

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés
Bosulif 400 mg comprimés pelliculés
Bosulif 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, ovale et biconvexe (largeur : 5,6 mm ; longueur : 10,7 mm), avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 100 » de l'autre.

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé orange, ovale et biconvexe (largeur : 8,8 mm ; longueur : 16,9 mm), avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 400 » de l'autre.

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rouge, ovale et biconvexe (largeur : 9,5 mm ; longueur : 18,3 mm), avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 500 » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bosulif est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints :

- de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée ;
- LMC Ph+ en PC, en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase [ITK(s)] et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie doit être instaurée par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des

patients atteints de LMC.

Posologie

LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée

La dose recommandée est de 400 mg de bosutinib une fois par jour.

LMC Ph+ en PC, PA ou CB avec résistance ou intolérance au traitement précédent

La dose recommandée est de 500 mg de bosutinib une fois par jour.

Dans les essais cliniques menés sur les deux indications, le traitement par bosutinib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du traitement.

Ajustements posologiques

Dans l'étude clinique de phase 1/2 menée chez des patients atteints de LMC présentant une résistance ou une intolérance au traitement précédent, des augmentations de la dose de 500 mg à 600 mg une fois par jour (au moment des repas) ont été autorisées chez les patients n'ayant pas présenté de réponse hématologique complète (RHC) dans les 8 semaines ou de réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 semaines et n'ayant pas présenté d'événements indésirables de grade 3 ou supérieur susceptibles d'être liés au médicament expérimental. Alors que, dans l'étude de phase 3 menée chez des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée traités par 400 mg de bosutinib, des augmentations de dose par paliers de 100 mg jusqu'à 600 mg maximum une fois par jour (au moment des repas) ont été autorisées si le patient ne présentait pas un taux du transcrit *breakpoint cluster region-Abelson* (BCR-ABL) $\leq 10\%$ au Mois 3, si le patient ne présentait pas d'effet indésirable de grade 3 ou 4 au moment de l'augmentation, et que toutes les toxicités non hématologiques de grade 2 aient été résolues et soient revenues au moins au grade 1.

Dans l'étude clinique de phase 1/2 menée chez des patients atteints de LMC présentant une résistance ou une intolérance au traitement précédent et ayant débuté un traitement ≤ 500 mg, 93 (93/558 ; 16,7 %) patients ont eu des augmentations de dose jusqu'à 600 mg par jour.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée ayant débuté le traitement par bosutinib à 400 mg, 58 patients (21,6 %) au total ont eu des augmentations de dose jusqu'à 500 mg. De plus, 10,4 % des patients du bras traités par bosutinib ont eu des augmentations de dose jusqu'à 600 mg.

Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'études et ne doivent pas être administrées.

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables

Effets indésirables non hématologiques

En cas de développement d'une toxicité non hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à une dose réduite d'un palier de 100 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cliniquement indiqué, une nouvelle augmentation peut être envisagée à la dose reçue avant la réduction de la dose en une prise une fois par jour (voir rubrique 4.4). Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées chez certains patients. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie.

Elévation des transaminases hépatiques : en cas d'élévation des transaminases hépatiques > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par bosutinib doit être interrompu jusqu'à un retour à un taux $\leq 2,5$ x LSN, et pourra être repris à une dose de 400 mg une fois par jour. Si le taux est toujours trop élevé après 4 semaines, l'arrêt du traitement par bosutinib doit être envisagé. Si l'élévation des transaminases ≥ 3 x LSN s'accompagne d'une élévation de la bilirubine > 2 x LSN et un taux de phosphatase alcaline < 2 x LSN, le traitement par bosutinib doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Diarrhée : en cas de diarrhée de grade 3-4 selon la classification NCI Critères de Terminologie Communs pour les Evénements Indésirables (CTCAE), le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à une dose de 400 mg une fois par jour après un retour au grade ≤ 1 (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables hématologiques

Des réductions de la dose sont recommandées en cas de neutropénie et de thrombopénie sévères ou persistantes, comme décrit au tableau 1 :

Tableau 1 – Ajustements posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

<p>PNN^a < 1,0 x 10⁹/l et/ou Plaquettes < 50 x 10⁹/l</p>	<p>Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération avec des PNN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Reprendre le traitement par bosutinib à la même dose si récupération dans les 2 semaines. Si la numération reste basse pendant une durée > 2 semaines, réduire la dose de 100 mg et reprendre le traitement après la résolution de l'évènement.</p> <p>En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose d'un palier supplémentaire de 100 mg et reprendre le traitement après la résolution de l'évènement.</p> <p>Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie.</p>
--	--

^a PNN = polynucléaires neutrophiles

Populations spécifiques

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune recommandation posologique spécifique n'est nécessaire pour les patients âgés. Etant donné que l'information disponible chez les patients âgés est limitée, la prudence est de rigueur dans cette population.

