

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, gialla, ovale, biconvessa, con "Pfizer" inciso su un lato e "100" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose raccomandata è 500 mg di bosutinib una volta al giorno. Nel corso delle sperimentazioni cliniche, il trattamento con bosutinib è stato continuato fino a progressione di malattia o fino a quando non è stato più tollerato dal paziente.

Aggiustamenti della dose

Nella sperimentazione clinica di Fase II condotta in pazienti adulti affetti da leucemia Ph+ trattata in precedenza, è stata aumentata la dose, assunta con del cibo, fino a 600 mg una volta al giorno, nei soggetti che non manifestavano reazioni avverse moderate persistenti o gravi, in una qualsiasi delle seguenti circostanze. La dose è stata aumentata a 600 mg di bosutinib in un totale di 85 pazienti (15,2%) che avevano iniziato il trattamento a \leq 500 mg (n=558).

Casi in cui occorre aumentare la dose

- Mancato conseguimento di una risposta ematologica completa (*complete haematologic response*, CHR) entro l'ottava settimana
- Mancato conseguimento di una risposta citogenetica completa (*complete cytogenetic response*, CCyR) entro la dodicesima settimana

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

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse non ematologiche

Qualora si sviluppi tossicità non ematologica moderata o grave clinicamente significativa, la somministrazione di bosutinib deve essere interrotta e può essere ripresa a una dose di 400 mg una volta al giorno dopo la risoluzione della tossicità. Se clinicamente appropriato, si deve aumentare di nuovo la dose a 500 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Transaminasi epatiche elevate: in caso di aumenti delle transaminasi epatiche >5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) stabilito dalla struttura sanitaria, la somministrazione di bosutinib deve essere interrotta fino al recupero a $\leq 2,5$ volte l'ULN e successivamente può essere ripresa alla dose di 400 mg una volta al giorno. Se il recupero richiede oltre 4 settimane, si deve interrompere bosutinib. Se gli aumenti delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN si manifestano in concomitanza con aumenti della bilirubina >2 volte l'ULN e della fosfatasi alcalina <2 volte l'ULN, bosutinib deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

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

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse ematologiche

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

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

ANC ^a <1,0 x 10 ⁹ /l e/o Piastrine <50 x 10 ⁹ /l	Sospendere bosutinib fino ad ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 50 \times 10^9/l$. Riprendere il trattamento con bosutinib alla stessa dose se il recupero avviene entro 2 settimane. Se la conta ematica rimane bassa per >2 settimane, ridurre la dose di 100 mg e riprendere il trattamento. Se ricorre citopenia, ridurre la dose di 100 mg al recupero e riprendere il trattamento. Dosi inferiori a 300 mg/die non sono state valutate.
---	---

^aANC = conta dei neutrofili

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

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

Compromissione renale

I pazienti con creatinina sierica >1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi sulla LMC. Nel corso degli studi è stata osservata una tendenza a una maggiore esposizione (AUC) in pazienti con compromissione renale moderata.

Patologie cardiache

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

Disturbo gastrointestinale clinicamente significativo recente o in corso

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Anomalie della funzionalità epatica

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

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

Diarrea e vomito

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

Mielosoppressione

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

Ritenzione di liquidi

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

Lipasi sierica

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

Infezioni

Bosulif può predisporre i pazienti a infezioni batteriche, micotiche, virali o protozoiche.

Potenziale proaritmico

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

Si consiglia di monitorare l'effetto sull'intervallo QTc e si raccomanda di eseguire un ECG basale prima di iniziare la terapia con Bosulif e quando clinicamente indicato. L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di Bosulif e devono essere monitorate periodicamente durante la terapia.

Compromissione renale

I pazienti con creatinina sierica >1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi sulla LMC. In base a un'analisi di farmacocinetica sulla popolazione in pazienti affetti da LMC, nel corso degli studi è stata osservata una tendenza a una maggiore esposizione (AUC) in pazienti con compromissione moderata (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A

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

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

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

Induttori del CYP3A

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

Effetto del cibo

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su bosutinib

Inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di bosutinib con inibitori potenti (p. es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradil, nefazodone, conivaptan, prodotti a base di pompelmo, compreso succo di pompelmo) o moderati (p. es. fluconazolo, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarone, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamil, tofisopam, ciprofloxacina) del CYP3A deve essere evitato, in quanto induce un aumento della concentrazione plasmatica del bosutinib.

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

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

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

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

Induttori del CYP3A

L'uso concomitante di Bosulif con induttori potenti (p. es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, iperico, rifabutina, fenobarbital) o moderati (p. es. bosentan, nafcillina, efavirenz, modafinil, etravirina) del CYP3A deve essere evitato in quanto induce una diminuzione della concentrazione plasmatica del bosutinib.

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

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

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

Inibitori della pompa protonica (IPP)

Si deve prestare attenzione quando si somministra Bosulif in concomitanza con inibitori della pompa protonica (IPP). Si devono usare antiacidi a breve durata d'azione in alternativa agli IPP e, quando possibile, i tempi di somministrazione di bosutinib e degli antiacidi devono essere separati (ovvero assunzione di bosutinib al mattino e degli antiacidi alla sera). *In vitro* bosutinib presenta solubilità in acqua pH-dipendente. Quando una singola dose di bosutinib (400 mg) è stata somministrata in concomitanza con più dosi orali di lansoprazolo (60 mg) in uno studio con 24 soggetti sani a digiuno,

la C_{max} e l'AUC del bosutinib sono diminuite rispettivamente al 54% e al 74% dei valori osservati quando una dose di bosutinib da 400 mg è stata somministrata da sola.

Effetti di bosutinib su altri medicinali

Si deve prestare attenzione se bosutinib viene somministrato con medicinali che sono substrati della glicoproteina P (P-gp). Uno studio *in vitro* suggerisce che bosutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati della P-gp, quali digossina, colchicina, tacrolimus e chinidina, di farmaci chemioterapici, quali etoposide, doxorubicina e vinblastina, di immunosoppressori, di glucocorticoidi, quali desametasone e di farmaci per la terapia antiretrovirale contro l'HIV di tipo 1, quali inibitori della proteasi e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Bosulif in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Bosulif non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se Bosulif viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di Bosulif, dovrà essere informata sul rischio potenziale per il feto.

Allattamento

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

Fertilità

Sulla base di risultati non clinici, il bosutinib ha il potenziale di compromettere la funzionalità riproduttiva e la fertilità nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

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

Bosulif ha un effetto trascurabile o nullo sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia se un paziente trattato con bosutinib manifesta capogiro, affaticamento, compromissione della vista o

altri effetti indesiderati con un impatto potenziale sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari in modo sicuro, deve astenersi da queste attività fino a quando persistono gli effetti indesiderati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, 870 pazienti affetti da leucemia Ph+ hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib in monoterapia. Si trattava o di pazienti affetti da LMC Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi, oppure di pazienti resistenti o intolleranti alla precedente terapia, con LMC Ph+ in fase cronica, accelerata o blastica o con leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+. Di questi pazienti, 248 provenivano dallo studio di Fase III su pazienti affetti da LMC non trattata in precedenza, mentre 570 e 52 provenivano da 2 studi Fase I/II su pazienti affetti da leucemia Ph+ trattata in precedenza. La durata mediana della terapia è stata di 16,6 mesi (intervallo da 0,03 a 30,4 mesi), 11 mesi (intervallo da 0,03 a 55,1 mesi) e 5,5 mesi (intervallo da 0,3 a 30,4 mesi), rispettivamente.

È stata riportata almeno una reazione avversa di qualsiasi grado di tossicità per 848 pazienti (97,5%). Le più frequenti reazioni avverse segnalate per $\geq 20\%$ dei pazienti sono state diarrea (78,5%), nausea (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vomito (37,1%), dolore addominale (33,4%), rash cutaneo (32,4%), anemia (27,4%), ipertensione (23,4%) e aumento dell'alanina aminotransferasi (22,3%). È stata segnalata almeno una reazione avversa di grado 3 o di grado 4 per 531 pazienti (61,0%). Le reazioni avverse di grado 3 o di grado 4 riportate per $\geq 5\%$ dei pazienti sono state trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), aumento dell'alanina aminotransferasi (10,2%), diarrea (9,1%), rash cutaneo (6,1%), aumento della lipasi (5,2%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi (5,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici su bosutinib sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (Tabella 2). Queste reazioni rappresentano una valutazione dei dati degli eventi avversi risultanti da 870 pazienti affetti da LMC Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi, oppure da LMC Ph+ in fase cronica, accelerata o blastica o da LLA Ph+, resistenti o intolleranti alla precedente terapia e che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib in monoterapia. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 - Reazioni avverse di bosutinib

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>	<i>Tutti i gradi n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Comune	Polmonite ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Influenza	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronchite	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nasofaringite	81 (9,3)	0	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anemia	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leucopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Comune	Neutropenia febbrile	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Non comune	Granulocitopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Disturbi del	Comune	Ipersensibilità al	12 (1,4)	7 (0,8)	0

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>	<i>Tutti i gradi n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
sistema immunitario		farmaco			
	Non comune	Shock anafilattico	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Comune	Disidratazione	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Iperkaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Ipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Comune	Capogiro	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Disgeusia	18 (2,1)	0	0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito	8 (0,9)	0	0
Patologie cardiache	Comune	Versamento pericardico	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Non comune	Pericardite	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse	125 (14,4)	0	0
	Comune	Dispnea	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Versamento pleurico	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Non comune	Insufficienza respiratoria	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Edema polmonare acuto	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Ipertensione polmonare	4 (0,5)	1 (0,1)	0
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Vomito	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Nausea	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Dolore addominale ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Comune	Gastrite	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Non comune	Pancreatite acuta	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Emorragia gastrointestinale ^e	6 (0,7)	5 (0,6)	0
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento dell'alanina amminotransferasi	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Aumento dell'aspartato amminotransferasi	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Comune	Epatotossicità ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Funzione epatica anormale	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Aumento della bilirubina ematica	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Aumento della Gamma-glutamilttransferasi	29 (3,3)	7 (0,8)	0
		Lesione epatica	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash cutaneo ^g	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Comune	Orticaria	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Acne	25 (2,9)	0	0
		Prurito	71 (8,2)	3 (0,3)	0
	Non comune	Eritema multiforme	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Rash esfoliativo	6 (0,7)	1 (0,1)	0
Eruzione da farmaci		5 (0,6)	1 (0,1)	0	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Comune	Mialgia	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Mal di schiena	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Non comune	Insufficienza renale acuta	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Compromissione renale	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Edema ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Affaticamento ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Comune	Dolore toracico ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Dolore	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Esami diagnostici	Comune	Aumento della lipasi	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Aumento della creatinina ematica	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Aumento dell'amilasi ematica	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Aumento della creatininfosfochinasi ematica	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

I seguenti termini sono stati aggregati:

^a Infezione delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie.

^b Polmonite, broncopolmonite, polmonite atipica primaria, polmonite lobare.

^c Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, sindrome del QT lungo.

^d Dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale basso, fastidio addominale, dolorabilità addominale, dolore gastrointestinale.

^e Emorragia gastrointestinale, emorragia gastrica, emorragia del tratto gastrointestinale superiore.

^f Epatotossicità, epatite tossica, epatite citolitica.

^g Rash cutaneo, esantema maculo-papuloso, esantema maculare, esantema pruriginoso, rash cutaneo generalizzato, esantema papuloso.

^h Edema, edema facciale, edema localizzato, edema periferico.

ⁱ Affaticamento, malessere.

^j Dolore toracico, fastidio toracico.

