cu bosutinib.

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

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

Într-un studiu care a inclus 24 de voluntari sănătoși cărora li s-au administrat 5 doze zilnice de 400 mg de ketoconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) concomitent cu o doză unică de 100 mg de 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 voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 125 mg de aprepitant (un inhibitor moderat al CYP3A) concomitent cu o doză unică de 500 mg de 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 CYP3A

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a bosutinib cu inductori puternici ai CYP3A (include, dar nu se limitează la carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare) sau inductori moderați ai CYP3A (include, dar nu se limitează la bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină), deoarece se va produce 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 CYP3A este puțin probabil să compenseze suficient scăderea expunerii.

Se impune prudență la utilizarea inhibitorilor ușori ai CYP3A concomitent cu bosutinib.

După administrarea unei doze unice de bosutinib concomitent cu șase 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, la 6% din valorile atinse atunci când bosutinib 500 mg a fost administrat în monoterapie.

Inhibitori de pompă 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, administrarea orală în condiții de repaus alimentar a unei doze unice de bosutinib (400 mg) concomitent cu doze orale multiple de lansoprazol (60 mg) a scăzut valorile 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 voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 500 mg de bosutinib concomitent cu o doză unică de 150 mg de dabigatran etexilat mesilat (un substrat al glicoproteinei P [gp-P]), după ingestia de alimente, bosutinib nu a crescut valorile C_{max} sau ASC plasmatică ale dabigatranului, comparativ cu dabigatran etexilat mesilat administrat în monoterapie. Rezultatele studiului indică faptul că bosutinib nu prezintă efecte inhibitorii relevante clinic asupra gp-P.

Un studiu *in vitro* indică o probabilitate scăzută de apariție a interacțiunilor medicamentoase la administrarea de 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 o probabilitate scăzută de apariție a interacțiunilor medicamentoase la administrarea de doze terapeutice, ca rezultat al inhibiției de către bosutinib a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4/5.

Studiile *in vitro* indică un potențial scăzut al bosutinib de inhibare a proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP, la nivel sistemic), a polipeptidelor transportoare de anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, a transportorilor anionici organici (OAT)1, OAT3, a transportorului de cationi organici (OCT)2 la concentrații relevante din punct de vedere clinic, dar are potențialul de a inhiba BCRP la nivelul tractului gastro-intestinal și OCT1.

Medicamentele antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT

Bosutinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv la pacienții care utilizează medicamente antiaritmice precum amiodarona, disopiramide, procainamida, chinidina și sotalolul sau alte medicamente care pot cauza prelungirea intervalului QT, cum sunt clorochina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidolul, metadona și moxifloxacină (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu bosutinib și timp de cel puțin 1 lună după administrarea ultimei doze și să evite să rămână însărcinate 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 la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Utilizarea bosutinib nu este recomandată în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive. În cazul în care bosutinib este utilizat pe durata sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul administrării bosutinib, aceasta trebuie avertizată cu privire la posibilele efecte nocive asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bosutinib și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Un studiu cu bosutinib marcat cu [¹⁴C] radioactiv administrat la șobolani a demonstrat excreția radioactivității derivate din bosutinib în laptele matern (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude 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 solicite consiliere privind conservarea spermei înainte de începerea tratamentului din cauza posibilității de scădere a 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 care administrează bosutinib prezintă amețeală, oboseală, tulburări de vedere sau alte reacții adverse cu un potențial impact asupra capacității de a

conduce vehicule și 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, 1372 pacienți cu leucemie au primit cel puțin 1 doză de bosutinib în monoterapie. Durata mediană a tratamentului a fost de 26,30 luni (interval: 0,03 - 170,49 luni). Acești pacienți erau fie recent diagnosticați cu LMC în FC, fie rezistenți sau intoleranți la tratamentul anterior, cu LMC în faza cronică, accelerată sau blastică ori cu leucemie limfoblastică acută (LLA) Ph+. Dintre acești pacienți, 268 (doză inițială de 400 mg) și 248 (doză inițială de 500 mg) sunt proveniți din cele 2 studii de fază 3 la pacienți cu LMC netratați anterior, 60 (doză inițială de 400 mg) sunt proveniți dintr-un studiu de fază 2 la pacienți cu LMC netratați anterior, 570 și 63 (faza 2: doză inițială de 500 mg) sunt proveniți din 2 studii de fază 1/2 la pacienți cu leucemie Ph+ tratați anterior, iar 163 (doză inițială de 500 mg) provin dintr-un studiu de fază 4 la pacienți cu LMC tratați anterior. Durata mediană a tratamentului a fost de 55,1 luni (interval: 0, 2 - 60,05 luni), 61,6 luni (0,03 - 145,86 luni), 15,3 luni (interval: 0,3 - 21,8 luni), 11,1 luni (interval: 0,03 - 170,49 luni), 30,2 luni (interval: 0,2 - 85,6 luni) și, respectiv, 37,80 luni (interval: 0,16 - 50,0 luni). Analizele privind siguranța au inclus date dintr-un studiu de extensie finalizat.

A fost raportată cel puțin 1 reacție adversă de orice grad de toxicitate la 1349 (98,3 %) pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la $\geq 20\%$ dintre pacienți au fost diareea (80,4%), greața (41,5%), durerea abdominală (35,6%), trombocitopenia (34,4%), vărsăturile (33,7%), erupțiile cutanate tranzitorii (32,8%), creșterea valorilor ALT (28,0%), anemia (27,2%), pirexia (23,4%), creșterea valorilor AST (22,5%), fatigabilitatea (32,0%) și cefaleea (20,3%). A fost raportată cel puțin 1 reacție adversă de grad 3 sau grad 4 la 943 (68,7%) pacienți. Reacțiile adverse de grad 3 sau grad 4 raportate la $\geq 5\%$ pacienți au fost trombocitopenie (19,7%), creșterea valorilor ALT (14,6%), neutropenia (10,6%), diareea (10,6%), anemia (10,3%), creșterea valorilor lipazei (10,1%), creșterea valorilor AST (6,7%) și erupția cutanată tranzitorie (5,0%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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 cu LMC în FC, recent-diagnosticată, 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 sunt prezentate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente (1/10), frecvente (1/100 și $<1/10$), mai puțin frecvente (1/1000 și $<1/100$), rare (1/10 000 și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 - Reacțiile adverse pentru bosutinib

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecții de tract respirator (care includ infecție la nivelul tractului respirator inferior, infecție virală a tractului respirator, infecție la nivelul tractului respirator superior, infecție virală a tractului respirator superior), rinofaringită
Frecvente	Pneumonie (care include pneumonie atipică, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică, pneumonie necrozantă, pneumonie streptococică), gripă (include gripa H1N1), bronșită
Neoplasme benigne, maligne și de tip nedeterminat (inclusiv chisturi și polipi)	
Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală**
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Trombocitopenie (care include scăderea numărului de trombocite), neutropenie (care include scăderea numărului de neutrofile), anemie (care include scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de celule roșii)

Frecvente	Leucopenia (include scăderea numărului de celule albe)
Mai puțin frecvente	Neutropenie febrilă, granulocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Mai puțin frecvente	Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut
Frecvente	Deshidratare, hiperpotasemie (include creșterea potasiului din sânge), hipofosfatemie (include scăderea fosforului din sânge)
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeală, cefalee
Frecvente	Disgeuzie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente	Revărsat pericardic
Mai puțin frecvente	Pericardită
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipertensiune arterială (include tensiune arterială crescută, tensiune arterială sistolică crescută, hipertensiune arterială esențială, criză hipertensivă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Revărsat pleural, dispnee, tuse
Frecvente	Hipertensiune pulmonară (include hipertensiune arterială pulmonară, creșterea tensiunii arteriale pulmonare), insuficiență respiratorie
Mai puțin frecvente	Edem pulmonar acut (include edem pulmonar)
Cu frecvență necunoscută	Boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, vărsături, greață, durere abdominală (include disconfort abdominal, durere în abdomenul inferior, durere în abdomenul superior, sensibilitate abdominală, durere gastro-intestinală)
Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală (include hemoragie anală, hemoragie gastrică, hemoragie intestinală, hemoragie gastro-intestinală inferioară, hemoragie rectală, hemoragie gastro-intestinală superioară), pancreatită (include pancreatită acută), gastrită
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hepatotoxicitate (include hepatită, hepatită toxică, tulburare hepatică), anomalii ale funcției hepatice (include valori crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, valori crescute ale testelor funcționale hepatice, valori crescute ale transaminazelor)
Mai puțin frecvente	Leziuni hepatice (include leziuni hepatice induse de medicamente, leziuni hepato-celulare)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupecție cutanată tranzitorie (include erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă), prurit
Frecvente	Reacție de fotosensibilitate (include erupție polimorfică ușoară), urticarie, acnee
Mai puțin frecvente	Eritem polimorf, erupție cutanată exfoliativă, erupție indusă medicamentos
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson**, necroliză epidermică toxică**