Atteinte de la fonction rénale

Les patients dont la créatinine sérique est $> 1,5 \times$ LSN ont été exclus des études sur la LMC. Une augmentation de l'exposition (aire sous la courbe [ASC]) chez les patients souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale a été observée pendant les études.

LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée

Chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] comprise entre 30 et 50 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 300 mg par jour au moment des repas (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 200 mg par jour au moment des repas (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une augmentation de la dose à 400 mg une fois par jour (prise au moment des repas) chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale et à 300 mg une fois par jour chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale peut être envisagée sous réserve qu'ils n'aient pas présenté d'effets indésirables sévères ou modérés persistants, et s'ils ne sont pas en réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire adéquate.

LMC Ph+ en PC, PA ou CB avec résistance ou intolérance au traitement précédent

Chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale (Cl_{Cr} comprise entre 30 et 50 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 400 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 300 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une augmentation de la dose à 500 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'une atteinte modérée de la fonction rénale et à 400 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'une atteinte sévère de la fonction rénale peut être envisagée sous réserve qu'ils n'aient pas présenté d'effets indésirables sévères ou modérés persistants, et s'ils ne sont pas en réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire adéquate.

Affections cardiaques

Les patients atteints d'affections cardiaques non contrôlées ou significatives (par. ex. infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive ou angor instable) ont été exclus des études cliniques. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'affections cardiaques cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours

Les patients atteints d'affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours (par. ex. diarrhée et/ou vomissements sévères) ont été exclus des études cliniques. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bosutinib chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Bosulif doit être pris par voie orale une fois par jour, au moment des repas (voir rubrique 5.2). En cas d'omission d'une dose depuis plus de 12 heures, le patient ne doit pas recevoir de dose supplémentaire. Il doit prendre la dose prescrite habituelle le lendemain.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Atteinte hépatique (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anomalies de la fonction hépatique

Le traitement par bosutinib est associé à une élévation des transaminases sériques (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT]).

Des élévations des transaminases ont généralement été observées en début de traitement (parmi tous les patients ayant présenté une élévation quelconque des transaminases, > 80 % ont connu leur premier événement au cours des 3 premiers mois). Les patients sous bosutinib doivent subir des tests de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et mensuellement au cours des 3 premiers mois du traitement ou quand cela est cliniquement indiqué.

Les patients présentant des élévations des transaminases doivent être pris en charge en interrompant temporairement le traitement par bosutinib (en envisageant une réduction de la dose après un retour au

Grade 1 ou à la valeur de référence) et/ou en arrêtant définitivement bosutinib. Des élévations de transaminases, notamment dans le cadre d'élévations concomitantes de la bilirubine, peuvent être le signe précoce d'une lésion du foie induite par le médicament et ces patients doivent être pris en charge en conséquence (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Diarrhée et vomissements

Le traitement par bosutinib est associé à de la diarrhée et des vomissements ; par conséquent, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs récents ou en cours doivent utiliser ce médicament avec prudence et uniquement si une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque a été menée, dans la mesure où les patients respectifs ont été exclus des études cliniques. Les patients souffrant de diarrhée et de vomissements doivent être pris en charge avec un traitement standard, comprenant un anti-diarrhéique ou un antiémétique et/ou une réhydratation. La diarrhée et les vomissements peuvent également être pris en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (voir rubriques 4.2 et 4.8). Le dompéridone, utilisé comme antiémétique, peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (QTc) et induire des arythmies de type torsades de pointes ; par conséquent, l'utilisation concomitante de dompéridone doit être évitée. Ce médicament ne doit être utilisé que si les autres médicaments ne sont pas efficaces. Dans ce cas, une évaluation du rapport bénéfice-risque individuelle doit impérativement être effectuée et les patients doivent être surveillés quant à la survenue d'allongement de l'intervalle QTc.