Descrizione di alcune reazioni avverse

I dati di sicurezza sotto elencati si riferiscono a una popolazione di 870 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib o in uno studio di Fase III su pazienti affetti da LMC Ph+ in FC di nuova diagnosi o in studi di Fase I/II a singolo braccio, che hanno arruolato pazienti, resistenti o intolleranti

alla precedente terapia, affetti da LMC Ph+ in fase cronica, accelerata o blastica o pazienti affetti da LLA Ph+.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Cinque dei 224 pazienti (26%) che hanno segnalato reazioni avverse di anemia hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa dell'anemia. Tra questi pazienti 125 (56%) hanno manifestato una tossicità massima di grado 1 o 2, 76 pazienti (34%) una tossicità di grado 3 e 23 pazienti (10%) una tossicità di grado 4. Tra questi pazienti il tempo mediano al primo evento è stato di 28 giorni (intervallo da 1 a 658 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 12 giorni (intervallo da 1 a 502 giorni).

Tredici dei 135 pazienti (16%) che hanno presentato reazioni avverse di neutropenia hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa della neutropenia. Eventi di grado massimo 1 o 2 si sono manifestati in 37 pazienti (27%). La tossicità massima di neutropenia di grado 3 si è manifestata in 66 pazienti (49%) e di grado 4 in 32 pazienti (24%). Il tempo mediano al primo evento è stato di 56 giorni (intervallo da 2 a 840 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 14 giorni (intervallo da 1 a 454 giorni).

Ventinueve (9%) dei 326 pazienti (38%) che hanno presentato reazioni avverse di trombocitopenia hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa della trombocitopenia. Eventi di grado massimo 1 o 2 si sono verificati in 115 pazienti (35%). La tossicità massima di trombocitopenia di grado 3 si è verificata in 124 pazienti (38%) e di grado 4 in 87 pazienti (27%). Tra i pazienti con reazioni avverse di trombocitopenia, il tempo mediano al primo evento è stato di 28 giorni (intervallo da 1 a 968 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 14 giorni (intervallo da 1 a 666 giorni).

Patologie epatobiliari

Tra i pazienti che hanno presentato reazioni avverse di aumenti di ALT o AST (tutti i gradi), il tempo mediano all'insorgenza osservato nello studio è stato rispettivamente di 28 giorni con un intervallo da 6 a 841 giorni per l'ALT e da 1 a 680 giorni per l'AST. La durata mediana di un evento è stata di 15 giorni (intervallo da 1 a 336 giorni) e di 14 giorni (intervallo da 1 a 595 giorni) rispettivamente per ALT e per AST.

In tutto il programma di sviluppo si sono verificati aumenti concomitanti delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN e della bilirubina >2 volte l'ULN con fosfatasi alcalina <2 volte l'ULN senza cause ovvie in 1 soggetto sui 1.209 ($<0,1\%$) trattati con bosutinib. Questo risultato è stato osservato in uno studio con bosutinib in associazione con letrozolo in un paziente affetto da carcinoma mammario metastatico.

Patologie gastrointestinali Dei 681 pazienti (78%) con diarrea, 665 hanno manifestato eventi di diarrea correlati al farmaco e 8 pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di questo evento. A 461 pazienti (68%) sono stati somministrati medicinali antidiarroidici concomitanti. La tossicità massima della diarrea è stata di grado 1 o 2 nell'89% dei pazienti, di grado 3 nell'11% dei pazienti e un paziente ($<1\%$) ha manifestato un evento di grado 4. Tra i pazienti con diarrea, il tempo mediano al primo evento è stato 2 giorni (intervallo da 1 a 594 giorni) e la durata mediana della diarrea di qualsiasi grado è stata 2 giorni (intervallo da 1 a 910 giorni).

Tra i 681 pazienti con diarrea, 104 (15%) sono stati gestiti con l'interruzione del trattamento e 98 (94%) sono stati trattati nuovamente con bosutinib. Tra i pazienti nuovamente trattati, 95 (97%) non hanno manifestato eventi successivi o non hanno sospeso definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di un evento successivo di diarrea.

Patologie cardiache

Tre pazienti (0,3%) hanno manifestato prolungamento dell'intervallo QTcF (maggiore di 500 ms). Otto pazienti (0,9%), tra cui 2 di quelli con prolungamento dell'intervallo QTcF maggiore di 500 ms, hanno manifestato un aumento del QTcF di oltre 60 ms rispetto al basale. I pazienti che al basale presentavano malattia cardiovascolare non controllata o significativa, compreso il prolungamento dell'intervallo QT, non sono stati inclusi negli studi clinici (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

In uno studio condotto in soggetti con compromissione epatica, si è osservata una maggiore frequenza di prolungamento dell'intervallo QTc >450 ms con una funzionalità epatica ridotta. Nello studio clinico di Fase I/II condotto in pazienti affetti da leucemie Ph+ trattate in precedenza, si sono osservate variazioni dell'intervallo QTcF >60 ms dal basale in 6 (1,1%) pazienti su 562. Nello studio clinico di fase 3 condotto in pazienti affetti da LMC Ph+ di nuova diagnosi in FC, si sono osservate variazioni dell'intervallo QTcF >60 ms dal basale in 2 (0,8%) pazienti su 248 trattati con bosutinib. Non è possibile escludere un potenziale proaritmico di bosutinib.

Efficacia clinica

Studio clinico sulla LMC resistente o intollerante a imatinib in fase cronica, in fase accelerata e in fase blastica

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

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

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

Fase cronica

I risultati di efficacia per i pazienti con LMC Ph+ in FC, trattati in precedenza con imatinib e almeno un altro TKI (follow-up minimo di 25 mesi e con una durata mediana del trattamento di 8,6 mesi) e i risultati dei pazienti con LMC Ph+ in FC precedentemente trattati solo con imatinib (follow-up minimo di 24 mesi e con una durata mediana del trattamento di 22,1 mesi) sono presentati nella Tabella 3. I risultati di efficacia nel sottogruppo di pazienti corrispondenti all'indicazione approvata sono descritti qui di seguito.

È stata valutata l'efficacia per i pazienti identificati nella popolazione dello studio di Fase I/II che non hanno risposto a imatinib in monoterapia o a imatinib in aggiunta a uno o entrambi i TKI di seconda generazione (dasatinib e nilotinib) e per i quali, in base alla presenza di co-morbilità, di anamnesi di intolleranza a TKI o di mutazione di BCR-ABL associata a resistenza, gli altri TKI approvati non sono stati considerati opzioni terapeutiche appropriate. Trentasei dei 52 pazienti identificati erano nella sottopopolazione affetta da LMC in FC (21 trattati in precedenza con 2 TKI e 15 trattati in precedenza con 1 TKI).

Nove dei 21 soggetti identificati con LMC in FC, trattati con Bosulif dopo l'insuccesso di imatinib e un altro TKI di seconda generazione, hanno conseguito una MCyR o una risposta migliore, compresi 2 pazienti con risposta molecolare completa (*complete molecular response*, CMR), 1 paziente con risposta molecolare maggiore (*major molecular response*, MMR), 4 pazienti con CCyR e 2 pazienti con risposta citogenetica parziale (*partial cytogenetic response*, PCyR) e sono stati trattati per oltre 24 settimane. Inoltre, altri 7 pazienti hanno conseguito una risposta ematologica completa (CHR) durante il trattamento con Bosulif. Tra i 9 pazienti con risposta MCyR o migliore, la durata della MCyR è stata compresa tra 8 e 204 settimane con una durata del trattamento variabile da 35 a oltre 215 settimane.

Hanno soddisfatto questi criteri 15 pazienti che erano stati trattati con imatinib e nessun altro TKI di seconda generazione. Tra questi 15 pazienti, che non avevano ottenuto un risultato terapeutico soddisfacente e trattati in precedenza solo con imatinib, 9 hanno conseguito una risposta MCyR o migliore durante il trattamento con Bosulif, compresi 3 pazienti con CMR, 1 paziente con MMR,

4 pazienti con CCyR e 1 paziente con PCyR, con una durata della MCyR compresa tra 12 e 155 settimane e una durata del trattamento variabile da 24 a oltre 197 settimane.

Pazienti con LMC in fase accelerata e blastica

I risultati di efficacia per i pazienti con LMC Ph+ in fase accelerata (follow-up minimo di 12 mesi e con una durata mediana del trattamento di 10 mesi) e in fase blastica (follow-up minimo di 18 mesi e con una durata mediana del trattamento di 2,8 mesi) sono presentati nella Tabella 3. I risultati di efficacia nel sottogruppo di pazienti corrispondenti all'indicazione approvata sono descritti qui di seguito.

Era presente anche una sottopopolazione di 16 pazienti in fase avanzata (5 affetti da LMC in FA e 11 da LMC in FB) che non hanno risposto al trattamento con imatinib in monoterapia o imatinib in aggiunta a uno o entrambi i TKI di seconda generazione (dasatinib e nilotinib) e per i quali, in base alla presenza di co-morbilità, di anamnesi di intolleranza a TKI o di mutazione di BCR-ABL associata a resistenza, gli altri TKI approvati non sono stati considerati opzioni terapeutiche appropriate. Di questi, 4 dei 5 pazienti in FA presentavano una durata del trattamento rilevante, compresa tra 46 e 114 settimane, con risposte che includevano CMR (1 paziente), CCyR (2 pazienti) e risposta ematologica maggiore (*major haematologic response*, MaHR) (1 paziente), con 1 paziente ancora in trattamento. Tra gli 11 pazienti con LMC in FB, 3 pazienti sono rimasti in trattamento per oltre 24 settimane con risposte importanti (2 pazienti con CCyR e 1 paziente con MaHR) e una durata del trattamento compresa tra 46 e 118 settimane con un paziente ancora in trattamento.

Tabella 3 - Risultati di efficacia nei pazienti affetti da LMC in fase cronica e avanzata precedentemente trattati*

	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente solo con imatinib	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente con imatinib e dasatinib o nilotinib	Fase accelerata con trattamento precedente almeno con imatinib	Fase blastica con trattamento precedente almeno con imatinib
Risposta citogenetica cumulativa^a	N=266	N=110	N=69	N=54
MCyR, % (IC 95%)	59,0 (52,9; 65,0)	40,9 (31,6; 50,7)	34,8 (23,7; 47,2)	29,6 (18,0; 43,6)
CCyR, % (IC 95%)	48,1 (42,0; 54,3)	31,8 (23,3; 41,4)	24,6 (15,1; 36,5)	20,4 (10,6; 33,5)
Tempo alla MCyR solo per i responders^b, settimane (IC 95%)	12,3 (12,1; 12,9)	12,3 (12,0; 22,3)	12 (8,1; 12,3)	8,2 (4,3; 12,1)
Durata della MCyR^b	N=157	N=45	N=24	N=16
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	76,5 (68,5; 82,7)	74,0 (56,9; 85,1)	62,4 (38,6; 79,1)	7,9 (0,5; 29,8)
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	76,5 (68,5; 82,7)	70,9 (53,5; 82,8)	N/A ^c	N/A ^c
Mediana, settimane (IC 95%)	N/R	N/R	73,0 (36,1; N/S)	28,9 (11,9; 29,6)
Risposta ematologica cumulativa^d	N=287	N=115	N=69	N=60
Globale, % (IC 95%)	N/A	N/A	55,1 (42,6; 67,1)	28,3 (17,5; 41,4)
Maggiore, % (IC 95%)	N/A	N/A	46,4 (34,3; 58,8)	18,3 (9,5; 30,4)
Completa, % (IC 95%)	85,0 (80,4; 88,9)	73,0 (64,0; 80,9)	34,8 (23,7; 47,2)	15,0 (7,1; 26,6)
Tempo alla OHR solo per i responders, settimane	N/A	N/A	12 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)

(IC 95%)				
Durata della CHR/OHR^c	N=244	N=84	N=38	N=17
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	84,6 (79,0; 88,8)	72,6 (60,7; 81,5)	80,0 (60,5; 90,5)	25,0 (7,8; 47,2)
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	72,1 (65,2; 77,8)	67,4 (54,9; 77,2)	N/A ^c N/R	N/A ^c
Mediana, settimane (IC 95%)	N/R	N/R		31,5 (28,9; 48,0)
Trasformazione in FA/BP^f	N=288	N=118	N=63	N/A
Trasformazione durante il trattamento, n	11	5	4	
Sopravvivenza libera da progressione^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	91,3 (86,8; 94,3)	78,3 (67,9; 85,6)	64,9 (51,8; 75,3)	14,4 (6,0; 26,4)
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	80,6 (74,3; 85,4)	75,1 (64,2; 83,1)	N/A ^c 22,1 (14,6; N/S)	N/A ^c
Mediana, mesi (IC 95%)	N/R	N/R		5,5 (3,2; 8,3)
Sopravvivenza complessiva^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	96,8 (94,0; 98,3)	91,4 (84,6; 95,3)	76,0 (64,7; 84,2)	43,8 (31,3; 55,6)
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	90,6 (86,5; 93,5)	84,0 (75,8; 89,6)	N/A ^c N/R	N/A ^c
Mediana, mesi (IC 95%)	N/R	N/R		11,1 (8,9; 19,8)

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

Data di raccolta dei dati: 15feb12 per FC trattata con imatinib e almeno un altro TKI e 28mar11 per FA e FB e FC trattata solo con imatinib.