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, dorsalgie
Frecvente	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Leziuni renale acute, insuficiență renală, disfuncție renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Edem (include edem palpebral, edem facial, edem generalizat, edem localizat, edem periferic, edem periorbital, umflarea țesutului periorbital, umflarea țesuturilor periferice, umflare, umflare a pleoapei), febră, fatigabilitate (include astenie, stare de rău)
Frecvente	Durere toracică (include disconfort toracic), durere
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Valori crescute ale lipazei (include hiperlipazemie), valori crescute ale alaninaminotransferazei (include valori anormale ale alaninaminotransferazei), valori crescute ale aspartataminotransferazei, valori crescute ale creatininei serice
Frecvente	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (include sindrom QT lung), valori crescute ale amilazei (include hiperamilazemie), valori crescute ale creatinfosfokinazei serice, valori crescute ale gama-glutamilttransferazei, valori crescute ale bilirubinei sanguine (include hiperbilirubinemie, valori crescute ale bilirubinei conjugate, valori crescute ale bilirubinei neconjugate)

** Reacție adversă identificată după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierile prezentate mai jos se bazează pe populația de evaluare a siguranței alcătuită din 1372 pacienți care au primit cel puțin 1 doză de bosutinib și care aveau fie LMC în FC recent diagnosticată, fie LMC în FC, FA sau FB ori LLA Ph+ și rezistență sau intoleranță la tratamentul administrat anterior.

Tulburări sistemice hematologice și limfatice

Dintre cei 372 (27,1%) pacienți la care s-au raportat reacții adverse de anemie, 6 pacienți au întrerupt tratamentul cu bosutinib din cauza anemiei. Toxicități maxime de gradul 1 au apărut la 95 (25,5 %) pacienți, de gradul 2 la 135 (36,3 %) pacienți, de gradul 3 la 113 pacienți (30,4 %) și de gradul 4 la 29 (7,8 %) pacienți. În rândul acestor pacienți, intervalul median de timp până la primul eveniment a fost de 29 zile (interval: 1 - 3999 zile), iar durata mediană per eveniment a fost de 22 zile (interval: 1 - 3682 zile).

Dintre cei 209 (15,2 %) pacienți la care s-au raportat reacții adverse de neutropenie, 19 pacienți au întrerupt tratamentul cu bosutinib din cauza neutropeniei. Toxicități maxime de gradul 1 au apărut la 19 pacienți (9,1 %), de gradul 2 la 45 (21,5 %) pacienți, de gradul 3 la 95 pacienți (45,5 %) și de gradul 4 la 50 (23,9 %) pacienți. În rândul acestor 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 până la 913 zile).

Dintre cei 472 (34,4 %) pacienți la care s-au raportat reacții adverse de trombocitopenie, 42 pacienți au întrerupt tratamentul cu bosutinib din cauza trombocitopeniei. Toxicitatea maximă a fost de gradul 1 la 114 pacienți (24,2 %), de gradul 2 la 88 (18,6 %) pacienți, de gradul 3 la 172 pacienți (36,4 %) și de gradul 4 la 98 (20,8 %) pacienți. În rândul acestor pacienți, 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 - 3921 zile).

Tulburări hepatobiliare

În rândul pacienților la care s-au raportat reacții adverse de creștere fie a valorilor ALT, fie a valorilor AST (toate gradele), s-a observat un interval median de timp până la debut de 29 zile, variind între 1 și

3 995 zile pentru ALT și AST. Durata mediană a unui eveniment a fost de 17 zile (interval: 1 - 1148 zile) și 15 zile (interval: 1 - 803 zile) pentru ALT, respectiv AST.

S-au înregistrat două cazuri compatibile cu prezența leziunilor hepatice (definite prin creșteri concomitente ale ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSVN și ale bilirubinei totale $> 2 \times$ LSVN însoțite de valori ale fosfatazei alcaline $< 2 \times$ LSVN) fără cauze alternative la 2/1711 subiecți (0,1 %) tratați cu bosutinib.

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de ITK 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 1103 (80,4 %) pacienți care au prezentat diaree, 14 pacienți au întrerupt administrarea bosutinib din cauza acestui eveniment. Au fost administrate medicamente concomitente pentru tratarea diareii la 756 (68,5 %) pacienți. Toxicitatea maximă a fost de gradul 1 la 575 pacienți (52,1 %), de gradul 2 la 383 (34,7 %) pacienți, de gradul 3 la 144 pacienți (13,1 %); 1 pacient a prezentat un eveniment de gradul 4 (0,1 %). În rândul pacienților cu diaree, intervalul median de timp până la primul eveniment a fost de 2 zile (interval: 1 - 2702 zile), iar durata mediană a diareii de orice grad a fost de 2 zile (interval: 1 până la 4247 zile).

Dintre cei 1103 pacienți cu diaree, la 218 pacienți (19,8 %) evenimentul a fost gestionat prin întreruperea tratamentului, iar dintre aceștia, la 208 (95,4 %) s-a reinițiat tratamentul cu bosutinib. Dintre pacienții la care s-a reluat tratamentul, 201 (96,6 %) nu au prezentat un eveniment ulterior sau nu au întrerupt administrarea bosutinib din cauza unui eveniment ulterior de diaree.

Tulburări cardiace

Șapte pacienți (0,5%) au prezentat prelungirea QTcF (mai mare de 500 ms). Unsprezece pacienți (0,8 %) au prezentat o creștere a intervalului QTcF > 60 ms față de valoarea inițială. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare semnificative sau necontrolate terapeutic, inclusiv prelungirea intervalului QTc, înregistrată 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența referitoare la supradozajul cu bosutinib în studiile clinice s-a limitat la cazuri izolate. Pacienții care iau o supradoză de bosutinib trebuie ținuți sub observație și trebuie să li se administreze tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de proteinkinază, cod ATC: L01EA04.

Mecanism de acțiune

Bosutinib aparține unei clase farmacologice de medicamente denumite inhibitori kinazici.

Bosutinib inhibă kinaza BCR-ABL anormală care favorizează apariția 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 (platelet-derived growth factor, 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 de LMC primitive primare prelevate de la pacienți. Bosutinib a inhibat 16 din 18 forme de BCR-ABL rezistente la imatinib exprimate în liniile celulare mieloid murine. Tratatamentul cu bosutinib a redus dimensiunea tumorilor LMC la șoareci atimici și a inhibat creșterea tumorilor mieloid 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 două proteinkinaze dependente de calmodulină.

Efecte farmacodinamice

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

Datele din acest studiu indică faptul că bosutinib nu prelungește intervalul QTc la subiecții sănătoși la doza de 500 mg pe zi administrată cu alimente și nici în condiții care determină concentrații plasmatiche supraterapeutice. În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de bosutinib de 500 mg (doza terapeutică) și a unei doze de bosutinib de 500 mg cu ketoconazol 400 mg (pentru a obține concentrații 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 la toate momentele post-administrare și nu au fost observate evenimente adverse sugestive pentru prelungirea QTc.

Într-un studiu la subiecți cu insuficiență hepatică, s-a observat o creștere a frecvenței cazurilor de prelungire a intervalului QTc > 450 ms asociată cu declinul funcției hepatice. În studiul clinic de fază 1/2 la pacienți cu leucemie Ph+ tratați anterior, care au administrat bosutinib 500 mg, s-a observat o creștere a QTcF > 60 ms față de valoarea inițială la 9 (1,6 %) din 570 de pacienți. În studiul clinic de fază 3 efectuat la pacienți cu LMC FC nou-diagnosticată tratați cu bosutinib 400 mg, nu a existat niciun pacient în grupul de tratament cu bosutinib (N=268) cu o creștere a QTcF > 60 ms față de valoarea inițială. În studiul clinic de fază 3 la pacienți cu LMC Ph+ FC nou-diagnosticată, care au administrat bosutinib 500 mg, s-a observat o creștere a intervalului QTcF > 60 ms față de valoarea inițială la 2 (0,8 %) din 248 de pacienți tratați cu bosutinib. În studiul clinic de fază 4 la pacienții cu LMC Ph+ tratați anterior cu unul sau mai multe ITK și care au administrat bosutinib 500 mg (N=163), nu au existat pacienți cu o creștere a QTcF > 60 ms față de valoarea inițială. Nu se poate exclude un potențial proaritmie al bosutinib.