Myélosuppression

Le traitement par bosutinib est associé à une myélosuppression, définie comme une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Une numération de la formule sanguine complète doit être réalisée une fois par semaine pendant le premier mois du traitement et mensuellement par la suite, ou quand cela est cliniquement indiqué. La myélosuppression doit/peut être prise en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Rétention liquidienne

Le traitement par bosutinib peut être associé à une rétention liquidienne avec épanchement péricardique, épanchement pleural, œdème pulmonaire et/ou œdème périphérique. Les patients doivent être surveillés et pris en charge à l'aide d'un traitement standard. La rétention liquidienne peut également être prise en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Lipase sérique

Une élévation de la lipase sérique a été observée. La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents de pancréatite. Si les élévations de la lipase sont accompagnées de symptômes abdominaux, le traitement par bosutinib doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées (voir rubrique 4.2).

Infections

Bosutinib peut prédisposer les patients à des infections causées par des bactéries, des champignons, des virus, ou des protozoaires.

Potentiel pro-arythmique

Un allongement de l'intervalle QTc (mesuré automatiquement) sans arythmie a été observé. Bosutinib doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, souffrant d'une maladie cardiaque non contrôlée ou significative y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative, ou traités avec des médicaments ayant pour effet d'allonger le QTc (par ex. médicaments anti-arythmiques et autres substances susceptibles d'allonger le QTc [rubrique 4.5]). La présence d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie peut exacerber cet effet.

Il est conseillé de contrôler l'effet exercé sur le QTc et un électrocardiogramme (ECG) de référence est donc recommandé avant d'initier le traitement par bosutinib et quand cela est cliniquement indiqué. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée avant l'administration de bosutinib et doit être surveillée périodiquement pendant le traitement.

Atteinte de la fonction rénale

Le traitement par bosutinib peut entraîner un déclin cliniquement significatif de la fonction rénale chez les patients atteints de LMC. Un déclin dans le temps du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été observé dans des études cliniques chez les patients traités par bosutinib. Chez les patients atteints de LMC en PC nouvellement diagnostiquée, traités par 400 mg, le déclin médian du DFGe par rapport à l'inclusion était de 11,1 ml/min/1,73 m² à 1 an et de 14,1 ml/min/1,73 m² à 5 ans pour les patients sous traitement. Les patients atteints de LMC naïfs de traitement et traités par 500 mg ont présenté un déclin médian du DFGe de 9,1 ml/min/1,73 m² à 1 an, de 11,4 ml/min/1,73 m² à 5 ans et de 16,1 ml/min/1,73 m² à 10 ans pour les patients sous traitement. Les patients atteints de LMC pré-traitée et à un stade avancé et sous bosutinib 500 mg ont montré un déclin médian du DFGe de 7,6 ml/min/1,73 m² à 1 an, de 12,3 ml/min/1,73 m² à 5 ans et de 15,9 ml/min/1,73 m² à 10 ans pour les patients sous traitement. Il est important d'évaluer la fonction rénale avant l'initiation du traitement et de la surveiller étroitement pendant le traitement par bosutinib, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal, y compris en cas d'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA-II) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Lors d'une étude sur l'atteinte de la fonction rénale, les expositions au bosutinib ont augmenté chez les patients présentant une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale. Une diminution de la dose est recommandée chez les patients souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients dont la créatinine sérique était >1,5 x LSN ont été exclus des études sur la LMC. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition (ASC) au bosutinib a été observée, à l'initiation du traitement, chez les patients présentant une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale, au cours des études cliniques (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les données cliniques sont très limitées (n = 3) chez les patients atteints de LMC présentant une atteinte de la fonction rénale et ayant reçu une dose de bosutinib augmentée à 600 mg.

Population asiatique

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, les Asiatiques ont présenté une clairance inférieure, ce qui a entraîné une exposition accrue. Par conséquent, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable, notamment en cas d'augmentation de la dose.

Réactions cutanées sévères

Le bosutinib peut provoquer des réactions cutanées sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Le bosutinib doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une réaction cutanée sévère au cours du traitement.

Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible d'un syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par bosutinib (voir rubrique 4.8).

Réactivation d'hépatite B

Des cas de réactivation du virus l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des ITKs BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une

insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par bosutinib. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une VHB active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par bosutinib et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Photosensibilité

Une exposition directe au soleil ou au rayonnement ultraviolet (UV) doit être évitée ou réduite en raison du risque de photosensibilité associé au traitement par bosutinib. Les patients doivent être informés qu'ils doivent utiliser des mesures telles que des vêtements de protection et un écran solaire avec un filtre de protection solaire (SPF) élevé.

Inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP)3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique en bosutinib (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de s'orienter vers un autre traitement concomitant sans potentiel d'inhibition du CYP3A (ou avec un faible potentiel).

Si un inhibiteur du CYP3A puissant ou modéré doit être administré pendant le traitement par bosutinib une interruption ou une réduction de la dose de bosutinib doit être envisagée.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique en bosutinib (voir rubrique 4.5).