Abbreviazioni: K-M=Kaplan-Meier, N/A=non applicabile, N/R=non raggiunta, N/S=non stimabile, IC=intervallo di confidenza, MCyR=risposta citogenetica maggiore, CCyR=risposta citogenetica completa, OHR=risposta ematologica globale, CHR=risposta ematologica completa

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

Risposta ematologica globale (OHR) = risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + assenza di evidenza di leucemia) o ritorno alla fase cronica (RFC). Tutte le risposte sono state confermate dopo 4 settimane. Risposta ematologica completa (CHR) per LMC in FA e FB: leucociti inferiori o uguali all'ULN stabilito dalla struttura sanitaria, piastrine maggiori o uguali a $100.000/\text{mm}^3$ e inferiori a $450.000/\text{mm}^3$, conta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) maggiore o uguale a $1,0 \times 10^9/\text{l}$, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, meno del 5% di mielociti + metamielociti nel midollo osseo, meno del 20% di basofili nel sangue periferico e assenza di interessamento extramidollare. Nessuna evidenza di leucemia (NEL): soddisfa tutti gli altri criteri per CHR fatta eccezione per il fatto che possono essere presenti trombocitopenia (piastrine maggiori o uguali a $20.000/\text{mm}^3$ e inferiori a $100.000/\text{mm}^3$) e/o neutropenia (ANC maggiore o uguale a $0,5 \times 10^9/\text{l}$ e inferiore a $1,0 \times 10^9/\text{l}$). Ritorno alla fase cronica (RFC) = scomparsa delle caratteristiche che definiscono le fasi accelerata o blastica, ma ancora nella fase cronica.

a. Comprende i pazienti (N) con una valutazione basale valida. Per i pazienti in FC, le analisi permettono di includere come responders i pazienti responsivi al basale che hanno mantenuto la risposta dopo il basale. Il tempo minimo di follow-up (tempo dalla prima dose dell'ultimo paziente alla data di raccolta dei dati) di 25 mesi per FC, 12 mesi per FA e 18 mesi per FB.

- b. Tra i pazienti in FC sono inclusi i pazienti (N) che hanno conseguito o mantenuto una MCyR.
- c. Per i pazienti in FA e FB, i dati a 2 anni non sono disponibili perché il tempo minimo di follow-up è rispettivamente di 12 e 18 mesi.
- d. La dimensione del campione (N) comprende i pazienti con una valutazione ematologica basale valida. Queste analisi permettono di includere come soggetti responsivi i pazienti responsivi al basale che hanno mantenuto la risposta dopo il basale.
- e. Comprende i pazienti (N) che hanno conseguito o mantenuto una CHR per i pazienti in FC e una OHR per i pazienti in FA e FB.
- f. Compresi i pazienti (N) con almeno 1 valutazione ematologica post-basale.
- g. Compresi i pazienti (N) trattati con almeno una dose di Bosulif.

In base ai dati clinici limitati dello studio di Fase I/II, sono state osservate delle evidenze di attività clinica nei pazienti con mutazioni Bcr-Abl (vedere Tabella 4).

Tabella 4 – Risposta in base allo status delle mutazioni Bcr-Abl nella popolazione valutabile con LMC in FC: precedenti imatinib e dasatinib e/o nilotinib (terza linea)

Status delle mutazioni Bcr-Abl al basale	Incidenza al basale n (%) ^a	MCyR raggiunta o mantenuta Resp/Val ^b (%) n=110
Mutazione valutata	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Nessuna mutazione	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Almeno 1 mutazione	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutazioni resistenti a dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutazioni resistenti a nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Data di raccolta dei dati: 15 febbraio 2012

Abbreviazioni: MCyR = risposta citogenetica maggiore, Resp=responders, Val = valutabile.

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

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

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

^c Un soggetto ha avuto più di una mutazione in questa categoria.

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

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

Studio clinico sulla LMC in fase cronica, non precedentemente trattata

Uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in aperto, di confronto di Fase III, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza è stato condotto in pazienti con leucemia mieloide cronica Ph + in FC, recentemente diagnosticata. I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 per il trattamento con 500 mg di bosutinib una volta al giorno o con 400 mg di imatinib una volta al giorno.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di confrontare la CCyR a un anno di distanza nei pazienti con LMC Ph + in FC, recentemente diagnosticata, che hanno ricevuto bosutinib rispetto a quelli che hanno ricevuto imatinib. L'obiettivo primario non è stato soddisfatto. Altri obiettivi di efficacia erano quelli di valutare la MMR, la durata della CCyR, la CHR e la MMR, nonché i tempi di trasformazione della malattia in FA/FB.

La popolazione *intention-to-treat* (ITT) ha incluso un totale di 250 pazienti randomizzati al trattamento con bosutinib e 252 pazienti randomizzati al trattamento con imatinib. La randomizzazione dei pazienti è stata stratificata secondo la scala di rischio Sokal e la regione geografica.

A distanza di 24 mesi dalla prima visita dell'ultimo paziente e con una durata mediana del trattamento di 27,51 mesi, il 62,9 % dei pazienti randomizzati nel braccio trattato con bosutinib e il 71,3% dei pazienti randomizzati nel gruppo trattato con imatinib stava ancora ricevendo il trattamento di prima linea. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 5. Sulla base di questi risultati, non è stato stabilito un rapporto rischio/beneficio positivo per il bosutinib nei pazienti con LMC in fase cronica, non trattati in precedenza.

Tabella 5 - Risultati di efficacia nei pazienti affetti da LMC in fase cronica, recentemente diagnosticata, nella popolazione *intention-to-treat* (ITT)

	Bosutinib (n=250)	Imatinib (n=252)	Valore p^a
CCyR, % (IC al 95%)			
A 24 mesi^b	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2; 71,0)	0,081
A 12 mesi^c	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
CCyR^b cumulativa	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
MMR^d, % (IC 95%)			
A 24 mesi^b	46,8 (40,6; 53,0)	41,3 (35,2; 47,3)	0,205
A 12 mesi^b	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	<0,001
MMR^b cumulativa	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
Tempo mediano alla MMR solo per i responders, settimane^b (IC 95%)	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
Valutazione K-M della sopravvivenza globale (OS) a 24 mesi^b % (IC 95%)	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	n/a
<p>^a Le analisi sono state stratificate secondo la scala di rischio Sokal (basso, intermedio, alto) e la regione. Tutti i valori p risultano da test a due code.</p> <p>^b Data di raccolta dei dati 26 settembre 2011, tempo minimo di follow-up: 24 mesi</p> <p>^c Data di raccolta dei dati 31 agosto 2010, tempo minimo di follow-up: 12 mesi</p> <p>^d MMR (scala logaritmica 3) è definita come [(copie BCR /copie Abl)^{IS}] ≤ 0,001 e copie ABL ≥ 3.000 e CMR (scala logaritmica 4,5) è definita come [(copie BCR /copie Abl)^{IS}] ≤ 0,000032 e copie ABL ≥ 25.614</p> <p>Non è stato effettuato alcun aggiustamento per le prove multiple.</p> <p>Abbreviazioni: n/a= non disponibile, IC= intervallo di confidenza; CCyR= risposta citogenetica completa; MMR= risposta molecolare maggiore, CMR= risposta molecolare completa, IS= scala internazionale.</p>			

Popolazione pediatrica

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

Approvazione subordinata a condizioni

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

L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno una volta all’anno e questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una singola dose di 500 mg di bosutinib con alimenti in soggetti sani, l’assorbimento si è rivelato relativamente lento, con un tempo mediano alla concentrazione di picco (t_{max}) di 6 ore. Il valore C_{max} medio $\pm DS$ è stato di 112 ± 29 ng/ml e l’AUC media è stata di 2.740 ± 790 ng•h/ml. Bosutinib presenta aumenti proporzionali alla dose dell’AUC e della C_{max} nell’intervallo di dose tra 200 e 600 mg. L’assunzione di cibo aumenta la C_{max} di bosutinib di 1,8 volte e l’AUC di bosutinib di 1,7 volte rispetto allo stato a digiuno. Dopo 15 somministrazioni giornaliere di compresse di bosutinib con del cibo in pazienti affetti da LMC, il valore medio di C_{max} è stato di 200 ± 12 ng/ml e l’AUC media è stata di 3.650 ± 425 ng•h/ml.

La solubilità di bosutinib è pH-dipendente e l’assorbimento diminuisce in caso di aumento del pH gastrico (vedere paragrafo 4.5).

Distribuzione

Dopo una singola dose di 500 mg di bosutinib con del cibo, bosutinib presentava un volume di distribuzione medio apparente di 9.560 ± 3.030 l, a indicare che bosutinib è ampiamente distribuito al tessuto extra-vascolare.

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

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno indicato che bosutinib (molecola di partenza) è soggetto a metabolismo prevalentemente epatico nell’uomo. Dopo la somministrazione di una dose singola o di più dosi di bosutinib (400 o 500 mg) nell’uomo, è emerso che i metaboliti circolanti principali erano il bosutinib ossideclorurato (M2) e *N*-demetilato (M5), con il bosutinib *N*-ossido (M6) come metabolita circolante secondario. L’esposizione sistemica del metabolita *N*-demetilato corrispondeva al 25% di quella della molecola di partenza, mentre per il metabolita ossideclorurato era il 19% di quella della molecola di partenza. Tutti e tre i metaboliti hanno presentato un’attività che è risultata $\leq 5\%$ di quella di bosutinib in un saggio di proliferazione dei fibroblasti ancoraggio-indipendente con trasformazione Src. Nelle feci, bosutinib e *N*-demetil bosutinib sono risultati i principali componenti correlati al farmaco. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il principale isozima del P450 che interviene nel metabolismo del bosutinib è il CYP3A4 e gli studi di interazione tra farmaci hanno mostrato che ketoconazolo e rifampicina avevano degli effetti notevoli sulla farmacocinetica del bosutinib (vedere paragrafo 4.5). Non è stato osservato metabolismo di bosutinib con i CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A5.