Eficacitatea și siguranța clinică

Studiu clinic la pacienți cu LMC în FC netratați anterior

Studiu cu 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. În studiu au fost randomizați 536 de pacienți (268 în fiecare grup de tratament) cu LMC în FC Ph+ sau Ph- nou-diagnosticată (populație cu intenție de tratament [*intent-to-treat*, ITT]), incluzând 487 de pacienți cu LMC Ph+ care prezentau producții de transcripție b2a2 și/sau b3a2 și copii BCR-ABL > 0 la momentul inițial (populație cu intenție de tratament modificată [ITTm]).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția de pacienți care au demonstrat un răspuns molecular major (RMM) la 12 luni (48 săptămâni) în grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu cea din grupul de tratament cu imatinib, la nivelul populației ITTm. RMM a fost definit printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de ≥ 3 log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3 000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.

Principalele criterii de evaluare secundare 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 prin absența metafazelor Ph+ la analiza bandării cromozomilor de ≥ 20 metafaze, derivate din aspiratul de măduvă osoasă, sau RMM dacă nu a fost disponibilă o evaluare citogenetică adecvată. Valorile p pentru alte criterii de evaluare decât RMM la 12 luni și RCyC la 12 luni nu au fost ajustate pentru comparații multiple.

Caracteristicile inițiale ale populației ITTm au fost bine echilibrate între cele 2 grupuri de tratament în ceea ce privește vârsta (vârsta mediană a fost de 52 ani pentru grupul cu bosutinib și de 53 ani pentru grupul cu imatinib, 19,5 % și respectiv 17,4 % dintre pacienți având vârsta de 65 ani sau peste); sexul (femei 42,3 % și respectiv 44,0 %); rasa (albă 78,0 % și respectiv 77,6 %, asiatică 12,2 % și respectiv 12,4 %, neagră sau afro-americană 4,1 % și respectiv 4,1 %, și alte rase 5,7 % și respectiv 5,4 %, și 1 de rasă necunoscută 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 urmărire de 60 luni la nivelul populației ITTm, 60,2 % dintre pacienții tratați cu bosutinib (N=246) și 59,8 % dintre pacienții tratați cu imatinib (N=239) încă mai primeau tratamentul de prima linie.

După o perioadă de urmărire de 60 luni la nivelul populației ITTm, întreruperile din cauza 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 %) tratați cu bosutinib și 7 pacienți (2,9 %) tratați cu imatinib au prezentat transformare la LMC în FA sau LMC în FB. Întreruperile din cauza răspunsului suboptim sau eșecului tratamentului, conform evaluării investigatorului, au fost înregistrate la 5,3 % dintre pacienții grupului de tratament cu bosutinib comparativ cu 15,5 % dintre pacienții grupului de tratament cu imatinib. Doisprezece pacienți (4,9 %) tratați cu bosutinib și 14 pacienți (5,8 %) tratați cu imatinib au decedat în timpul participării la studiu. La nivelul populației ITT nu au existat cazuri suplimentare de transformare și s-au înregistrat 2 decese suplimentare în brațul de tratament cu bosutinib.

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

Tabelul 3 - Rezumatul rezultatelor privind RMM în lunile 12 și 18 și RCyC în luna 12, pe grupuri de tratament la nivelul populației ITTm

Răspuns	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Raportul probabilităților (ÎI 95%) ^a
Răspuns molecular major RMM în luna 12, n (%) (ÎI 95%)	116 (47,2) ^b (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	1,55 (1,07, 2,23)
Valoare <i>p</i> unidirecțională	0,0100 ^b		
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)
Valoare <i>p</i> unidirecțională	0,0208 ^c		

Răspuns citogenetic complet RCyC în luna 12, n (%) (ÎÎ 95%)	190 (77,2) ^b (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	1,74 (1,16, 2,61)
Valoare <i>p</i> unidirecțională	0,0037 ^b		

Notă: RMM a fost definit printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de ≥ 3 log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3 000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central. Răspunsul citogenetic complet a fost definit prin absența metafazelor Ph+ la analiza bandării cromozomilor de ≥ 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 (*breakpoint cluster region-Abelson*); ÎÎ = 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.

^a Ajustat în funcție de regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

^b Comparatie semnificativă statistic la nivelul de semnificație prespecificat; pe baza testului CMH stratificat pe regiuni geografice și a scorului Sokal la randomizare.

^c Pe baza testului CMH stratificat în funcție de regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

În luna 12, rata RM⁴ (definit ca BCR-ABL $\leq 0,01\%$ [corespunzând unei reduceri de ≥ 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 cea din grupul de tratament cu imatinib pentru populația ITTm (20,7 % [ÎÎ 95 %: 15,7 %; 25,8 %] față de 12,0 % [ÎÎ 95 %: 7,9 %; 16,1 %], raportul probabilităților (odds ratio, OR) 1,88 [ÎÎ 95%: 1,15 %; 3,08 %], valoarea *p* unidirecțională = 0,0052).

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

Tabelul 4 - Comparatia RMM în lunile 3, 6, și 9 în funcție de tratament la nivelul populației ITTm

Momentul evaluării	Număr (%) de subiecți cu RMM		Raportul probabilităților (ÎÎ 95%) ^a
	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)
Valoare <i>p</i> unidirecțională ^b	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)
Valoare <i>p</i> unidirecțională ^b	<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)
Valoare <i>p</i> unidirecțională ^b	0,0015		

Notă: Procentele se bazează pe numărul de pacienți din fiecare grupă de tratament. RMM a fost definit printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de ≥ 3 log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3 000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.

Abrevieri: BCR-ABL=regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson (*breakpoint cluster region-Abelson*); ÎÎ = interval de încredere; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITTm = intenția de tratament modificată; RMM = răspuns molecular major; RM = răspuns molecular; N = număr de pacienți.

^a Ajustat în funcție de regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

^b Pe baza testului CMH stratificat în funcție de regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

La nivelul populației ITTm, până în luna 60, proporția de pacienți cu RMM, RM⁴ și RM^{4,5} 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 rezultatelor privind răspunsul molecular în luna 60 la nivelul populației ITTm

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

Notă: RMM/RM⁴/RM^{4,5} au fost definite printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de $\geq 3/4/4,5$ log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3000/9800/30 990 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.

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

^a Ajustat în funcție de regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

Tabelul 6 - Rezumatul rezultatelor privind RMM în luna 60 în funcție de scorul de risc Sokal la nivelul populației ITTm

Răspuns	Bosutinib	Imatinib	Raportul probabilităților (ÎÎ 95%)
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 crescut 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 se bazează pe numărul de pacienți din fiecare grupă de tratament. RMM a fost definit printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de ≥ 3 log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 3 000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.

Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson (*breakpoint cluster region-Abelson*); ÎÎ = interval de încredere; ITTm=intenția de tratament modificată; RMM = răspuns molecular major; N/n= număr de pacienți.

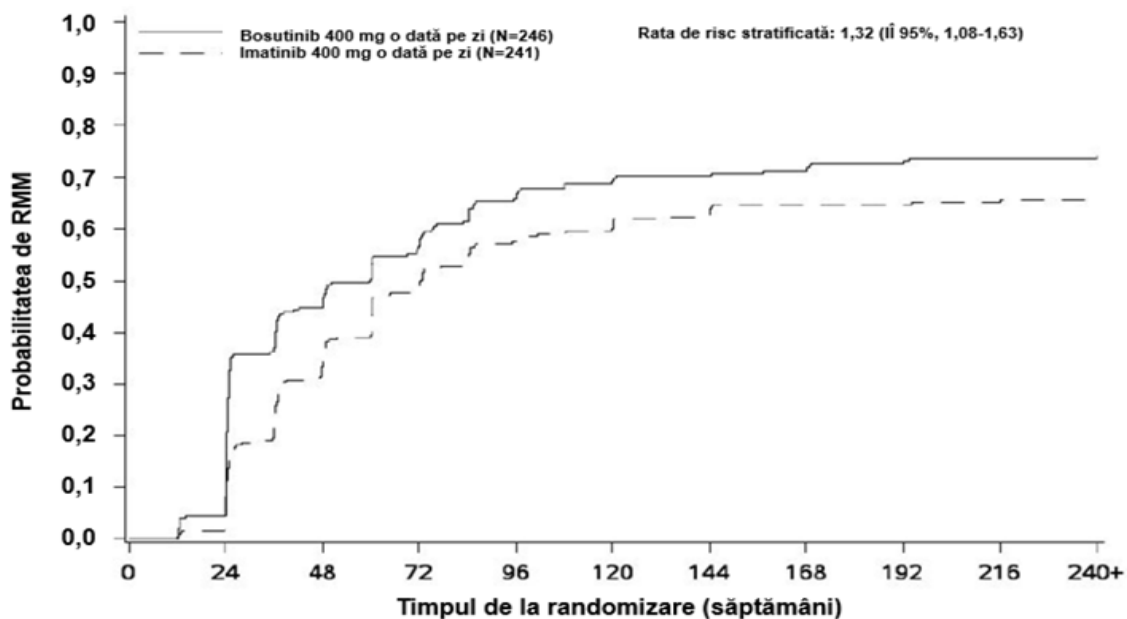
Incidența cumulată a RCyC ajustat pentru riscul competitiv al întreruperii tratamentului fără RCyC a fost mai mare în grupul de tratament cu bosutinib comparativ cu grupul de tratament cu imatinib la nivelul populației ITTm (83,3% [ÎÎ 95%: 78,1%; 87,4%] față de 76,8% [ÎÎ 95%: 70,9%; 81,6%] în luna 60; rata de risc [RR] dintr-un model subdistribuțional de risc stratificat proporțional: 1,35, [ÎÎ 95%: 1,11, 1,64]). Durata mediană 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.