Interactions alimentaires

Les produits à base de pamplemousse, y compris le jus de pamplemousse, et les autres aliments exerçant un effet inhibiteur du CYP3A doivent être évités (voir rubrique 4.5).

Sodium alimentaire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 100 mg, 400 mg ou 500 mg. Les patients suivant un régime hyposodé doivent être informés que ce produit est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur bosutinib

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone, mibéfradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, bocéprévir, télaprévir, produits à base de pamplemousse y compris le jus de pamplemousse) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, fluconazole, ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, amprénavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir, aprépitant, crizotinib, imatinib) doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique du bosutinib.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A et de bosutinib.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de s'orienter vers un autre traitement concomitant sans potentiel d'inhibition de l'enzyme CYP3A (ou avec un faible potentiel).

Si un inhibiteur du CYP3A puissant ou modéré doit être administré pendant le traitement par bosutinib, une interruption ou une réduction de la dose de bosutinib doit être envisagée.

Dans une étude portant sur 24 sujets sains recevant 5 doses quotidiennes de 400 mg de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de 100 mg de bosutinib à jeun, le kétoconazole a multiplié par 5,2 la C_{max} de bosutinib et par 8,6 l'ASC de bosutinib dans le plasma, en comparaison avec l'administration de bosutinib seul.

Dans une étude portant sur 20 sujets sains, recevant une dose unique de 125 mg d'aprèpitant (un inhibiteur modéré du CYP3A) en association avec une dose unique de 500 mg de bosutinib après un repas, l'aprèpitant a multiplié par 1,5 la C_{max} de bosutinib et par 2,0 l'ASC de bosutinib dans le plasma, en comparaison avec l'administration de bosutinib seul.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique du bosutinib.

Etant donné l'importante diminution de l'exposition au bosutinib observée en cas de co-administration de bosutinib et de rifampicine, il est peu probable que l'augmentation de la dose de bosutinib lors de l'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A compense suffisamment la perte d'exposition.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A avec bosutinib.

Après la co-administration d'une dose unique de Bosulif et de 6 doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine chez 24 sujets sains après le repas, l'exposition au bosutinib (C_{max} et ASC dans le plasma) a diminué de 14 % et 6 %, respectivement, par rapport aux valeurs enregistrées lors de l'administration de 500 mg de bosutinib seul.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de bosutinib et IPPs. Des antiacides d'action rapide doivent être envisagés en remplacement des IPP. Les heures d'administration de bosutinib et des antiacides doivent être différentes dans la mesure du possible (par ex. prise de bosutinib le matin et des antiacides le soir). Bosutinib présente une hydrosolubilité dépendante du pH *in vitro*. Lorsqu'une dose unique de bosutinib (400 mg) par voie orale était co-administrée avec des doses multiples de lansoprazole (60 mg) par voie orale chez 24 sujets sains à jeun, la C_{max} et l'ASC de bosutinib ont chuté à 54 % et 74 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque bosutinib (400 mg) était administré seul.

Effets de bosutinib sur les autres médicaments

Dans une étude portant sur 27 sujets sains, recevant une dose unique de 500 mg de bosutinib en association avec une dose unique de 150 mg de mésilate de dabigatran étexilate (un substrat de la glycoprotéine P [P-gp]) après un repas, bosutinib n'a pas augmenté la C_{max} ni l'ASC du dabigatran dans le plasma, en comparaison avec l'administration de mésilate de dabigatran étexilate seul. Les résultats de l'étude indiquent que bosutinib ne présente pas d'effets inhibiteurs de la P-gp cliniquement significatifs.

Une étude *in vitro* indique que les interactions médicamenteuses sont peu probables aux doses thérapeutiques en raison de l'induction par bosutinib du métabolisme de médicaments substrats du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4.

Des études *in vitro* indiquent que les interactions médicamenteuses cliniques sont peu probables aux doses thérapeutiques en raison de l'inhibition par bosutinib du métabolisme de médicaments substrats du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4/5.

Des études *in vitro* indiquent que le bosutinib présente un faible potentiel d'inhibition de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, systémique), du polypeptide de transport des anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, du transporteur des anions organiques (OAT)1, OAT3, du transporteur des cations organiques (OCT)2 à des concentrations cliniquement pertinentes, mais il est susceptible d'inhiber la BCRP dans le tractus gastro-intestinal et l'OCT1.