Eliminazione

Dopo una dose orale singola di 500 mg di bosutinib con del cibo, l’emivita media è stata approssimativamente di 34 ore e la clearance media (Cl/F) è stata di 197 ± 57 litri/ora. In uno studio sul bilancio di massa con bosutinib somministrato per via orale, mediamente il 94,6% della dose totale è stato recuperato nell’arco di 9 giorni; le feci (91,3%) sono state la via di escrezione principale, mentre il 3,29% della dose è stata recuperata nelle urine. Il 75% della dose è stato recuperato entro 96 ore. L’escrezione di bosutinib immutato nelle urine è stata esigua, con approssimativamente l’1% della dose, sia nei soggetti sani che in quelli con tumori solidi maligni in stadio avanzato.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica: Una dose di 200 mg di bosutinib somministrata con del cibo è stata valutata in una coorte di 18 soggetti con compromissione epatica (classi di Child-Pugh A, B e C) e 9 soggetti

sani con caratteristiche corrispondenti. La C_{max} di bosutinib nel plasma è aumentata rispettivamente di 2,4 volte, 2 volte e 1,5 volte nelle classi Child-Pugh A, B e C, mentre l'AUC di bosutinib nel plasma è aumentata rispettivamente di 2,3 volte, 2 volte e 1,9 volte. La $t_{1/2}$ di bosutinib è aumentata nei pazienti con compromissione epatica rispetto ai soggetti sani.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi farmacologici di sicurezza

Bosutinib non ha esercitato effetti sulle funzioni respiratorie. In uno studio condotto sul sistema nervoso centrale (SNC), ratti trattati con bosutinib hanno mostrato una diminuzione della dimensione della pupilla e compromissione dell'andatura. Non è stato stabilito un livello di nessun effetto osservato (*no observed effect level*, NOEL) per la dimensione della pupilla, ma il NOEL per la compromissione dell'andatura si raggiungeva a esposizioni >8 volte superiori a quelle in pazienti con LMC trattati con la dose da 500 mg. L'attività di bosutinib *in vitro* nei saggi hERG ha suggerito un potenziale di prolungamento della ripolarizzazione ventricolare cardiaca (intervallo QT). In uno studio con bosutinib orale nei cani, bosutinib non ha determinato variazioni della pressione arteriosa, aritmie atriali o ventricolari anormali o prolungamento dell'intervallo PR, QRS o QTc all'elettrocardiogramma (ECG) a esposizioni fino a 2 volte l'esposizione clinica alla dose di 500 mg (confrontando la C_{max} e in base a una frazione non legata nella rispettiva specie). È stato osservato un aumento tardivo della frequenza cardiaca. In uno studio con somministrazione per via endovenosa nei cani, si sono osservati aumenti transitori della frequenza cardiaca, diminuzioni della pressione arteriosa e un prolungamento minimo dell'intervallo QTc (<10 ms) a esposizioni variabili tra 4,2 e 14,6 volte l'esposizione clinica dopo la dose di 500 mg. La correlazione tra gli effetti osservati e il trattamento con il medicinale non era conclusiva.

Tossicità a dose ripetuta

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

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

Genotossicità

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

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

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

L'esposizione fetale alla radioattività derivata dal bosutinib durante la gravidanza è stata dimostrata in uno studio di trasferimento placentare in femmine gravide di ratto Sprague-Dawley. Il livello di nessun effetto avverso osservabile per la tossicità dello sviluppo nei ratti è stato raggiunto a esposizioni uguali a 1,2 volte quella umana alla dose di 500 mg. In uno studio di tossicità dello sviluppo condotto nei conigli al dosaggio tossico per la madre, si sono osservate anomalie fetali (fusione dello sterno e due feti con varie osservazioni viscerali) e una lieve diminuzione del peso corporeo dei feti. L'esposizione alla dose massima valutata nei conigli (10 mg/kg), che non ha determinato effetti avversi per il feto, era 0,7 volte quella nell'uomo alla dose di 500 mg (in base all'AUC della frazione libera nelle rispettive specie).

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

Carcinogenicità

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

Fototossicità

Bosutinib ha dimostrato la capacità di assorbire la luce nella gamma UV-B e UV-A e si distribuisce nella cute e nel tratto uveale di ratti pigmentati. Bosutinib non ha però dimostrato un potenziale fototossico per cute e occhi in ratti pigmentati esposti al farmaco in presenza di radiazioni UV, a esposizioni di bosutinib almeno 8 volte superiori a quella nell'uomo dopo la somministrazione della dose di 500 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Sodio croscarmellosso (E468)

Poloxamer 188

Povidone (E1201)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico

Diossido di titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in PVC/ACLAR/PVC a tre strati di colore bianco, sigillato con retro in alluminio sfondabile, contenente 14 o 15 compresse. Ogni astuccio contiene 28 o 30 compresse (2 blister per confezione).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Ltd

Ramsgate Road

Sandwich, Kent CT13 9NJ

Regno Unito

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, rossa, ovale, biconvessa, con "Pfizer" inciso su un lato e "500" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose raccomandata è 500 mg di bosutinib una volta al giorno. Nel corso delle sperimentazioni cliniche, il trattamento con bosutinib è stato continuato fino a progressione di malattia o fino a quando non è stato più tollerato dal paziente.

Aggiustamenti della dose

Nella sperimentazione clinica di Fase II condotta in pazienti adulti affetti da leucemia Ph⁺ trattata in precedenza, è stata aumentata la dose, assunta con del cibo, fino a 600 mg una volta al giorno, nei soggetti che non manifestavano reazioni avverse moderate persistenti o gravi, in una qualsiasi delle seguenti circostanze. La dose è stata aumentata a 600 mg di bosutinib in un totale di 85 pazienti (15,2%) che avevano iniziato il trattamento a ≤ 500 mg (n=558).

Casi in cui occorre aumentare la dose

- Mancato conseguimento di una risposta ematologica completa (*complete haematologic response*, CHR) entro l'ottava settimana
- Mancato conseguimento di una risposta citogenetica completa (*complete cytogenetic response*, CCyR) entro la dodicesima settimana

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

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse non ematologiche

Qualora si sviluppi tossicità non ematologica moderata o grave clinicamente significativa, la somministrazione di bosutinib deve essere interrotta e può essere ripresa a una dose di 400 mg una volta al giorno dopo la risoluzione della tossicità. Se clinicamente appropriato, si deve aumentare di nuovo la dose a 500 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Transaminasi epatiche elevate: in caso di aumenti delle transaminasi epatiche >5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) stabilito dalla struttura sanitaria, la somministrazione di bosutinib deve essere interrotta fino al recupero a $\leq 2,5$ volte l'ULN e successivamente può essere ripresa alla dose di 400 mg una volta al giorno. Se il recupero richiede oltre 4 settimane, si deve interrompere bosutinib. Se gli aumenti delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN si manifestano in concomitanza con aumenti della bilirubina >2 volte l'ULN e della fosfatasi alcalina <2 volte l'ULN, bosutinib deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

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

Aggiustamenti della dose in caso di reazioni avverse ematologiche

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

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

ANC ^a <1,0 x 10 ⁹ /l e/o Piastrine <50 x 10 ⁹ /l	Sospendere bosutinib fino ad ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 50 \times 10^9/l$. Riprendere il trattamento con bosutinib alla stessa dose se il recupero avviene entro 2 settimane. Se la conta ematica rimane bassa per >2 settimane, ridurre la dose di 100 mg e riprendere il trattamento. Se ricorre citopenia, ridurre la dose di 100 mg al recupero e riprendere il trattamento. Dosi inferiori a 300 mg/die non sono state valutate.
---	---

^a ANC = conta dei neutrofili

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

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

Compromissione renale

I pazienti con creatinina sierica >1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi sulla LMC. Nel corso degli studi è stata osservata una tendenza a una maggiore esposizione (AUC) in pazienti con compromissione renale moderata.

Patologie cardiache

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

Disturbo gastrointestinale clinicamente significativo recente o in corso

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Bosulif deve essere assunto per via orale una volta al giorno con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Nel caso in cui venga saltata una dose, al paziente non ne deve essere somministrata una supplementare. Il paziente dovrà assumere il giorno successivo la dose abituale prescritta.

4.3 Controindicazioni

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

Compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Anomalie della funzionalità epatica

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

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

Diarrea e vomito

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

rischio/beneficio e i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa del prolungamento dell'intervallo QT.

Mielosoppressione

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

Ritenzione di liquidi

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

Lipasi sierica

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

Infezioni

Bosulif può predisporre i pazienti a infezioni batteriche, micotiche, virali o protozoiche.

Potenziale proaritmico

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

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

Compromissione renale

I pazienti con creatinina sierica >1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi sulla LMC. In base a un'analisi di farmacocinetica sulla popolazione in pazienti affetti da LMC, nel corso degli studi è stata osservata una tendenza a una maggiore esposizione (AUC) in pazienti con compromissione moderata (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A

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

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

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

Induttori del CYP3A

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

Effetto del cibo

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su bosutinib

Inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di bosutinib con inibitori potenti (p. es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradil, nefazodone, conivaptan, prodotti a base di pompelmo, compreso succo di pompelmo) o moderati (p. es. fluconazolo, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarone, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamil, tofisopam, ciprofloxacina) del CYP3A deve essere evitato, in quanto induce un aumento della concentrazione plasmatica del bosutinib.

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

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

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

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

Induttori del CYP3A

L'uso concomitante di Bosulif con induttori potenti (p. es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, iperico, rifabutina, fenobarbital) o moderati (p. es. bosentan, nafcillina, efavirenz, modafinil, etravirina) del CYP3A deve essere evitato in quanto induce una diminuzione della concentrazione plasmatica del bosutinib.

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

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

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

Inibitori della pompa protonica (IPP)

Si deve prestare attenzione quando si somministra Bosulif in concomitanza con inibitori della pompa protonica (IPP). Si devono usare antiacidi a breve durata d'azione in alternativa agli IPP e, quando possibile, i tempi di somministrazione di bosutinib e degli antiacidi devono essere separati (ovvero

assunzione di bosutinib al mattino e degli antiacidi alla sera). *In vitro* bosutinib presenta solubilità in acqua pH-dipendente. Quando una singola dose di bosutinib (400 mg) è stata somministrata in concomitanza con più dosi orali di lansoprazolo (60 mg) in uno studio con 24 soggetti sani a digiuno, la C_{max} e l'AUC del bosutinib sono diminuite rispettivamente al 54% e al 74% dei valori osservati quando una dose di bosutinib da 400 mg è stata somministrata da sola.

Effetti di bosutinib su altri medicinali

Si deve prestare attenzione se bosutinib viene somministrato con medicinali che sono substrati della glicoproteina P (P-gp). Uno studio *in vitro* suggerisce che bosutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati della P-gp, quali digossina, colchicina, tacrolimus e chinidina, di farmaci chemioterapici, quali etoposide, doxorubicina e vinblastina, di immunosoppressori, di glucocorticoidi, quali desametasone e di farmaci per la terapia antiretrovirale contro l'HIV di tipo 1, quali inibitori della proteasi e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Bosulif in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Bosulif non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se Bosulif viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di Bosulif, dovrà essere informata sul rischio potenziale per il feto.