Durata mediană 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 nivelul populației 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 1 - 3.

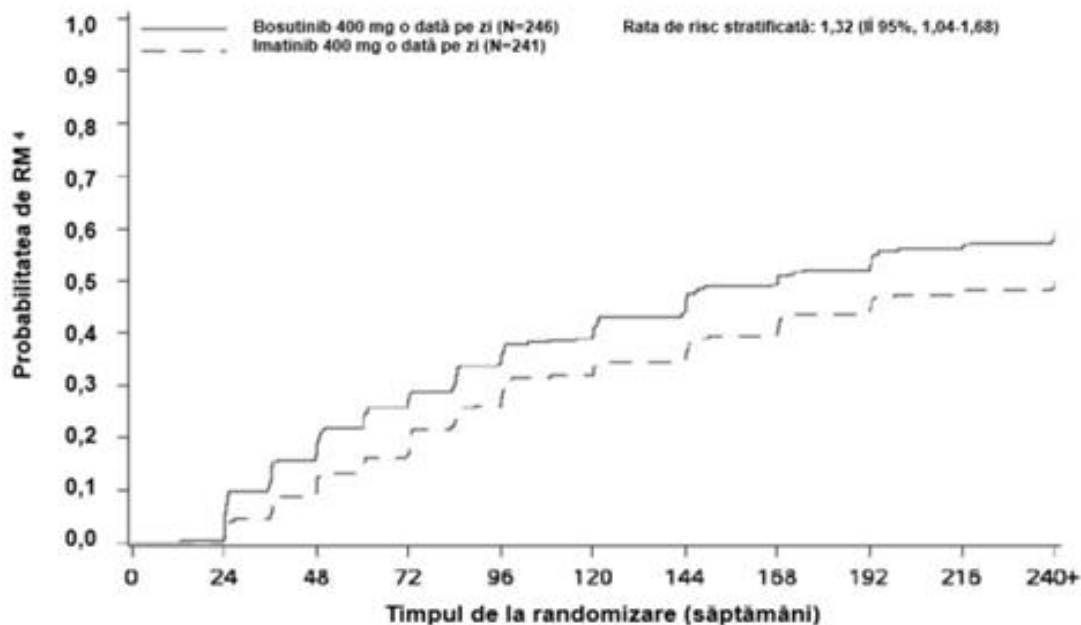
Figura 1 – Incidența cumulată a RMM (populația ITTm)



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(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

Figura 2 - Incidența cumulată a RM⁴ (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)

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

Până în luna 60, 43,9% (ÎÎ 95%: 37,7%, 50,1%) și 38,6% (ÎÎ 95%: 32,4%, 44,7%) dintre pacienții tratați cu bosutinib și, respectiv, imatinib (OR 1,24 [ÎÎ 95%: 0,87, 1,78]) în cadrul populației ITTm menținuseră RM⁴ definit prin următoarele criterii: tratament timp de cel puțin 3 ani cu cel puțin RM⁴ la toate evaluările pe parcursul unei perioade de 1 an.

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

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

În cadrul unei analize retrospective, în rândul pacienților evaluabili din populația ITT, mai mulți pacienți din grupul de tratament cu bosutinib 200/248 (80,6%) au obținut răspuns molecular precoce (transcripturi BCR-ABL ≤ 10% la 3 luni), comparativ cu pacienții din grupul de tratament cu imatinib 153/253 (60,5%), OR 2,72 (ÎÎ 95%: 1,82, 4,08). Rezultatele pentru RMM și SFE în luna 60 la pacienții tratați cu bosutinib, cu și fără răspuns molecular precoce, sunt rezumate în Tabelul 7.

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

Bosutinib (N=248)	Pacienți cu BCR-ABL ≤ 10% la 3 luni (N=200)	Pacienți cu BCR-ABL > 10% la 3 luni (N=48)	Rata de risc (ÎÎ 95%) ^a
Incidența cumulată a RMM, % (ÎÎ 95%)	84,0 (78,1, 88,4)	56,5 (41,1, 69,4)	2,67 (1,90, 3,75)
Incidența cumulată a evenimentelor SFE, % (ÎÎ 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 (*breakpoint cluster region-Abelson*); ÎÎ = 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.

^a Ajustat în funcție de regiunea geografică și scorul Sokal la randomizare.

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

Studiu clinic de fază 1/2 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, multicentric, a fost efectuat pentru evaluarea eficacității și siguranței bosutinib în doză de 500 mg, administrat o dată pe zi la pacienții cu LMC care prezentau rezistență sau intoleranță la imatinib, incluzând cohorte separate pentru pacienții cu boală în fază cronică, accelerată și 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 în FC care fuseseră tratați anterior cu 1 singur ITK (imatinib), pacienți cu LMC în FC tratați anterior cu imatinib și cel puțin încă 1 ITK (dasatinib și/sau nilotinib), pacienți cu LMC în fază accelerată sau 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 în cadrul studiului a fost rata de răspuns citogenetic major (RCyM) la 24 de săptămâni la pacienții cu LMC în FC și rezistență la imatinib, tratați anterior cu 1 singur ITK (imatinib). Alte criterii de evaluare a eficacității includ ratele de răspuns cumulat citogenetic și molecular, timpul până la apariția răspunsurilor citogenetic și molecular și durata acestora, răspunsul la pacienți cu mutații la momentul inițial, transformarea la FA/FB, supraviețuirea fără progresia bolii și SG pentru toate cohortele.

Pacienții cărora încă li se administra bosutinib la sfârșitul studiului de fază 1/2 și care aveau beneficii în urma tratamentului cu bosutinib, conform aprecierii investigatorului, precum și acei pacienți care deja întrerupseseră administrarea bosutinib ca parte a studiului de fază 1/2 și se aflau în urmărire pe termen lung pentru supraviețuire, sau care încheiaseră studiul de fază 1/2, au fost eligibili pentru înrolare în studiul de extensie. Fiecare pacient a rămas în studiul de extensie, fie sub tratament cu bosutinib, fie în cadrul urmăririi supraviețuirii pe termen lung, până când ultimul pacient a atins 10 ani de urmărire, calculată de la data primei sale doze de bosutinib administrată în studiul de fază 1/2.

Criteriile de evaluare a eficacității în cadrul studiului de extensie au inclus durata răspunsurilor citogenetic și molecular, transformarea la FA/FB, supraviețuirea fără progresia bolii și SG.

Analizele privind eficacitatea au inclus date dintr-un studiu de extensie finalizat.

Pacienți cu LMC în FC

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu imatinib și cel puțin încă 1 ITK (perioadă minimă de urmărire de 120 luni și durata mediană a tratamentului de 9 luni (interval: 0,23 până la 164,28 luni) cu 20,2% și 7,6% dintre pacienți încă în tratament la 60 și respectiv 120 luni) și rezultatele pentru pacienții cu LMC Ph+ în FC tratați anterior numai cu imatinib (perioadă minimă de urmărire de 120 luni, durata mediană a tratamentului 26 luni (interval: 0,16 până la 170,49 luni), cu 40,5% și 19,4% pacienți încă în tratament la 60 și respectiv 120 luni) sunt prezentate în Tabelul 8.