Anti-arythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant, ou susceptibles de développer, un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients sous anti-arythmiques tels que l'amiodarone, le disopyramide, le procaïnamide, la quinidine et le sotalol, ou d'autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, le dompéridone, l'halopéridol, la méthadone et la moxifloxacine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par bosutinib et durant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose afin d'éviter toute grossesse pendant le traitement par bosutinib. En outre, elles doivent être averties que les vomissements ou diarrhées sont susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux en empêchant leur absorption complète.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de bosutinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Bosutinib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si bosutinib est administré pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par bosutinib, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si bosutinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Une étude avec bosutinib radiomarqué au [¹⁴C] chez des rats a démontré l'excrétion d'une radioactivité dérivée du bosutinib dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec bosutinib.

Fertilité

Sur base de résultats non cliniques, il est possible que bosutinib nuise à la fonction de reproduction et à la fertilité chez l'être humain (voir rubrique 5.3).

Il est conseillé aux hommes traités par bosutinib de se renseigner sur la conservation des spermatozoïdes avant le traitement en raison d'une possible diminution de la fertilité due au traitement par bosutinib.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bosutinib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si un patient sous bosutinib présente des étourdissements, de la fatigue, des troubles visuels ou d'autres effets indésirables susceptibles d'avoir un impact sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines en toute sécurité, le patient doit renoncer à ces activités pendant toute la durée de manifestation des effets indésirables.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au total, 1 372 patients atteints de leucémie ont reçu au moins une dose unique de bosutinib en monothérapie. La durée médiane du traitement était de 23,9 mois (intervalle : 0,03 à 155,3 mois). Ces patients étaient soit atteints d'une LMC-PC nouvellement diagnostiquée, soit résistants ou intolérants aux traitements précédents d'une LMC en phase chronique ou accélérée, ou en crise blastique, ou encore atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+. Parmi ces patients, 268 (dose d'initiation de bosutinib à 400 mg) et 248 (dose d'initiation de bosutinib à 500 mg) sont issus de 2 études de phase 3 menées sur des patients LMC n'ayant reçu aucun traitement antérieur, 60 (dose d'initiation de bosutinib à 400 mg) sont issus d'une étude de phase 2 menée sur des patients LMC n'ayant reçu aucun traitement antérieur, 570 et 63 (phase 2 : dose d'initiation de bosutinib à 500 mg) sont issus de 2 études de phase 1/2 menées sur des patients atteints de leucémies Ph+ précédemment traitées, et 163 (dose d'initiation de bosutinib à 500 mg) sont issus d'une étude de phase 4 menée sur des patients LMC précédemment traitées. La durée médiane du traitement était de 55,1 mois (intervalle : 0,3 à 60,1 mois), 61,6 mois (intervalle : 0,03 à 130,7 mois), 15,3 mois (intervalle : 0,3 à 21,9 mois), 11,1 mois (intervalle : 0,03 à 155,3 mois), 30,2 mois (intervalle : 0,3 à 85,6 mois) et 23,7 mois (intervalle : 0,2 à 42,2 mois) respectivement. Les analyses de sécurité ont inclus des données provenant d'une étude d'extension en cours.

Au moins un effet indésirable au médicament, tous grades de toxicité confondus, a été rapporté chez 1 358 (99,0 %) patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez ≥ 20 % des patients étaient : diarrhée (80,2 %), nausées (41,2 %), thrombopénie (34,3 %), vomissements (33,6 %), rash (29,3 %), élévation de l'ALAT (27,7 %), anémie (26,8 %), fièvre (23,2 %), élévation de l'ASAT (22,3 %), douleur abdominale (21,8 %), fatigue (20,4 %), et céphalée (20,1 %). Au moins un effet indésirable au médicament de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 1 058 (77,1 %) patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 rapportés chez ≥ 5 % des patients étaient : thrombopénie (19,7 %), élévation de l'ALAT (14,4 %), neutropénie (10,6 %), diarrhée (10,5 %), anémie (10,3 %), élévation de la lipase (9,6 %) et élévation de l'ASAT (6,7 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques menés sur bosutinib (tableau 2). Ils représentent une évaluation des données concernant les événements indésirables survenus chez 1 372 patients atteints soit de LMC-PC nouvellement diagnostiquée, de LMC en phase chronique ou accélérée ou en crise blastique résistante ou intolérante à des traitements antérieurs soit de LAL Ph+ ayant reçu au moins 1 dose unique de bosutinib en monothérapie. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 – Effets indésirables de bosutinib