Allattamento

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

Fertilità

Sulla base di risultati non clinici, il bosutinib ha il potenziale di compromettere la funzionalità riproduttiva e la fertilità nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, 870 pazienti affetti da leucemia Ph+ hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib in monoterapia. Si trattava o di pazienti affetti da LMC Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi, oppure di pazienti, resistenti o intolleranti alla precedente terapia, con LMC Ph+ in fase cronica, accelerata o blastica o con leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+. Di questi pazienti, 248 provenivano dallo studio di Fase III su pazienti affetti da LMC non trattata in precedenza, mentre 570 e 52 provenivano da 2 studi Fase I/II su pazienti affetti da leucemia Ph+ trattata in precedenza. La durata mediana della terapia è stata di 16,6 mesi (intervallo da 0,03 a 30,4 mesi), 11 mesi (intervallo da 0,03 a 55,1 mesi) e 5,5 mesi (intervallo da 0,3 a 30,4 mesi), rispettivamente.

È stata riportata almeno una reazione avversa di qualsiasi grado di tossicità per 848 pazienti (97,5%). Le più frequenti reazioni avverse segnalate per $\geq 20\%$ dei pazienti sono state diarrea (78,5%); nausea (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vomito (37,1%), dolore addominale (33,4%), rash cutaneo (32,4%), anemia (27,4%), piressia (23,4%) e aumento dell'alanina amminotransferasi (22,3%). È stata segnalata almeno una reazione avversa di grado 3 o di grado 4 per 531 pazienti (61,0%). Le reazioni avverse di grado 3 o di grado 4 riportate per $\geq 5\%$ dei pazienti sono state trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), aumento dell'alanina amminotransferasi (10,2%), diarrea (9,1%), rash cutaneo (6,1%), aumento della lipasi (5,2%) e aumento dell'aspartato amminotransferasi (5,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici su bosutinib sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (Tabella 2). Queste reazioni rappresentano una valutazione dei dati degli eventi avversi risultanti da 870 pazienti affetti da LMC Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi, oppure da LMC Ph+ in fase cronica, accelerata o blastica o da LLA Ph+, resistenti o intolleranti alla precedente terapia e che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib in monoterapia. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 - Reazioni avverse di bosutinib

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>	<i>Tutti i gradi n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Comune	Polmonite ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Influenza	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronchite	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nasofaringite	81 (9,3)	0	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anemia	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leucopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>	<i>Tutti i gradi n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Comune	Neutropenia febbrile	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Non comune	Granulocitopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità al farmaco	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	Non comune	Shock anafilattico	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Comune	Disidratazione	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Iperkaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Ipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Comune	Capogiro	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Disgeusia	18 (2,1)	0	0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito	8 (0,9)	0	0
Patologie cardiache	Comune	Versamento pericardico	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Non comune	Pericardite	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse	125 (14,4)	0	0
	Comune	Dispnea	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Versamento pleurico	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Non comune	Insufficienza respiratoria	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Edema polmonare acuto	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Ipertensione polmonare	4 (0,5)	1 (0,1)	0
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Vomito	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Nausea	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Dolore addominale ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Comune	Gastrite	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Non comune	Pancreatite acuta	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Emorragia gastrointestinale ^e	6 (0,7)	5 (0,6)	0

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>	<i>Tutti i gradi n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento dell'alanina amminotransferasi	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Aumento dell'aspartato amminotransferasi	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Comune	Epatotossicità ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Funzione epatica anormale	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Aumento della bilirubina ematica	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Aumento della Gamma-glutamyltransferasi	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	Non comune	Lesione epatica	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash cutaneo ^g	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Comune	Orticaria	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Acne	25 (2,9)	0	0
		Prurito	71 (8,2)	3 (0,3)	0
		Non comune	Eritema multiforme	1 (0,1)	0
	Non comune	Rash esfoliativo	6 (0,7)	1 (0,1)	0
		Eruzione da farmaci	5 (0,6)	1 (0,1)	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Comune	Mialgia	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Mal di schiena	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Non comune	Insufficienza renale acuta	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Compromissione renale	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Edema ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Affaticamento ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Comune	Dolore toracico ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Dolore	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Esami diagnostici	Comune	Aumento della lipasi	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Aumento della creatinina ematica	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Aumento dell'amilasi ematica	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Aumento della creatininfosfochinasi ematica	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

I seguenti termini sono stati aggregati:

^a Infezione delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie.

^b Polmonite, broncopolmonite, polmonite atipica primaria, polmonite lobare.

- ^c Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, sindrome del QT lungo.
- ^d Dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale basso, fastidio addominale, dolorabilità addominale, dolore gastrointestinale.
- ^e Emorragia gastrointestinale, emorragia gastrica, emorragia del tratto gastrointestinale superiore.
- ^f Epatotossicità, epatite tossica, epatite citolitica.
- ^g Rash cutaneo, esantema maculo-papuloso, esantema maculare, esantema pruriginoso, rash cutaneo generalizzato, esantema papuloso.
- ^h Edema, edema facciale, edema localizzato, edema periferico.
- ⁱ Affaticamento, malessere.
- ^j Dolore toracico, fastidio toracico.

Descrizione di alcune reazioni avverse

I dati di sicurezza sotto elencati si riferiscono a una popolazione di 870 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib o in uno studio di Fase III su pazienti affetti da LMC Ph+ in FC di nuova diagnosi o in studi di Fase I/II a singolo braccio, che hanno arruolato pazienti, resistenti o intolleranti alla precedente terapia, affetti da LMC Ph+ in fase cronica, accelerata o blastica o pazienti affetti da LLA Ph+.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Cinque dei 224 pazienti (26%) che hanno segnalato reazioni avverse di anemia hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di anemia. Tra questi pazienti 125 (56%) hanno manifestato una tossicità massima di grado 1 o 2, 76 pazienti (34%) una tossicità di grado 3 e 23 pazienti (10%) una tossicità di grado 4. Tra questi pazienti il tempo mediano al primo evento è stato di 28 giorni (intervallo da 1 a 658 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 12 giorni (intervallo da 1 a 502 giorni).

Tredici dei 135 pazienti (16%) che hanno segnalato reazioni avverse di neutropenia hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa della neutropenia. Eventi di grado massimo 1 o 2 si sono manifestati in 37 pazienti (27%). La tossicità massima di neutropenia di grado 3 si è manifestata in 66 pazienti (49%) e di grado 4 in 32 pazienti (24%). Il tempo mediano al primo evento è stato di 56 giorni (intervallo da 2 a 840 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 14 giorni (intervallo da 1 a 454 giorni).

Ventinueve (9%) dei 326 pazienti (38%) che hanno presentato reazioni avverse di trombocitopenia hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa della trombocitopenia. Eventi di grado massimo 1 o 2 si sono verificati in 115 pazienti (35%). La tossicità massima di trombocitopenia di grado 3 si è verificata in 124 pazienti (38%) e di grado 4 in 87 pazienti (27%). Tra i pazienti con reazioni avverse di trombocitopenia, il tempo mediano al primo evento è stato di 28 giorni (intervallo da 1 a 968 giorni) e la durata mediana per evento è stata di 14 giorni (intervallo da 1 a 666 giorni).

Patologie epatobiliari

Tra i pazienti che hanno presentato reazioni avverse di aumenti di ALT o AST (tutti i gradi), il tempo mediano all'insorgenza osservato nello studio è stato rispettivamente di 28 giorni con un intervallo da 6 a 841 giorni per l'ALT e da 1 a 680 per l'AST. La durata mediana di un evento è stata di 15 giorni (intervallo da 1 a 336 giorni) e di 14 giorni (intervallo da 1 a 595 giorni) rispettivamente per ALT e per AST.

In tutto il programma di sviluppo si sono verificati aumenti concomitanti delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN e della bilirubina >2 volte l'ULN con fosfatasi alcalina <2 volte l'ULN senza cause ovvie in 1 soggetto sui 1.209 ($<0,1\%$) trattati con bosutinib. Questo risultato è stato osservato in uno studio con bosutinib in associazione con letrozolo in un paziente affetto da carcinoma mammario metastatico.

Patologie gastrointestinali

Dei 681 pazienti (78%) con diarrea, 665 hanno manifestato eventi di diarrea correlati al farmaco e 8 pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di questo evento. A 461 pazienti (68%) sono stati somministrati medicinali antidiarroici concomitanti. La tossicità

massima della diarrea è stata di grado 1 o 2 nell'89% dei pazienti, di grado 3 nell'11% dei pazienti e un paziente (<1%) ha manifestato un evento di grado 4. Tra i pazienti con diarrea, il tempo mediano al primo evento è stato 2 giorni (intervallo da 1 a 594 giorni) e la durata mediana della diarrea di qualsiasi grado è stata 2 giorni (intervallo da 1 a 910 giorni).

Tra i 681 pazienti con diarrea, 104 (15%) sono stati gestiti con l'interruzione del trattamento e 98 (94%) sono stati trattati nuovamente con bosutinib. Tra i pazienti nuovamente trattati, 95 (97%) non hanno manifestato eventi successivi o non hanno sospeso definitivamente il trattamento con bosutinib a causa di un evento successivo di diarrea.

Patologie cardiache

Tre pazienti (0,3%) hanno manifestato prolungamento dell'intervallo QTcF (maggiore di 500 ms). Otto pazienti (0,9%), tra cui 2 di quelli con prolungamento dell'intervallo QTcF maggiore di 500 ms, hanno manifestato un aumento del QTcF di oltre 60 ms rispetto al basale. I pazienti che al basale presentavano malattia cardiovascolare non controllata o significativa, compreso il prolungamento dell'intervallo QT, non sono stati inclusi negli studi clinici (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

I dati ottenuti da questo studio indicano che bosutinib non prolunga l'intervallo QT nei soggetti sani alla dose raccomandata di 500 mg al giorno somministrati con del cibo e in condizioni che inducono concentrazioni plasmatiche sovraterapeutiche. Dopo la somministrazione di una dose singola orale di

500 mg di bosutinib (dose terapeutica) e di 500 mg di bosutinib con 400 mg di ketoconazolo (per raggiungere le concentrazioni sovraterapeutiche di bosutinib) in soggetti sani, il limite superiore dell'IC 95% a una coda intorno alla variazione media dell'intervallo QTc era inferiore a 10 ms in tutti i punti temporali successivi alla somministrazione e non sono stati osservati eventi avversi indicativi di prolungamento dell'intervallo QTc.

In uno studio condotto in soggetti con compromissione epatica, si è osservata una maggiore frequenza di prolungamento dell'intervallo QTc >450 ms con una funzionalità epatica ridotta. Nello studio clinico di Fase I/II condotto in pazienti affetti da leucemie Ph+ trattate in precedenza, si sono osservate variazioni dell'intervallo QTcF >60 ms dal basale in 6 (1,1%) pazienti su 562. Nello studio clinico di Fase III condotto in pazienti affetti da LMC Ph+ di nuova diagnosi in FC, si sono osservate variazioni dell'intervallo QTcF >60 ms dal basale in 2 (0,8%) pazienti su 248 trattati con bosutinib. Non è possibile escludere un potenziale proaritmico di bosutinib.

Efficacia clinica

Studio clinico nella LMC resistente o intollerante a imatinib in fase cronica, in fase accelerata e in fase blastica

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

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

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

Fase cronica

I risultati di efficacia per i pazienti con LMC Ph+ in FC, trattati in precedenza con imatinib e almeno un altro TKI (follow-up minimo di 25 mesi e con una durata mediana del trattamento di 8,6 mesi) e i risultati dei pazienti con LMC Ph+ in FC precedentemente trattati solo con imatinib (follow-up minimo di 24 mesi e con una durata mediana del trattamento di 22,1 mesi) sono presentati nella Tabella 3. I risultati di efficacia nel sottogruppo di pazienti corrispondenti all'indicazione approvata sono descritti qui di seguito.