Pacienții cu LMC în FA și FB

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LMC Ph+ în FA (durata minimă de urmărire 120 luni, durată mediană a tratamentului de 10 luni (interval: 0,10 până la 156,15 luni) cu 12,7% și 7,6% dintre pacienți încă în tratament la 60 și respectiv 120 luni) și în FC (perioadă minimă de urmărire de 120 luni, durată mediană a tratamentului 2,8 luni (interval: 0,03 până la 71,38 luni), cu 3,1% și 0% pacienți încă în tratament la 60 și respectiv 120 luni) sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8 - Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LMC în fază cronică și accelerată, tratați anterior*

	Pacienți cu LMC Ph+ FC tratați anterior numai cu imatinib	Pacienți cu LMC Ph+ FC tratați anterior imatinib și dasatinib sau nilotinib	Pacienți cu LMC în fază accelerată tratați anterior cel puțin cu imatinib	Pacienți cu LMC în fază blastică tratați anterior cel puțin cu imatinib
Răspuns citogenetic cumulat^a	N=262	N=112,	N=72	N=54
RCyM, % (Î 95%)	59,9 (53,7, 65,9)	42,0 (32,7, 51,7)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
RCyC, % (Î 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)
Răspuns molecular cumulat^a	N=197	N=107	N=54	N=48
RMM, % (Î 95%)	42,1 (35,1, 49,4)	17,8 (11,0, 26,3)	16,7 (7,9, 29,3)	10,4 (3,5, 22,7)
RM⁴, % (Î 95%)	37,1 (30,3, 44,2)	15,0 (8,8, 23,1)	13,0 (5,4, 24,9)	10,4 (3,5, 22,7)

Timpul până la RCyM, numai pentru pacienții cu răspuns^b, mediana (interval), săptămâni	12,3 (4,0, 346,0)	12,3 (3,9, 550,6)	12,0 (3,9, 144,7)	8,2 (3,9, 25,1)
Durata RCyM^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M la 5 ani, % (Î 95%)	70,7 (63,1, 78,3)	66,6 (51,5, 81,7)	40,8 (20,9, 60,7)	21,2 (0,1, 42,3)
K-M la 10 ani, % (Î 95%)			40,8 (20,9, 60,7)	N/E
Mediană, săptămâni (Î 95%)	65,3 (56,6, 74,0) N/R	55,3 (36,3, 74,4) N/R	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9, 38,3)
Timpul până la RCyC, numai pentru pacienții cu răspuns^b, mediana (interval), săptămâni	24,0 (7,7, 240,6)	24,0 (11,6, 216,0)	23,8 (4,1, 120,0)	8,4 (3,9, 25,1)
Durata RCyC^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M la 5 ani, % (Î 95%)	69,7 (61,3, 78,2)	54,4 (36,7, 72,1)	40,0 (18,5, 61,5)	24,9 (0,9, 48,9)
K-M la 10 ani, % (Î 95%), mediană, săptămâni (Î 95%)	63,4 (54,0, 72,8) N/R	40,8 (22,0, 59,6) 252,0 (24,0, N/E)	40,0 (18,5, 61,5) 72,0 (36,1, N/E)	N/E 20,0 (9,1, 29,6)
Timpul până la RMM, numai pentru pacienții cu răspuns^b, mediana (interval), săptămâni	35,6 (3,1, 367,1)	12,4 (4,0, 171,7)	36,1 (12,1, 144,1)	4,7 (3,9, 168,9)
Durata RMM^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M la 5 ani, % (Î 95%)	74,1 (64,2, 83,9)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	60,0 (17,1, 100,0)
K-M la 10 ani, % (Î 95%), mediană, săptămâni (Î 95%)	63,4 (50,2, 76,6) N/R	70,0 (47,5, 92,5) N/R	66,7 (35,9, 97,5) N/R	N/E N/R
Timpul până la RM⁴, numai pentru pacienții cu răspuns^b, mediana (interval), săptămâni	28,0 (3,1, 583,1)	23,8 (4,0, 240,1)	24,1 (22,9, 96,0)	4,7 (3,9, 284,9)
Durata RM^{4b,c}	N=73	N/A	N/A	N/A
K-M la 5 ani, % (Î 95%)	74,7 (64,2, 85,2)			
K-M la 10 ani, % (Î 95%), mediană, săptămâni (Î 95%)	60,8 (46,1, 75,4) N/R			
Transformare la FA/FB^c	N=284	N=119	N=79	N/A
Transformare sub tratament, n	15	5	3	
Supraviețuirea fără progresia bolii^c	N=284	N=119	N=79	N=64
IncCum la 5 ani, % (Î 95%)^d	19,7 (15,6, 24,9)	24,4 (17,8, 33,4)	41,8 (32,2, 54,2)	67,2 (56,6, 79,7)
IncCum la 10 ani, % (Î 95%)^d	23,9 (19,5, 29,5)	26,9 (20,0, 36,2)	41,8 (32,2, 54,2)	N/E

Supraviețuirea globală ^c	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M la 5 ani, % (Î 95%)	83,5 (78,7, 88,3)	74,1 (64,8, 83,4)	58,5 (46,9, 70,2)	22,5 (7,1, 37,9)
K-M la 10 ani, % (Î 95%), mediană, săptămâni (Î 95%)	71,5 (64,4, 78,7) N/R	60,4 (47,2, 73,7) N/R	50,7 (36,5, 65,0) N/R	22,5 (7,1, 37,9) 10,9 (8,7, 19,7)

Data colectării informațiilor: studiul de fază 1/2 02Oct2015, studiul de extensie 02Sep2020.

Criteriile pentru răspunsul citogenetic: RCyM a inclus răspuns citogenetic complet [0% metafaze Ph+ în probele din măduva osoasă sau <1% celule pozitive la hibridizare *in situ* cu fluorescență (FISH)] sau răspuns citogenetic 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. În studiul de extensie, RCyC a fost imputat de la RMM dacă o evaluare citogenetică validă nu a fost disponibilă la o dată specifică.

Criteriile de răspuns molecular: în studiul de fază 1/2, RMM/RM⁴ a fost definit ca $\leq 0,1/0,01\%$ transcripturi BCR-ABL, conform evaluării de un laborator central (nu pe scala internațională). În studiul de extensie, pacienții care au răspuns la tratament au avut RMM/RM⁴ indicat în formularul de raportare a cazului, conform evaluării de către un laborator local.

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 se aplică, N/R=nu a fost atins în perioada minimă de urmărire, N/E=nu poate fi estimat, Î=interval de încredere, RCyM=răspuns citogenetic major, RCyC=răspuns citogenetic complet, IncCum=incidența cumulată; RMM=răspuns molecular major; BCR-ABL=regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson (*breakpoint cluster region-Abelson*).

^a Include pacienți (N) cu o evaluare inițială validă pentru citogenetică, iar pentru analiza moleculară, pacienți care nu erau din China, Africa de Sud, India sau Rusia, deoarece în țările respective probele nu au putut să fie exportate pentru evaluarea moleculară. Analizele permit ca pacienții cu răspuns inițial care s-a menținut ulterior să fie considerați pacienți cu răspuns. Durata minimă a urmăririi (timpul de la administrarea primei doze la ultimul pacient până la data colectării informațiilor) a fost de 120 luni.

^b Include pacienți (N) care au obținut sau au menținut răspunsul.

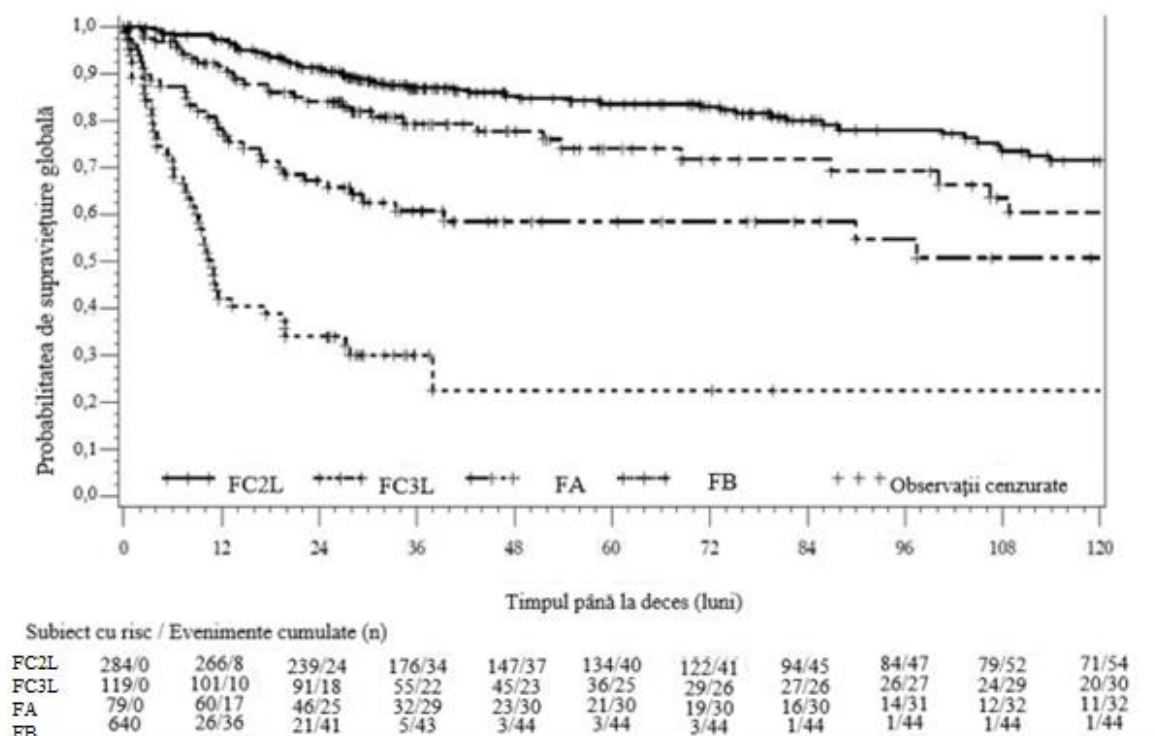
^c Inclusiv pacienți (N) care au primit cel puțin 1 doză de bosutinib.