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires (incluant infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures), rhinopharyngite
Fréquent	Pneumonie (incluant pneumonie atypique), grippe, bronchite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombopénie (incluant diminution du taux de plaquettes), neutropénie (incluant diminution du taux de neutrophiles), anémie (incluant diminution du taux d'hémoglobine)

Fréquent	Leucopénie (incluant diminution du taux de globules blancs)
Peu fréquent	Neutropénie fébrile, granulocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
Peu fréquent	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Appétit diminué
Fréquent	Déshydratation, hyperkaliémie (incluant augmentation du potassium sanguin), hypophosphatémie (incluant diminution du phosphore sanguin)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Fréquent	Dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Épanchement péricardique, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme (incluant syndrome du QT long)
Peu fréquent	Péricardite
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension (incluant augmentation de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle systolique, hypertension essentielle, crise d'hypertension)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, toux
Fréquent	Hypertension pulmonaire (incluant hypertension artérielle pulmonaire, augmentation de la pression artérielle pulmonaire)
Peu fréquent	Insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire aigu (incluant œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissement, nausées, douleur abdominale (incluant gêne abdominale, douleurs abdominales basse et haute, abdomen sensible, douleur gastro-intestinale)
Fréquent	Gastrite, hémorragies gastro-intestinales (incluant hémorragie anale, hémorragie gastrique, hémorragie intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale haute), pancréatite (incluant pancréatite aiguë)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase
Fréquent	Hépatotoxicité (incluant hépatite, hépatite toxique, troubles hépatiques), fonction hépatique anormale (incluant augmentation des enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, augmentation des transaminases), augmentation du taux de bilirubine incluant hyperbilirubinémie), augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase
Peu fréquent	Lésion du foie (incluant lésion du foie d'origine médicamenteuse, lésion hépatocellulaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash (incluant rash généralisé, rash maculaire, rash maculopapulaire, rash papuleux, rash pruritique), prurit
Fréquent	Urticaire, acné, réaction de photosensibilité
Peu fréquent	Érythème polymorphe, rash avec exfoliation, éruption d'origine médicamenteuse
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson**, nécrolyse épidermique toxique**

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie
Fréquent	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, asthénie, œdème (incluant œdème de la face, œdème localisé, œdème périphérique), fatigue (incluant malaise)
Fréquent	Douleur thoracique (incluant gêne thoracique), douleur
Investigations	
Très fréquent	Augmentation du taux de lipase (incluant hyperlipasémie)
Fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'amylasémie (incluant hyperamylasémie), augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

** Effet indésirable identifié après la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Les descriptions figurant ci-dessous sont basées sur un groupe de 1 372 patients traités ayant reçu au moins une dose de bosutinib pour traiter soit une LMC-PC nouvellement diagnostiquée, soit une LMC présentant une résistance ou une intolérance au traitement précédent qu'elle soit en en PC, PA ou CB, et aussi une LAL Ph+.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Sur les 368 (27 %) patients ayant rapporté des événements indésirables d'anémie, 6 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison d'une anémie. Chez ces patients, une toxicité maximale de Grade 1 ou 2 a été rapportée chez 227 (62 %) patients, de Grade 3 chez 112 patients (30 %) et de Grade 4 chez 29 (8 %) patients. Parmi ces patients, le délai médian d'apparition du premier événement était de 29 jours (intervalle : 1 à 3 856 jours) et la durée médiane par événement était de 21 jours (intervalle : 1 à 3 682 jours).

Sur les 210 (15 %) patients ayant rapporté une neutropénie comme effet indésirable, 19 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de la neutropénie. Des événements de Grade 1 ou 2 au maximum ont été rapportés chez 64 (30 %) patients. Une neutropénie d'une toxicité maximale de Grade 3 a été rapportée chez 97 (46 %) patients et de Grade 4 chez 49 (23 %) patients. Le délai médian d'apparition du premier événement était de 56 jours (intervalle : 1 à 1 769 jours) et la durée médiane par événement de 15 jours (intervalle : 1 à 913 jours).

Sur les 471 (34 %) patients ayant rapporté une thrombopénie comme effet indésirable, 42 sujets ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de la thrombopénie. Des événements de Grade 1 ou 2 au maximum ont été rapportés chez 201 (43 %) patients. Une thrombopénie d'une toxicité maximale de Grade 3 a été rapportée chez 172 (37 %) patients et de Grade 4 chez 98 (21 %) patients. Parmi les sujets ayant présenté une thrombopénie comme effet indésirable, le délai médian d'apparition du premier événement était de 28 jours (intervalle : 1 à 1 688 jours) et la durée médiane par événement de 15 jours (intervalle : 1 à 2 009 jours).