È stata valutata l'efficacia per i pazienti identificati nella popolazione dello studio di Fase I/II che non hanno risposto a imatinib in monoterapia o a imatinib in aggiunta a uno o entrambi i TKI di seconda generazione (dasatinib e nilotinib) e per i quali, in base alla presenza di co-morbilità, di anamnesi di intolleranza a TKI o di mutazione di BCR-ABL associata a resistenza, gli altri TKI approvati non sono stati considerati opzioni terapeutiche appropriate. Trentasei dei 52 pazienti identificati erano nella sottopopolazione affetta da LMC in FC (21 trattati in precedenza con 2 TKI e 15 trattati in precedenza con 1 TKI).

Nove dei 21 soggetti identificati con LMC in FC, trattati con Bosulif dopo l'insuccesso di imatinib e un altro TKI di seconda generazione, hanno conseguito una MCyR o una risposta migliore, compresi 2 pazienti con risposta molecolare completa (*complete molecular response*, CMR), 1 paziente con risposta molecolare maggiore (*major molecular response*, MMR), 4 pazienti con CCyR e 2 pazienti con risposta citogenetica parziale (*partial cytogenetic response*, PCyR) e sono stati trattati per oltre 24 settimane. Inoltre, altri 7 pazienti hanno conseguito una risposta ematologica completa (CHR) durante il trattamento con Bosulif. Tra i 9 pazienti con risposta MCyR o migliore, la durata della MCyR è stata compresa tra 8 e 204 settimane con una durata del trattamento variabile da 35 a oltre 215 settimane.

Hanno soddisfatto questi criteri 15 pazienti che erano stati trattati con imatinib e nessun altro TKI di seconda generazione. Tra questi 15 pazienti, che non avevano ottenuto un risultato terapeutico soddisfacente e trattati in precedenza solo con imatinib, 9 hanno conseguito una risposta MCyR o migliore durante il trattamento con Bosulif, compresi 3 pazienti con CMR, 1 paziente con MMR, 4 pazienti con CCyR e 1 paziente con PCyR, con una durata della MCyR compresa tra 12 e 155 settimane e una durata del trattamento variabile da 24 a oltre 197 settimane.

Pazienti con LMC in fase accelerata e blastica

I risultati di efficacia per i pazienti con LMC Ph+ in fase accelerata (follow-up minimo di 12 mesi e con una durata mediana del trattamento di 10 mesi) e in fase blastica (follow-up minimo di 18 mesi e con una durata mediana del trattamento di 2,8 mesi) sono presentati nella Tabella 3. I risultati di efficacia nel sottogruppo di pazienti corrispondenti all'indicazione approvata sono descritti qui di seguito.

Era presente anche una sottopopolazione di 16 pazienti in fase avanzata (5 affetti da LMC in FA e 11 da LMC in FB) che non hanno risposto al trattamento con imatinib in monoterapia o imatinib in aggiunta a uno o entrambi i TKI di seconda generazione (dasatinib e nilotinib) e per i quali, in base alla presenza di co-morbilità, di anamnesi di intolleranza a TKI o di mutazione di BCR-ABL associata a resistenza, gli altri TKI approvati non sono stati considerati opzioni terapeutiche appropriate. Di questi, 4 dei 5 pazienti in FA presentavano una durata del trattamento rilevante, compresa tra 46 e 114 settimane, con risposte che includevano CMR (1 paziente), CCyR (2 pazienti) e risposta ematologica maggiore (*major haematologic response*, MaHR) (1 paziente), con 1 paziente ancora in trattamento. Tra gli 11 pazienti con LMC in FB, 3 pazienti sono rimasti in trattamento per oltre 24 settimane con risposte importanti (2 pazienti con CCyR e 1 paziente con MaHR) e una durata del trattamento compresa tra 46 e 118 settimane con un paziente ancora in trattamento.

Tabella 3 - Risultati di efficacia nei pazienti affetti LMC in fase cronica e avanzata precedentemente trattati*

	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente solo con imatinib	LMC Ph+ in FC con trattamento precedente con imatinib e dasatinib o nilotinib	Fase accelerata con trattamento precedente almeno con imatinib	Fase blastica con trattamento precedente almeno con imatinib
Risposta citogenetica cumulativa^a	N=266	N=110	N=69	N=54
MCyR, % (IC al 95%)	59,0 (52,9; 65,0)	40,9 (31,6; 50,7)	34,8 (23,7; 47,2)	29,6 (18,0; 43,6)
CCyR, % (IC al 95%)	48,1 (42,0; 54,3)	31,8 (23,3; 41,4)	24,6 (15,1; 36,5)	20,4 (10,6; 33,5)
Tempo alla MCyR solo^b per i responders, settimane (IC 95%)	12,3 (12,1; 12,9)	12,3 (12,0; 22,3)	12 (8,1; 12,3)	8,2 (4,3; 12,1)

Durata della MCyR^b	N=157	N=45	N=24	N=16
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	76,5 (68,5; 82,7)	74,0 (56,9; 85,1)	62,4 (38,6; 79,1) N/A ^c	7,9 (0,5; 29,8) N/A ^c
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	76,5 (68,5; 82,7)	70,9 (53,5; 82,8)	73,0 (36,1; N/S)	28,9 (11,9; 29,6)
Mediana, settimane (IC 95%)	N/R	N/R		
Risposta ematologica cumulativa^d	N=287	N=115	N=69	N=60
Globale, % (IC 95%)	N/A	N/A	55,1 (42,6; 67,1)	28,3 (17,5; 41,4)
Maggiore, % (IC 95%)	N/A	N/A	46,4 (34,3; 58,8)	18,3 (9,5; 30,4)
Completa, % (IC 95%)	85,0 (80,4; 88,9)	73,0 (64,0; 80,9)	34,8 (23,7; 47,2)	15,0 (7,1; 26,6)
Tempo alla OHR solo per i responders, settimane (IC 95%)	N/A	N/A	12 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Durata della CHR/OHR^e	N=244	N=84	N=38	N=17
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	84,6 (79,0; 88,8)	72,6 (60,7; 81,5)	80,0 (60,5; 90,5) N/A ^c	25,0 (7,8; 47,2) N/A ^c
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	72,1 (65,2; 77,8)	67,4 (54,9; 77,2)	N/R	31,5 (28,9; 48,0)
Mediana, settimane (IC 95%)	N/R	N/R		
Trasformazione in FA/BP^f	N=288	N=118	N=63	N/A
Trasformazione durante il trattamento, n	11	5	4	
Sopravvivenza libera da progressione^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	91,3 (86,8; 94,3)	78,3 (67,9; 85,6)	64,9 (51,8; 75,3) N/A ^c	14,4 (6,0; 26,4) N/A ^c
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	80,6 (74,3; 85,4)	75,1 (64,2; 83,1)	22,1 (14,6; N/S)	5,5 (3,2; 8,3)
Mediana, mesi (IC 95%)	N/R	N/R		
Sopravvivenza complessiva^g	N=288	N=119	N=76	N=64
K-M all'Anno 1, % (IC 95%)	96,8 (94,0; 98,3)	91,4 (84,6; 95,3)	76,0 (64,7; 84,2) N/A ^c	43,8 (31,3; 55,6) N/A ^c
K-M all'Anno 2, % (IC 95%)	90,6 (86,5; 93,5)	84,0 (75,8; 89,6)	N/R	11,1 (8,9; 19,8)
Mediana, mesi (IC 95%)	N/R	N/R		

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

Data di raccolta dei dati: 15feb12 per FC trattata con imatinib e almeno un altro TKI e 28mar11 per FA e FB e FC trattata solo con imatinib.

Abbreviazioni: K-M=Kaplan-Meier, N/A=non applicabile, N/R=non raggiunta, N/S=non stimabile, IC=intervallo di confidenza, MCyR=risposta citogenetica maggiore, CCyR=risposta citogenetica completa, OHR=risposta ematologica globale, CHR=risposta ematologica completa

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

Risposta ematologica globale (OHR) = risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + assenza di evidenza di leucemia) o ritorno alla fase cronica (RFC). Tutte le risposte sono state confermate dopo 4 settimane. Risposta ematologica completa (CHR) per LMC in FA e FB: leucociti inferiori o uguali all'ULN stabilito dalla struttura sanitaria, piastrine maggiori o uguali a 100.000/mm³ e inferiori a 450.000/mm³, conta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) maggiore o uguale a 1,0 x 10⁹/l, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, meno del 5% di mielociti + metamielociti nel midollo osseo, meno del 20% di basofili nel sangue periferico e assenza di interessamento extramidollare. Nessuna evidenza di leucemia (NEL): soddisfa tutti gli altri criteri per CHR fatta eccezione per il fatto che possono essere presenti trombocitopenia (piastrine maggiori o uguali a 20.000/mm³ e inferiori a 100.000/mm³) e/o neutropenia (ANC maggiore o uguale a 0,5 x 10⁹/l e inferiore a 1,0 x 10⁹/l). Ritorno alla fase cronica (RFC) = scomparsa delle caratteristiche che definiscono le fasi accelerata o blastica, ma ancora nella fase cronica.

- a. Comprende i pazienti (N) con una valutazione basale valida. Per i pazienti in FC, le analisi permettono di includere come responders i pazienti responsivi al basale che hanno mantenuto la risposta dopo il basale. Il tempo minimo di follow-up (tempo dalla prima dose dell'ultimo paziente alla data di raccolta dei dati) di 25 mesi per FC, 12 mesi per FA e 18 mesi per FB.
- b. Tra i pazienti in FC sono inclusi i pazienti (N) che hanno conseguito o mantenuto una MCyR.
- c. Per i pazienti in FA e FB, i dati a 2 anni non sono disponibili perché il tempo minimo di follow-up è rispettivamente di 12 e 18 mesi.
- d. La dimensione del campione (N) comprende i pazienti con una valutazione ematologica basale valida. Queste analisi permettono di includere come responders i pazienti responsivi al basale che hanno mantenuto la risposta dopo il basale.
- e. Comprende i pazienti (N) che hanno conseguito o mantenuto una CHR per i pazienti in FC e una OHR per i pazienti in FA e FB.
- f. Compresi i pazienti (N) con almeno 1 valutazione ematologica post-basale.
- g. Compresi i pazienti (N) trattati con almeno una dose di Bosulif.

In base ai dati clinici limitati dello studio di Fase I/II, sono state osservate delle evidenze di attività clinica nei pazienti con mutazioni Bcr-Abl (vedere Tabella 4).

Tabella 4 – Risposta in base allo status delle mutazioni Bcr-Abl nella popolazione valutabile con LMC in FC: precedenti imatinib e dasatinib e/o nilotinib (terza linea)

Status delle mutazioni Bcr-Abl al basale	Incidenza al basale n (%) ^a	MCyR raggiunta o mantenuta Resp/Val ^b (%) n=110
Mutazione valutata	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Nessuna mutazione	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Almeno 1 mutazione	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutazioni resistenti a dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutazioni resistenti a nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Data di raccolta dei dati: 15 febbraio 2012

Abbreviazioni: MCyR = risposta citogenetica maggiore, Resp=responders, Val = valutabile.

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

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

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

^c Un soggetto ha avuto più di una mutazione in questa categoria.

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

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

Studio clinico sulla LMC in fase cronica, non precedentemente trattata

Uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in aperto, di confronto, di Fase III, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza è stato condotto in pazienti con leucemia mieloide cronica Ph + in FC, recentemente diagnosticata. I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 per il trattamento con 500 mg di bosutinib una volta al giorno o con 400 mg di imatinib una volta al giorno.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di confrontare la CCyR a un anno di distanza nei pazienti con LMC Ph + in FC, recentemente diagnosticata, che hanno ricevuto bosutinib rispetto a quelli che hanno ricevuto imatinib. L'obiettivo primario non è stato soddisfatto. Altri obiettivi di efficacia erano quelli di valutare la MMR, la durata della CCyR, la CHR e la MMR, nonché i tempi di trasformazione della malattia in FA/FB.