^d Analiza incidenței cumulate ajustată pentru riscul competitiv al întreruperii tratamentului fără evenimente.

^e Nu s-a analizat pentru grupurile cu număr limitat.

Supraviețuirea globală în cadrul cohortelor FC, FA și FB este reprezentată grafic în Figura 4.

Figura 4 - Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (SG) la FC2L, FC3L, FA și FB



Tabelul 9 - Răspunsul în funcție de statusul mutației BCR-ABL la momentul inițial la nivelul populației evaluabile cu LMC FC: tratament anterior cu imatinib și dasatinib și/sau nilotinib (linia a treia)

Statusul mutației BCR-ABL la momentul inițial	Incidența la momentul inițial n (%) ^a	RCyM atins sau menținut Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutație evaluată	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Nicio mutație	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Cel puțin 1 mutație	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutații rezistente la dasatinib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutații rezistente la nilotinib ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Data colectării informațiilor: studiul de fază 1/2 02Oct2015, studiul de extensie 02Sep2020

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

Abrevieri: BCR-ABL= regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-Abelson (*breakpoint cluster region-Abelson*); FC=faza cronică; LMC=leucemie mieloidă cronică; RCyM = răspuns citogenetic major; N/n=număr de pacienți; Resp = cu răspuns; Eval = evaluabili.

^a Procentajul se bazează pe numărul de pacienți cu evaluare a mutațiilor la momentul inițial.

^b Populația evaluabilă include pacienți care au avut o evaluare a bolii validă la momentul inițial.

^c 2 pacienți au avut mai mult de 1 mutație în această categorie.

Tabelul 9 - Răspunsul în funcție de statusul mutației BCR-ABL la momentul inițial la nivelul populației evaluabile cu LMC FC: tratament anterior cu imatinib și dasatinib și/sau nilotinib (linia a treia)

Statusul mutației BCR-ABL la momentul inițial	Incidența la momentul inițial n (%) ^a	RCyM atins sau menținut Resp/Eval ^b (%) N=105
Mutație evaluată	90 (100,0)	35/85 (41,2)
Nicio mutație	59 (65,6)	23/55 (41,8)
Cel puțin 1 mutație	31 (34,4)	12/30 (40,0)
Mutații rezistente la dasatinib	2 (2,2)	0/2
E255K/V	2 (2,2)	0/2
Mutație rezistentă la nilotinib ^c	13 (14,4)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,7)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,2)	0/2
F359C/I/V	7 (7,8)	5/7 (71,4)

Data colectării informațiilor: studiul de fază 1/2 02Oct2015, studiul de extensie 02Sep2020

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

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

^a Procentajul se bazează pe numărul de pacienți cu evaluare a mutațiilor la momentul inițial.

^b Populația evaluabilă include pacienți care au avut o evaluare a bolii validă la momentul inițial.

^c 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 o activitate limitată a bosutinib împotriva mutației T315I sau V299L. Prin urmare, nu se așteaptă activitate clinică la pacienții cu aceste mutații.

Studiul clinic de fază 4 privind LMC Ph+ tratată anterior cu unul sau mai mulți ITK

A fost efectuat un studiu de fază 4, multicentric, nerandomizat, deschis, cu un singur braț, pentru evaluarea eficacității și siguranței bosutinib administrat în doză de 500 mg o dată pe zi la pacienții cu LMC care prezintă rezistență sau intoleranță la ITK, cu cohorte separate pentru boală în FC, FA sau FB, tratată anterior cu unul sau mai mulți ITK.

Au existat 163 de pacienți tratați cu bosutinib în acest studiu, inclusiv 46 pacienți cu LMC Ph+ în FC și tratați anterior cu un ITK (imatinib sau dasatinib sau nilotinib), 61 pacienți cu LMC Ph+ în FC și tratați anterior cu 2 ITK (imatinib și/sau dasatinib și/sau nilotinib), 49 pacienți cu LMC Ph+ în FC și tratați anterior cu 3 ITK (imatinib și dasatinib și nilotinib), 4 pacienți cu LMC Ph+ în FA și tratați anterior cu cel puțin 1 ITK (2 pacienți tratați anterior cu 2 ITK și 2 pacienți tratați anterior cu 3 ITK) și 3 pacienți cu LMC Ph- tratați anterior cu cel puțin 1 ITK.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RCyM cumulat confirmat la 1 an (săptămâna 52) la pacienți cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu unul sau 2 ITK și la pacienți cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu 3 ITK. Pentru pacienții cu LMC Ph+ în FA și FB cu orice tratament anterior cu ITK, criteriul principal de evaluare a eficacității a fost răspunsul hematologic global (RHG) cumulat confirmat la 1 an (săptămâna 52). Alte criterii de evaluare a eficacității la pacienții cu LMC Ph+ în FC includ răspunsul citogenetic și molecular cumulat, durata răspunsurilor citogenetic și molecular, răspunsul la pacienți cu mutații inițiale, transformarea către FA/FB, SFP și SG. Criteriile de evaluare suplimentare în cohorta FA/FB Ph+ includ ratele de răspuns citogenetic și molecular cumulat, SFP și SG.

Pacienți cu LMC în FC

Rezultatul pentru criteriul principal, constând în rata RCyM cumulat confirmat (ÎÎ 95%) la 1 an (52 săptămâni) a fost 76,5% (66,9, 84,5) la pacienții tratați anterior cu unul sau 2 ITK și 62,2% (46,5, 76,2) la pacienții tratați anterior cu 3 ITK.

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea la închiderea studiului, după o perioadă minimă de urmărire de 3 ani, la pacienții cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu 1 ITK (durată mediană a tratamentului de 47,5 luni (interval: 0,9 - 50,1 luni) și 60,9% dintre pacienți încă în tratament), 2 ITK (durată mediană a tratamentului de 41,9 luni (interval: 0,4 - 48,9 luni) și 45,9% dintre pacienți încă în tratament) și 3ITK (durată mediană a tratamentului 20,0 luni (interval: 0,2 - 48,9 luni) și 38,8% dintre pacienți încă în tratament) sunt prezentate în Tabelul 10.

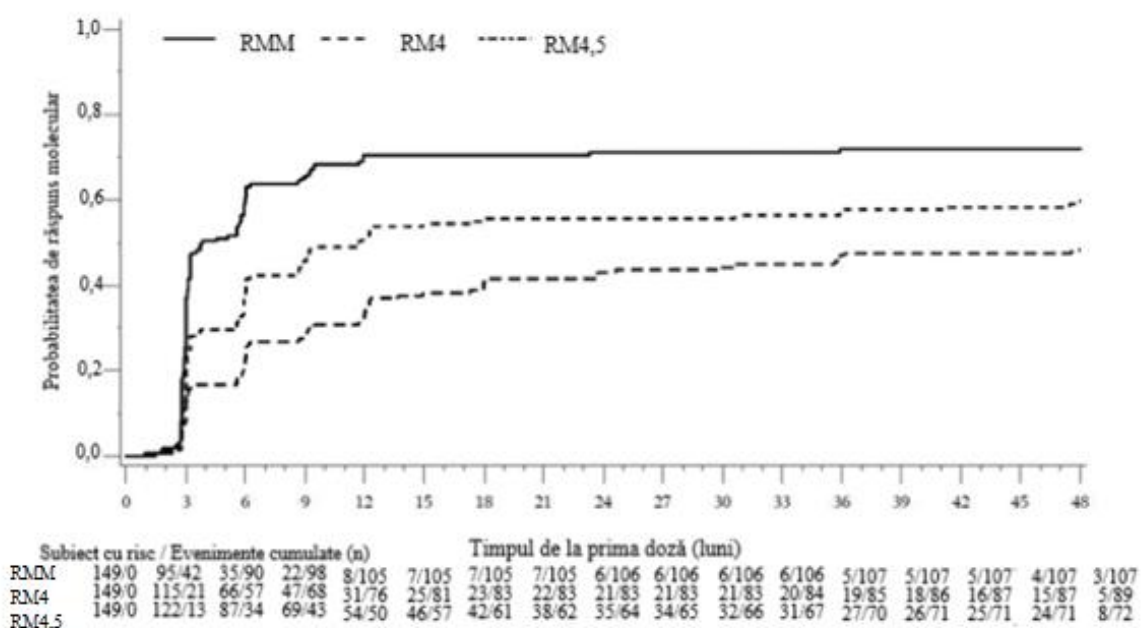
Tabelul 10 - Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LMC Ph+ în fază cronică, tratați anterior