Affections hépatobiliaires

Parmi les patients ayant rapporté des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT (tous grades confondus) comme effets indésirables, le délai médian d'apparition observé était de 29 jours, avec un intervalle d'apparition de 1 à 3 605 jours pour l'ALAT et l'ASAT. La durée médiane d'un événement était de 17 jours (intervalle : 1 à 1 001 jours), et de 15 jours (intervalle : 1 à 803 jours) pour l'ALAT et l'ASAT respectivement.

Dans le programme complet de développement, une élévation concomitante des transaminases $\geq 3 \times$ LSN et de la bilirubine $> 2 \times$ LSN avec une phosphatase alcaline $< 2 \times$ LSN sans autres causes est survenue chez 2/1 711 (0,1 %) sujets ayant reçu bosutinib.

Réactivation d'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Sur les 1 101 (80 %) patients ayant présenté une diarrhée, 13 patients ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de cet événement. Des médicaments concomitants ont été administrés pour traiter la diarrhée chez 754 (69 %) patients. La toxicité maximale de la diarrhée était de Grade 1 ou 2 chez 957 (87 %) des patients, de Grade 3 chez 143 (13 %) des patients, 1 seul patient (< 0,1 %) ayant présenté un événement de Grade 4. Parmi les patients atteints de diarrhée, le délai médian d'apparition du premier événement était de 2 jours (intervalle : 1 à 2 702 jours) et la durée médiane de la diarrhée (tous grades confondus) de 2 jours (intervalle : 1 à 2 551 jours).

Parmi les 1 101 patients souffrant de diarrhée, 217 patients (20 %) ont été pris en charge par une interruption de leur traitement et 207 (95 %) d'entre eux ont repris ensuite le traitement par bosutinib. Parmi les patients ayant repris le traitement, 201 (97 %) n'ont pas constaté d'autre événement ni arrêté le traitement par bosutinib en raison d'un nouvel événement de diarrhée.

Affections cardiaques

Six patients (0,5 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF (supérieur à 500 ms). Dix patients (0,8 %) ont présenté un allongement QTcF de 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou significative, y compris un allongement du QTc, à l'inclusion ont été exclus des études cliniques (voir rubriques 5.1 et 5.3).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience concernant un surdosage de bosutinib dans les études cliniques s'est limitée à des cas isolés. Les patients prenant une surdose de bosutinib doivent être mis sous surveillance et recevoir un traitement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01XE14.

Mécanisme d'action

Bosutinib appartient à une classe pharmacologique de médicaments appelée inhibiteurs des protéines kinases. Bosutinib inhibe la protéine kinase anormale BCR-ABL à l'origine de la LMC. Selon les études de modélisation, bosutinib se lie au domaine kinase de BCR-ABL. Bosutinib est également un inhibiteur des kinases de la famille Src, dont Src, Lyn et Hck ; bosutinib inhibe de manière minimale le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le c-Kit.

Dans les études *in vitro*, bosutinib inhibe la prolifération et la survie des lignées cellulaires établies de la LMC, des lignées cellulaires de la LAL Ph⁺ et des cellules primitives de LMC dérivées du patient. Bosutinib a inhibé 16 des 18 formes de BCR-ABL résistantes à l'imatinib exprimées dans des lignées cellulaires myéloïdes murines. Le traitement par bosutinib a réduit la taille des tumeurs de la LMC se

développant chez des souris Nude et a inhibé la croissance des tumeurs myéloïdes murines exprimant des formes de BCR-ABL résistantes à l'imatinib. Bosutinib inhibe également le récepteur des tyrosine kinases c-Fms, les récepteurs EphA et B, les kinases des familles Trk, Axl et Tec, certains membres de la famille ErbB, la tyrosine kinase non réceptrice Csk, les sérine/thréonine kinases de la famille Ste20, et 2 protéines kinases dépendantes de la calmoduline.

Effets pharmacodynamiques

L'effet de l'administration de bosutinib 500 mg sur le QTc a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée, à dose unique, en double aveugle, avec permutation, contrôlée vs placebo et avec le moxifloxacin en ouvert chez des sujets sains.

Les résultats de cette étude indiquent que bosutinib n'allonge pas le QTc chez les sujets sains à la dose journalière de 500 mg prise au moment des repas et dans des conditions entraînant des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques. Après l'administration d'une dose unique de bosutinib 500 mg par voie orale (dose thérapeutique) et de bosutinib 500 mg avec du kétoconazole 400 mg (pour atteindre des concentrations supra-thérapeutiques de bosutinib) chez des sujets sains, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95 % concernant le changement moyen de l'intervalle QTc était inférieure à 10 ms à tous les moments en post-dose et aucun effet indésirable suggérant un allongement du QTc n'a été observé.