La popolazione *intention-to-treat* (ITT) ha incluso un totale di 250 pazienti randomizzati al trattamento con bosutinib e 252 pazienti randomizzati al trattamento con imatinib. La randomizzazione dei pazienti è stata stratificata secondo la scala di rischio Sokal e la regione geografica.

A distanza di 24 mesi dalla prima visita dell'ultimo paziente e con una durata mediana del trattamento di 27,51 mesi, il 62,9 % dei pazienti randomizzati nel braccio trattato con bosutinib e il 71,3% dei pazienti randomizzati nel gruppo trattato con imatinib stava ancora ricevendo il trattamento di prima linea. I risultati sull'efficacia sono presentati nella Tabella 5. Sulla base di questi risultati, non è stato stabilito un rapporto rischio/beneficio positivo per il bosutinib nei pazienti con LMC in fase cronica, non trattati in precedenza.

Tabella 5 - Risultati di efficacia nei pazienti affetti da LMC in fase cronica, recentemente diagnosticata, nella popolazione intention-to-treat (ITT)

	Bosutinib (n=250)	Imatinib (n=252)	Valore p^a
CCyR, % (IC al 95%)			
A 24 mesi^b	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2 ; 71,0)	0,081
A 12 mesi^c	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
CCyR^b cumulativa	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
MMR^d, % (IC 95%)			
A 24 mesi^b	46,8 (40,6; 53,0)	41,3 (35,2; 47,3)	0,205
A 12 mesi^b	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	<0,001
MMR^b cumulativa	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
Tempo mediano alla MMR solo per i responders, settimane^b (IC 95%)	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
Valutazione K-M della sopravvivenza globale (OS) a 24 mesi^b % (IC 95%)	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	n/a
<p>^a Le analisi sono state stratificate secondo la scala di rischio Sokal (basso, intermedio, alto) e la regione. Tutti i valori p risultano da test a due code</p> <p>^b Data di raccolta dei dati 26 settembre 2011, tempo minimo di follow-up: 24 mesi</p> <p>^c Data di raccolta dei dati 31 agosto 2010, tempo minimo di follow-up: 12 mesi</p> <p>^d MMR (scala logaritmica 3) è definita come [(copie BCR /copie Abl)^{IS}] ≤ 0,001 e copie ABL ≥ 3.000 e CMR (scala logaritmica 4,5) è definita come [(copie BCR /copie Abl)^{IS}] ≤ 0,000032 e copie ABL ≥ 25.614</p> <p>Non è stato fatto alcun aggiustamento per le prove multiple.</p> <p>Abbreviazioni: n/a= non disponibile, IC= intervallo di confidenza; CCyR= risposta citogenetica completa; MMR= risposta molecolare maggiore, CMR= risposta molecolare completa, IS= scala internazionale.</p>			

Popolazione pediatrica

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

Approvazione subordinata a condizioni

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

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno una volta all'anno e questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una singola dose di 500 mg di bosutinib con alimenti in soggetti sani, l'assorbimento si è rivelato relativamente lento, con un tempo mediano alla concentrazione di picco (t_{max}) di 6 ore. Il valore C_{max} medio ± SD è stato di 112 ± 29 ng/ml e l'AUC media è stata di 2.740 ± 790 ng•h/ml. Bosutinib presenta aumenti proporzionali alla dose dell'AUC e della C_{max} nell'intervallo di dose tra 200 e 600 mg. L'assunzione di cibo aumenta la C_{max} del bosutinib di 1,8 volte e l'AUC del bosutinib di 1,7 volte rispetto allo stato a digiuno. Dopo 15 somministrazioni giornaliere di compresse di 500 mg di bosutinib con del cibo in pazienti affetti da LMC, il valore medio di C_{max} è stato di 200 ± 12 ng/ml e l'AUC media è stata di 3.650 ± 425 ng•h/ml.

La solubilità di bosutinib è pH-dipendente e l'assorbimento diminuisce in caso di aumento del pH gastrico (vedere paragrafo 4.5).

Distribuzione

Dopo una singola dose di 500 mg di bosutinib con del cibo, bosutinib presentava un volume di distribuzione medio apparente di $9.560 \text{ l} \pm 3.030 \text{ l}$, a indicare che bosutinib è ampiamente distribuito al tessuto extra-vascolare.

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

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno indicato che bosutinib (molecola di partenza) è soggetto a metabolismo prevalentemente epatico nell'uomo. Dopo la somministrazione di una dose singola o di più dosi di bosutinib (400 o 500 mg) nell'uomo, è emerso che i metaboliti circolanti principali erano bosutinib ossideclorurato (M2) e *N*-demetilato (M5), con bosutinib *N*-ossido (M6) come metabolita circolante secondario. L'esposizione sistemica del metabolita *N*-demetilato corrispondeva al 25% di quella della molecola di partenza, mentre per il metabolita ossideclorurato era il 19% di quella della molecola di partenza. Tutti e tre i metaboliti hanno presentato un'attività che è risultata $\leq 5\%$ di quella di bosutinib in un saggio di proliferazione dei fibroblasti ancoraggio-indipendente con trasformazione Src. Nelle feci, bosutinib e *N*-demetil bosutinib sono risultati i principali componenti correlati al farmaco. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il principale isozima del citocromo P450 che interviene nel metabolismo del bosutinib è il CYP3A4 e gli studi di interazione tra farmaci hanno mostrato che ketoconazolo e rifampicina avevano degli effetti notevoli sulla farmacocinetica del bosutinib (vedere paragrafo 4.5). Non è stato osservato metabolismo di bosutinib con i CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A5.

Eliminazione

Dopo una dose orale singola di 500 mg di bosutinib assunta con del cibo, l'emivita media è stata di approssimativamente 34 ore e la clearance media (Cl/F) di $197+57 \text{ l/ora}$. In uno studio sul bilancio di massa con il bosutinib, somministrato per via orale, mediamente il 94,6% della dose totale è stato recuperato nell'arco di 9 giorni; le feci (91,3%) sono state la via di escrezione principale, mentre il 3,29% della dose è stata recuperata nelle urine. Il 75% della dose è stata recuperata entro 96 ore. L'escrezione di bosutinib immodificato nelle urine è stata esigua, con approssimativamente l'1% della dose sia nei soggetti sani che in quelli con tumori solidi maligni in stadio avanzato.

Popolazioni particolari

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi farmacologici di sicurezza

Bosutinib non ha esercitato effetti sulle funzioni respiratorie. In uno studio condotto sul sistema nervoso centrale (SNC), ratti trattati con bosutinib hanno mostrato una diminuzione della dimensione della pupilla e compromissione dell'andatura. Non è stato stabilito un livello di nessun effetto osservato (*no observed effect level*, NOEL) per la dimensione della pupilla, ma il NOEL per la compromissione dell'andatura si raggiungeva a esposizioni >8 volte superiori a quelle in pazienti con LMC trattati con la dose da 500 mg. L'attività di bosutinib *in vitro* nei saggi hERG ha suggerito un potenziale di prolungamento della ripolarizzazione ventricolare cardiaca (intervallo QT). In uno studio con bosutinib orale nei cani, il bosutinib non ha determinato variazioni della pressione arteriosa, aritmie atriali o ventricolari anormali o prolungamento dell'intervallo PR, QRS o QTc all'elettrocardiogramma (ECG) a esposizioni fino a 2 volte l'esposizione clinica alla dose di 500 mg (confrontando la C_{max} e in base a una frazione non legata nella rispettiva specie). È stato osservato un aumento tardivo della frequenza cardiaca. In uno studio con somministrazione per via endovenosa nei cani, si sono osservati aumenti transitori della frequenza cardiaca, diminuzioni della pressione arteriosa e un prolungamento minimo dell'intervallo QTc (<10 ms) a esposizioni variabili tra 4,2 e 14,6 volte l'esposizione clinica dopo la dose di 500 mg. La correlazione tra gli effetti osservati e il trattamento con il medicinale non era conclusiva.

Tossicità a dose ripetuta

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

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

Genotossicità

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

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

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

L'esposizione fetale alla radioattività derivata dal bosutinib durante la gravidanza è stata dimostrata in uno studio di trasferimento placentare in femmine gravide di ratto Sprague-Dawley. Il livello di nessun effetto avverso osservabile per la tossicità dello sviluppo nei ratti è stato raggiunto a esposizioni uguali a 1,2 volte quella umana alla dose di 500 mg. In uno studio di tossicità dello sviluppo condotto nei conigli al dosaggio tossico per la madre, si sono osservate anomalie fetali (fusione dello sterno e due feti con varie osservazioni viscerali) e una lieve diminuzione del peso corporeo dei feti. L'esposizione alla dose massima valutata nei conigli (10 mg/kg), che non ha determinato effetti avversi per il feto, era 0,7 volte quella nell'uomo alla dose di 500 mg (in base all'AUC della frazione libera nelle rispettive specie).

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

Carcinogenicità

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

Fototossicità

Bosutinib ha dimostrato la capacità di assorbire la luce nella gamma UV-B e UV-A e si distribuisce nella cute e nel tratto uveale di ratti pigmentati. Bosutinib non ha però dimostrato un potenziale fototossico per la cute o gli occhi in ratti pigmentati esposti al farmaco in presenza di radiazioni UV, a esposizioni di bosutinib almeno 8 volte superiori a quella nell'uomo dopo la somministrazione della dose di 500 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

Alcool polivinilico
Diossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in PVC/ACLAR/PVC a tre strati di colore bianco, sigillato con retro in alluminio sfondabile, contenente 14 o 15 compresse. Ogni astuccio contiene 28 o 30 compresse (2 blister per confezione).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
D-79090 Freiburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 8 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Un RMP aggiornato deve essere presentato annualmente fino al rinnovo.

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film
Bosutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di bosutinib (monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film.
30 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/0/00/000/000 (28 compresse rivestite con film)
EU/0/00/000/000 (30 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Bosulif 100 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosulif 100 mg compresse rivestite con film
Bosutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film
Bosutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 500 mg di bosutinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film.
30 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/0/00/000/000	28 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosulif 500 mg compresse rivestite con film
Bosutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

BOSULIF 100 mg compresse rivestite con film **BOSULIF 500 mg compresse rivestite con film** bosutinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Bosulif e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Bosulif
3. Come prendere Bosulif
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bosulif
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Bosulif e a che cosa serve

Bosulif contiene il principio attivo bosutinib.

È usato per trattare pazienti adulti che soffrono di un tipo di leucemia chiamata leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) e per i quali i trattamenti precedenti non hanno funzionato o non erano adeguati. La leucemia mieloide cronica Ph+ è una forma di tumore del sangue che causa la produzione di un numero eccessivo di un tipo specifico di globuli bianchi chiamati granulociti.

Se ha qualsiasi domanda sull'azione di Bosulif o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Bosulif

Non prenda Bosulif

- se è allergico al bosutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se il medico le ha riferito che ha fegato danneggiato e che non funziona normalmente.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Bosulif:

- **se ha o ha avuto in passato problemi al fegato.** Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, compresi epatite (infezione o infiammazione del fegato) di qualsiasi tipo o se ha presentato in passato uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di problemi al fegato: prurito, pelle o occhi gialli, urine scure e dolore o fastidio nella zona superiore destra dello stomaco. Il medico deve sottoporla a esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato prima di iniziare il trattamento con Bosulif, durante i primi tre mesi di trattamento con Bosulif e quando clinicamente indicato.