	Pacienți cu LMC Ph+ FC tratați anterior cu 1 ITK	Pacienți cu LMC Ph+ FC tratați anterior cu 2 ITK	Pacienți cu LMC Ph+ FC tratați anterior cu 3 ITK	Cohorta totală de pacienți cu LMC Ph+ în FC
RCyM cumulat confirmat^a la 1 an, % (ÎÎ 95%)	N=43 83,7 (69,3, 93,2)	N=55 70,9 (57,1, 82,4)	N=45 62,2 (46,5, 76,2)	N=143 72,0 (63,9, 79,2)
Răspuns citogenetic cumulat^{a,b}	N=43	N=55	N=45	N=143
RCyM, % (ÎÎ 95%)	88,4 (74,9, 96,1)	85,5 (73,3, 93,5)	77,8 (62,9, 88,8)	83,9 (76,9, 89,5)
RCyC, % (ÎÎ 95%)	86,0 (72,1, 94,7)	83,6 (71,2, 92,2)	73,3 (58,1, 85,4)	81,1 (73,7, 87,2)
Răspuns molecular cumulat^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
RMM, % (ÎÎ 95%)	82,6 (68,6, 92,2)	76,4 (63,0, 86,8)	56,3 (41,2, 70,5)	71,8 (63,9, 78,9)
RM⁴, % (ÎÎ 95%)	73,9 (58,9, 85,7)	63,6 (49,6, 76,2)	41,7 (27,6, 56,8)	59,7 (51,4, 67,7)
RM^{4,5}, % (ÎÎ 95%)	58,7 (43,2, 73,0)	50,9 (37,1, 64,6)	35,4 (22,2, 50,5)	48,3 (40,1, 56,6)
Timpul până la răspunsul citogenetic, numai pentru pacienții cu răspuns^b, mediana (interval), săptămâni				
RCyM	3,0 (1,0, 11,8)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 11,8)
RCyC	3,0 (1,0, 17,6)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 17,6)
Durata răspunsului citogenetic^b				
RCyM, K-M la 3 ani, % (ÎÎ 95%)	96,6 (77,9, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	96,9 (79,8, 99,6)	95,6 (88,7, 98,4)
RCyC, K-M la 3 ani, % (ÎÎ 95%)	96,4 (77,2, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	100,0 (100,0, 100,0)	96,5 (89,5, 98,9)
Timpul până la				

răspunsul molecular doar pentru pacienții, cu răspuns la tratament, mediană (interval), luni				
RMM	3,0 (2,8, 23,3)	3,0 (1,0, 35,9)	3,1 (1,8, 9,3)	3,0 (1,0, 35,9)
RM⁴	6,0 (2,8, 47,4)	3,1 (1,0, 36,1)	3,2 (1,8, 47,9)	5,5 (1,0, 47,9)
RM^{4.5}	9,2 (2,8, 47,6)	6,0 (2,8, 36,2)	5,8 (1,8, 18,0)	6,0 (1,8, 47,6)
Durata răspunsului molecular^b				
RMM, K-M la 3 ani, % (ÎI 95%)	90,7 (73,9, 96,9)	81,5 (63,2, 91,3)	90,2 (65,9, 97,5)	87,2 (78,0, 92,7)
RM⁴, K-M la 3 ani, % (ÎI 95%)	89,5 (70,9, 96,5)	68,7 (48,0, 82,5)	85,2 (51,9, 96,2)	80,7 (69,4, 88,1)
<p>Data colectării informațiilor: 23Nov2020.</p> <p>Abrevieri: Ph+=cromozom Philadelphia pozitiv; FC=faza cronică; LMC=leucemie mieloidă cronică; K-M=Kaplan-Meier; N=număr de pacienți; ÎI=interval de încredere; RCyM=răspuns citogenetic major; RCyC=răspuns citogenetic complet; RMM=răspuns molecular major; RM⁴=reducere de ≥ 4 log a transcripturilor BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată; RM^{4.5}=reducere de $\geq 4,5$ log a transcripturilor BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată.</p> <p>Criterii privind RCyM cumulat confirmat: răspunsul este confirmat prin 2 evaluări consecutive la interval de cel puțin 28 de zile. Pentru a se considera că a avut răspuns la tratament, pacientul trebuie să fi menținut răspunsul inițial timp de cel puțin 52 de săptămâni sau să fi prezentat o îmbunătățire față de inițial. Pacienții cu răspuns citogenetic parțial (RCyP) la momentul inițial trebuie să atingă RCyC în timpul tratamentului pentru a fi considerați pacienți cu răspuns citogenetic la tratament. Pacienții cu cel puțin RMM și un răspuns molecular mai profund decât la momentul inițial sunt socotiți cu RCyC confirmat.</p> <p>Criteriile pentru răspunsul citogenetic cumulat: răspunsul citogenetic major a inclus răspunsuri citogenetice complete [0% metafaze Ph+ în probele de măduvă osoasă sau < 1% celule pozitive la hibridizarea fluorescentă <i>in situ</i> (FISH)] sau parțiale (1%-35%). Răspunsurile citogenetice au fost bazate pe procentul de metafaze Ph+ din cadrul a ≥ 20 celule în metafază în fiecare probă de măduvă osoasă. Analiza FISH (≥ 200 celule) a putut să fie utilizată pentru a evalua RCyC dacă nu erau disponibile ≥ 20 metafaze. Pacienții fără o evaluare validă a măduvei osoase sau evaluare FISH și cu cel puțin RMM sunt socotiți cu RCyC.</p> <p>Criteriile pentru răspunsul molecular cumulat: RMM, RM⁴, RM^{4.5} au fost definite printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$, $\leq 0,01$ și $\leq 0,0032\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de ≥ 3, ≥ 4 și $\geq 4,5$ log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 10 000, 10 000 și, respectiv, 32 000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.</p> <p>^a Include pacienți (N) cu o evaluare validă la momentul inițial. Durata minimă a urmăririi (timpul de la administrarea primei doze la ultimul pacient până la data colectării informațiilor) a fost de 36 luni.</p> <p>^b Include pacienți (N) care au obținut sau au menținut răspunsul.</p>				

Incidența cumulată a RMM, RM⁴ și RM^{4.5} ajustate pentru riscul competitiv al întreruperii tratamentului fără evenimente este prezentată în Figura 5.

Figura 5 – Incidența cumulată a răspunsului molecular (Populația evaluabilă în FC)



Răspunsurile moleculare atinse în funcție de linia de tratament sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11 – Răspunsurile moleculare atinse

	Pacienți cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu 1 ITK	Pacienți cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu 2 ITK	Pacienți cu LMC Ph+ în FC tratați anterior cu 3 ITK	Cohorta totală de pacienți cu LMC Ph+ în FC
Pacienți fără RMM la momentul inițial^a	N=25	N=28	N=26	N=79
RMM, % (Î 95%)	76,0 (54,9, 90,6)	64,3 (44,1, 81,4)	38,5 (20,2, 59,4)	59,5 (47,9, 70,4)
Pacienți fără RM⁴ la momentul inițial^a	N=37	N=38	N=37	N=112
RM⁴, % (Î 95%)	70,3 (53,0, 84,1)	55,3 (38,3, 71,4)	32,4 (18,0, 49,8)	52,7 (43,0, 62,2)
Pacienți fără RM^{4,5} la momentul inițial^a	N=42	N=46	N=43	N=131
RM^{4,5}, % (Î 95%)	54,8 (38,7, 70,2)	43,5 (28,9, 58,9)	30,2 (17,2, 46,1)	42,7 (34,1, 51,7)
Pacienți cu RMM la momentul inițial^a	N=21	N=27	N=22	N=70
RM mai profund, % (CI 95%)	85,7 (63,7, 97,0)	66,7 (46,0, 83,5)	63,6 (40,7, 82,8)	71,4 (59,4, 81,6)

Data colectării informațiilor: 23Nov2020.

Abrevieri: Ph+=cromozom Philadelphia pozitiv; FC=faza cronică; LMC=leucemie mieloidă cronică; N=număr de pacienți; Î=interval de încredere; RMM=răspuns molecular major; RM, răspuns molecular;

RM⁴=reducere de ≥ 4 log a transcripturilor BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată; RM^{4,5}=reducere de $\geq 4,5$ log a transcripturilor BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată.

^a Include pacienți (N) cu o evaluare validă la momentul inițial. Pentru a se considera că a avut răspuns la tratament, pacientul trebuie să fi obținut un răspuns îmbunătățit față de momentul inițial. Criteriile de răspuns molecular: RMM, RM⁴, RM^{4,5} au fost definite printr-un raport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$, $\leq 0,01$ și $\leq 0,0032\%$ pe scala internațională (corespunzând unei reduceri de ≥ 3 , ≥ 4 și $\geq 4,5$ log față de valoarea inițială standardizată) cu un minim de 10 000, 10 000 și, respectiv, 32 000 transcripturi ABL, conform evaluării laboratorului central.

La pacienții în FC nu au existat progresii în timpul tratamentului la LMC în FA sau FB.

Pacienți cu LMC în FA

La pacienții cu LMC Ph⁺ în FA, durata mediană a tratamentului a fost de 22,1 luni (interval: 1,6 până la 50,1 luni), RHG cumulat confirmat la 1 an (52 săptămâni) a fost 75,0% (II 95%: 19,4, 99,4), la fel și rata RCyC cumulat, toți 3 pacienții și-au menținut RCyC în timpul tratamentului.

Răspunsul în funcție de mutațiile BCR-ABL detectate la momentul inițial

Zece pacienți din cohorta FC au avut mutații la momentul inițial (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 fiecare], Y253F și G250E [n=2 fiecare]). Un pacient din cohorta FC a prezentat o mutație F359I identificată în ziua 8 a studiului. Un pacient din cohorta FA a avut 2 mutații (F311L și L387F) la momentul inițial. În cohorta FC, în rândul pacienților cu mutații, răspunsurile moleculare au fost observate la 4/11 (36,4%) pacienți, 1 pacient cu o mutație E255V a atins RMM și 3 pacienți cu F359I, Y253F și respectiv A365V au atins RM^{4,5}. Pacientul cu mutații din cohorta FA nu a obținut niciun răspuns.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze unice de bosutinib (500 mg) împreună cu alimente la voluntari sănătoși, biodisponibilitatea absolută a fost 34%. Absorbția a fost relativ lentă, intervalul median până la concentrația maximă (t_{max}) fiind atins 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 în condiții de repaus alimentar. La pacienți cu LMC, la starea de echilibru, C_{max} (medie geometrică, coeficient 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 administrarea a 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 bosutinib este dependentă de pH, iar absorbția este redusă atunci când pH-ul gastric este crescut (vezi pct. 4.5).

Distributie

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 s-a 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 predominant hepatic la om. După administrarea bosutinib în doză unică sau în doze multiple (400 sau 500 mg) la om, metaboliții circulanți majori identificați au fost bosutinib oxideclorinat (M2) și bosutinib N-demetilat (M5), bosutinib N-oxid (M6) fiind un metabolit circulant minor. Expunerea

sistemică la metabolitul N-demetilat a fost de 25% din compusul principal, în timp ce în cazul metabolitului oxideclorinat expunerea a fost de 19% din compusul principal. Toți cei 3 metaboliti au prezentat activitate care a fost $\leq 5\%$ din cea a bosutinib la testul de evaluare a proliferării 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 a citocromului P450 implicată în metabolizarea bosutinib este CYP3A4, iar studiile de interacțiune medicamentoasă au indicat un efect marcant al ketoconazolului și rifampicinei 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, valoarea medie a timpului terminal 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 echilibru al maselor privind bosutinib administrat oral, o medie de 94,6% din doza totală a fost recuperată în 9 zile; materiile fecale (91,3%) au fost calea de excreție principală, din urină recuperându-se 3,29% din doză. În 96 de ore s-a recuperat 75% din doză. Excreția bosutinib nemodificat în urină a fost scăzută, de aproximativ 1% din doză, atât la subiecții sănătoși cât și la cei cu tumori maligne solide în stadii avansate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

O doză de 200 mg bosutinib administrat cu alimente a fost evaluată la nivelul unei cohorte de 18 subiecți cu insuficiență hepatică (clasele Child-Pugh A, B, și C) și un grup corespondent de 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. Valoarea $t_{1/2}$ a bosutinib a crescut la pacienții cu insuficiența hepatică comparativ cu voluntarii sănătoși.

Insuficiență renală

Într-un studiu privind efectele insuficienței renale, o doză unică de bosutinib 200 mg a fost administrată cu alimente la 26 de pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă și la un grup corespondent de 8 voluntari sănătoși. 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 creștere a valorii ASC față de 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. Nu s-au constatat creșteri ale expunerii la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Timpul 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 liniară cunoscută a bosutinib în intervalul de doze de 200 până la 600 mg.

Vârstă, sex și rasă

Nu au fost efectuate studii care să evalueze în mod oficial efectele acestor factori demografici. Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu leucemie Ph+ sau tumori maligne solide și la voluntarii sănătoși indică faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei, sexului sau greutateii corporale. Analizele farmacocinetice populaționale au indicat un clearance cu 18% mai scăzut la asiatici, corespunzând unei creșteri de 25% a expunerii la bosutinib (ASC).

Copii și adolescenți

Bosutinib nu a fost încă studiat la copii și adolescenți 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, efectele toxice asupra funcției de reproducere și fototoxicitatea.

Studii farmacologice pentru evaluarea siguranței

Bosutinib nu a avut efecte asupra funcției respiratorii. Într-un studiu privind efectele asupra sistemului 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 (*no observed effect level*, NOEL) pentru dimensiunea pupilei, însă NOEL pentru afectarea mersului a fost atins 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 testele 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 minimală 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 cu doza de 500 mg (pe baza C_{max} a fracției nelegate la speciile respective). Relația dintre efectele observate și tratamentul medicamentos a fost neconcludentă.

Toxicitatea după doze repetate

Studiile privind evaluarea toxicității după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și cu durata de 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 hepato-celulară care a apărut în absența creșterii enzimelor hepatice sau a semnelor microscopice de citotoxicitate hepato-celulară, iar relevanța la om nu este cunoscută. Comparările 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* pe sisteme bacteriene și cele efectuate *in vitro* și *in vivo* la mamifere, cu sau fără activare metabolică, nu au evidențiat dovezi ale unui potențial mutagen al bosutinib.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Într-un studiu privind efectele asupra fertilității 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 în timpul gestației la bosutinib marcat radioactiv a fost demonstrată într-un studiu de transfer placentar efectuat la femele de șobolani Sprague-Dawley gestante. Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, la doze ≥ 30 mg/kg/zi numărul de pui născuți a fost redus, iar la 70 mg/kg/zi s-a observat 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, la administrarea de doze materno-toxice au fost observate anomalii fetale (sudarea sternului, iar 2 fetuși au avut diverse malformații viscerale) și o reducere ușoară a greutății corporale fetale. Expunerea la cea mai mare doză testată la iepuri (10 mg/kg/zi) care nu s-a soldat cu reacții adverse asupra fetei 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}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 prezența unor concentrații măsurabile de radioactivitate în plasma puilor alăptați.

Carcinogenitate

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 șoareci rasH2.

Fototoxicitate

Bosutinib a demonstrat capacitate de absorbție a radiațiilor din spectrul UV-B și UV-A și se distribuie la nivelul pielii și al tractului uveal la șobolani pigmențați. Cu toate acestea, bosutinib nu a demonstrat potențial de fototoxicitate asupra pielii sau ochilor la șobolani pigmențați expuși la bosutinib în prezența radiațiilor UV, pentru grade de expunere la bosutinib de până la 3 ori și 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

Nucleul comprimatului:

Celuloză, microcristalină
Crospovidonă
Poloxamer 188
Povidonă
Stearat de magneziu

Film de acoperire

Bosutinib Teva 100 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Oxid galben de fer (E172)

Bosutinib Teva 400 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Bosutinib Teva 500 mg comprimate filmate
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400
Talc
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Bosutinib Teva 100 mg comprimate filmate

28, 30 sau 112 comprimate filmate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

28x1, 30x1 sau 112x1 comprimate filmate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Bosutinib Teva 400 mg comprimate filmate

28 sau 30 comprimate filmate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

28X1 sau 30x1 comprimate filmate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Bosutinib Teva 500 mg comprimate filmate

28 sau 30 comprimate filmate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

28X1 sau 30x1 comprimate filmate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13
Corp C1, parter, Biroul P30,
Sector 1, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15734/2024/01-06

15735/2024/01-04

15736/2024/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: decembrie 2024.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024.