- **se ha diarrea e vomito.** Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi: aumento del numero di evacuazioni (feci) al giorno oltre la norma, aumento degli episodi di vomito, sangue nel vomito, nelle feci (evacuazioni) o nelle urine, oppure feci nere (evacuazioni di feci nero pece). Deve chiedere al medico se il trattamento del vomito può comportare un rischio maggiore di sviluppare aritmie cardiache. In particolare, deve consultare il medico se desidera usare per il trattamento della nausea e/o del vomito un medicinale contenente domperidone, perché l'assunzione di questi medicinali in concomitanza con bosulif può portare a un rischio maggiore di aritmie cardiache pericolose.
- **se soffre di problemi di sanguinamento.** Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi, quali sanguinamento o formazione di lividi anormali, senza nessuna ferita.
- **se ha un'infezione.** Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi, quali febbre, problemi relativi alla minzione, ad esempio sensazione di bruciore quando urina, nuova insorgenza di tosse o nuova insorgenza di mal di gola.
- **se ha ritenzione di liquidi.** Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di ritenzione di liquidi durante il trattamento con Bosulif, quali gonfiore delle caviglie, dei piedi o delle gambe, difficoltà a respirare, dolore al torace o tosse (questi potrebbero essere segni di ritenzione di liquidi nei polmoni o nel torace).
- **se ha problemi cardiaci.** Informi il medico se soffre di malattie cardiache, quali aritmie o un segnale elettrico anormale chiamato "prolungamento dell'intervallo QT". Questo è sempre importante, ma in particolare nel caso in cui lei manifesti diarrea frequente o prolungata, come descritto sopra. Se sviene (perdita di coscienza) o ha il battito cardiaco irregolare quando prende Bosulif, informi immediatamente il medico perché può essere segno di una malattia cardiaca grave.
- **se le è stato detto di avere problemi ai reni.** Informi il medico se urina più frequentemente e produce quantità maggiori di urina di colore chiaro oppure se urina meno frequentemente e produce quantità minori di urina di colore scuro. Informi inoltre il medico se sta perdendo peso o se ha avuto gonfiore ai piedi, alle caviglie, alle gambe, alle mani o al viso.
- **se ha o ha avuto problemi al pancreas.** Informi il medico se sviluppa dolore o fastidio addominale.

Bambini e adolescenti

Bosulif non è raccomandato per le persone di età inferiore ai 18 anni. Questo medicinale non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Bosulif

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, vitamine e medicinali a base di erbe. Alcuni medicinali possono influire sui livelli di Bosulif nell'organismo. Deve informare il medico se sta assumendo medicinali contenenti i seguenti principi attivi:

I seguenti principi attivi possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Bosulif:

- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e fluconazolo, usati per trattare le infezioni micotiche.
- troleandomicina, claritromicina, telitromicina, eritromicina, ciprofloxacina e antibiotici usati per trattare le infezioni batteriche.
- nefazodone, usato per trattare la depressione.
- conivaptan, usato per aumentare i livelli di sodio nelle persone con bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia).

- mibefradil, diltiazem e verapamil, usati per diminuire la pressione del sangue nelle persone con pressione elevata.
- ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir e darunavir, usati per trattare il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/AIDS.
- boceprevir e telaprevir, usati per trattare l'epatite C.
- aprepitant, usato per prevenire e controllare la nausea e il vomito.
- dronedarone, usato per trattare un tipo di disturbo del ritmo cardiaco.
- imatinib, usato per trattare un tipo di leucemia.
- tofisopam, usato per trattare l'ansia.

I seguenti principi attivi possono ridurre l'efficacia di Bosulif:

- rifampicina e rifabutina, usate per trattare la tubercolosi.
- fenitoina, carbamazepina e fenobarbital, usati per trattare l'epilessia.
- bosentan, usato per diminuire la pressione del sangue nelle persone con pressione elevata (ipertensione).
- nafcillina, un antibiotico usato per trattare le infezioni batteriche.
- iperico (Erba di San Giovanni, un preparato a base di erbe venduto senza prescrizione), usato per trattare la depressione.
- efavirenz ed etravirina, usati per trattare le infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/AIDS.
- modafinil, usato per trattare determinati tipi di disturbi del sonno.

Questi medicinali devono essere evitati durante il trattamento con Bosulif. Se assume uno di questi medicinali, informi il medico. Il medico potrebbe cambiare la dose di questi medicinali, cambiare la dose di Bosulif o farle assumere un medicinale diverso.

I seguenti principi attivi possono alterare il ritmo cardiaco:

- amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo, usati per trattare le malattie cardiache.
- cloroquina, alofantrina, usate per trattare la malaria.
- claritromicina e moxifloxacina, antibiotici usati per trattare le infezioni batteriche.
- aloperidolo, usato per trattare le malattie psicotiche, quali la schizofrenia.
- domperidone, usato per trattare la nausea e il vomito o per stimolare la produzione di latte materno.
- metadone, usato per trattare il dolore.

Questi medicinali devono essere assunti con cautela durante il trattamento con Bosulif. Se assume uno di questi medicinali, informi il medico.

I medicinali qui elencati potrebbero non essere gli unici a interagire con Bosulif.

Bosulif con cibi e bevande

Non assuma Bosulif con pompelmo o succo di pompelmo perché la probabilità di effetti indesiderati potrebbe aumentare.

Gravidanza e allattamento

Se esiste la possibilità di una gravidanza, parli con il medico della contraccezione. Il vomito o la diarrea possono ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali.

Bosulif può causare danni al feto, quindi non deve essere usato durante la gravidanza a meno che sia considerato necessario. Chieda consiglio al medico prima di prendere Bosulif se è in corso una gravidanza o potrebbe avere una gravidanza.

Se sta allattando con latte materno, informi il medico. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Bosulif perché potrebbe causare danni al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta capogiro, visione annebbiata o si sente insolitamente stanco, non guidi o usi macchinari fino a quando questi effetti indesiderati non saranno scomparsi.

3. Come prendere Bosulif

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Bosulif le sarà prescritto esclusivamente da un medico esperto di medicinali per il trattamento della leucemia.

Dosaggio e modo di somministrazione

La dose iniziale è di 500 mg una volta al giorno. In base alle sue condizioni mediche, alla sua risposta al trattamento e/o agli effetti indesiderati che può avere, il medico può modificare la dose utilizzando le compresse da 100 mg. Assuma la(e) compressa(e) al mattino con del cibo. Deglutisca la(e) compressa(e) intera(e) con un po' d'acqua.

Se prende più Bosulif di quanto deve

Se prende accidentalmente troppe compresse di Bosulif o una dose maggiore di quella necessaria, si rivolga immediatamente a un medico per un consulto. Se possibile, mostri al medico la confezione o questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Bosulif

Prenda la dose successiva all'ora abituale il giorno successivo.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle compresse.

Se interrompe il trattamento con Bosulif

Non smetta di prendere Bosulif, a meno che non glielo indichi il medico. Se non è in grado di prendere il medicinale come prescritto dal medico o se sente di non averne più bisogno, si rivolga immediatamente al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve rivolgersi immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi (vedere anche paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere Bosulif"):

Malattie del sangue. Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi: sanguinamento, febbre o facilità di formazione di lividi (potrebbe avere una malattia del sangue o del sistema linfatico).

Malattie del fegato. Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi: prurito, pelle o occhi gialli, urine scure e dolore o fastidio nella zona superiore destra dello stomaco oppure febbre.

Disturbi di stomaco/intestinali. Informi il medico se sviluppa mal di stomaco, bruciore di stomaco, diarrea, stitichezza, nausea e vomito.

Problemi cardiaci. Informi il medico se soffre di una malattia cardiaca, quali un segnale elettrico anormale chiamato “prolungamento dell’intervallo QT” oppure se sviene (perdita di coscienza) o se ha un battito cardiaco irregolare quando prende Bosulif.

Altri effetti indesiderati di Bosulif possono comprendere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione del numero di piastrine, di globuli rossi e/o di neutrofilo (un tipo di globuli bianchi).
- basso numero di globuli bianchi (leucopenia).
- diarrea, vomito, mal di stomaco, nausea.
- febbre, gonfiore delle mani, dei piedi o del viso, affaticamento, debolezza.
- infezione delle vie respiratorie.
- cambiamenti negli esami del sangue che indicano che Bosulif sta alterando il fegato.
- diminuzione dell’appetito.
- dolore articolare.
- mal di testa.
- eruzione cutanea, che può essere pruriginosa e/o generalizzata.
- tosse

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- febbre associata a un basso numero di globuli bianchi (neutropenia febbrile),
- irritazione dello stomaco (gastrite).
- dolore toracico, dolore.
- danno tossico al fegato, funzionalità epatica anormale, compresi disturbi del fegato.
- reazione allergica.
- infezione dei polmoni (polmonite), influenza, bronchite, nasofaringite.
- cambiamenti negli esami del sangue che indicano che Bosulif sta alterando i reni e/o il pancreas.
- difetto nel ritmo cardiaco che predispone allo svenimento, al capogiro e alle palpitazioni.
- livello elevato di potassio nel sangue, basso livello di fosforo nel sangue, perdita eccessiva di liquidi corporei (disidratazione).
- mal di schiena, dolore ai muscoli.
- sensazione di instabilità (capogiro), alterazione del senso del gusto (disgeusia).
- insufficienza renale.
- liquido nei polmoni (versamento pleurico).
- fiato corto.
- prurito, orticaria, acne.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infiammazione acuta del pancreas (pancreatite acuta).
- danno al fegato.
- reazione allergica potenzialmente letale (shock anafilattico).
- insufficienza renale acuta, compromissione renale.
- accumulo anormale di liquidi nei polmoni (edema polmonare acuto).
- insufficienza respiratoria.
- pressione del sangue elevata in modo anomalo nelle arterie dei polmoni (ipertensione polmonare).
- disturbo cutaneo grave (eritema multiforme) dovuto a una reazione allergica, eruzione esfoliativa (pelle squamosa, esfoliazione), eruzione cutanea.
- diminuzione marcata del numero di granulociti (un tipo di globuli bianchi).
- ronzio nelle orecchie (tinnito).
- sanguinamento dallo stomaco o dall’intestino.
- infiammazione della membrana che riveste il cuore (pericardite).

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

5. Come conservare Bosulif

- tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.
- non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bosulif

- il principio attivo è bosutinib. Le compresse rivestite con film di Bosulif sono disponibili in diversi dosaggi.
Bosulif 100 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di bosutinib (monoidrato).
Bosulif 500 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di bosutinib (monoidrato).
- gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina (E460), sodio croscarmellosso (E468), poloxamer 188, povidone (E1201) e magnesio stearato (E470b). Il rivestimento con film della compressa contiene alcool polivinilico, diossido di titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b) e ossido di ferro giallo (E172, per la compressa da 100 mg) oppure ossido di ferro rosso (E172, per la compressa da 500 mg).

Descrizione dell'aspetto di Bosulif e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 100 mg di Bosulif sono gialle, ovali, biconvesse e riportano "Pfizer" inciso su un lato e "100" sull'altro.

Le compresse rivestite con film da 500 mg di Bosulif sono rosse, ovali, biconvesse e riportano "Pfizer" inciso su un lato e "500" sull'altro.

Bosulif è disponibile in blister contenenti 14 o 15 compresse. Ogni scatola contiene 28 o 30 compresse (2 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
Friburgo
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel. +356 21220174

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp.z.o.o

Tel.:+48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (numero verde)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ+357 22 817690

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Lietuva

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un' autorizzazione “subordinata a condizioni”.

Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L' Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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

ALLEGATO IV
CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**

A seguito dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole per raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).