Dans une étude portant sur des sujets insuffisants hépatiques, une fréquence accrue de l'allongement de l'intervalle QTc > 450 ms, accompagnée d'une baisse de la fonction hépatique, a été observée. Dans l'étude clinique de phase 1/2 portant sur des patients atteints de leucémies Ph+ précédemment traitées, des changements de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence ont été constatés chez 6 (1,1 %) des 562 patients. Dans l'étude clinique de phase 3 portant sur des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée, traités par 400 mg de bosutinib, aucune augmentation > 60 ms par rapport à la valeur de référence n'a été constatée lorsque l'intervalle QT était corrigé à l'aide de la formule de Fridericia (QTcF). Dans l'étude clinique de phase 3 portant sur des patients atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée, traités par 500 mg de bosutinib, des changements de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence ont été constatés chez 2 (0,8 %) des 248 patients sous bosutinib. Un potentiel pro-arythmique de bosutinib ne peut être exclu.

Efficacité clinique

Étude clinique sur la LMC en PC non précédemment traitée

Étude évaluant le bosutinib à 400 mg

Un essai de supériorité, de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisé en 2 bras a été mené pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du bosutinib 400 mg une fois par jour en monothérapie, par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour en monothérapie chez les patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée. L'essai a randomisé 536 patients (268 dans chaque groupe de traitement) atteints de LMC-PC Ph+ ou Ph- nouvellement diagnostiquée (population en intention de traiter [ITT]) incluant 487 patients atteints d'une LMC Ph+ présentant des transcrits b2a2 et/ou b3a2 et un nombre de copies BCR-ABL identifiées à l'inclusion > 0 (population en intention de traiter modifiée [ITTm]).

La proportion de réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (48 semaines) dans le groupe traité par bosutinib par rapport à celle du groupe traité par imatinib dans la population ITTm constituait le critère d'efficacité principal. La RMM a été définie comme étant un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 3 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

Les principaux critères secondaires comprenaient la réponse cytogénétique complète (RCyC) cumulée sur 12 mois, la durée de la RCyC, la durée de la RMM, la survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG). La RCyC cumulée sur 12 mois a été définie comme l'absence de métaphases Ph+ dans l'analyse des bandes chromosomiques de ≥ 20 métaphases provenant de l'aspiration de moelle osseuse ou de la RMM en l'absence d'une évaluation cytogénétique adéquate. Les valeurs de *p* pour les

critères d'évaluation autres que la RMM à 12 mois et la RCyC cumulée sur 12 mois n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples.

Les caractéristiques initiales avant traitement de la population ITTm étaient bien équilibrées entre les 2 groupes de traitement en fonction de l'âge (l'âge médian était de 52 ans pour le groupe bosutinib et de 53 ans pour le groupe imatinib avec 19,5 % et 17,4 % de patients âgés de 65 ans et plus, respectivement) ; du sexe (42,3 % et 44,0 % de femmes, respectivement) ; de l'origine ethnique (78,0 % et 77,6 % de Caucasiens, 12,2 % et 12,4 % d'Asiatiques, 4,1 % et 4,1 % de Noirs ou d'Afro-américains, et 5,7 % et 5,4 % de la catégorie « Autre », respectivement, ainsi qu'une personne d'origine ethnique « inconnue » dans le groupe imatinib) ; et du score de risque de Sokal (risque faible : 35,0 % et 39,4 %, risque intermédiaire : 43,5 % et 38,2 %, risque élevé : 21,5 % et 22,4 %, respectivement).

Après une période de suivi de 60 mois dans la population ITTm, 60,2 % des patients traités par bosutinib (N = 246) et 59,8 % des patients traités par imatinib (N = 239) recevaient toujours un traitement de première intention.

Après une période de suivi de 60 mois dans la population ITTm, les arrêts de traitement dus à la progression de la maladie vers une LMC en PA ou CB pour les patients traités par bosutinib ont été de 0,8 % contre 1,7 % pour les patients traités par imatinib. Six (2,4 %) patients sous bosutinib et 7 (2,9 %) patients sous imatinib ont subi une progression de la maladie vers une LMC-PA ou une LMC-CB. Des arrêts de traitement dus à une réponse sous-optimale ou à un échec du traitement, tels qu'évalués par l'investigateur, sont survenus chez 5,3 % des patients du groupe traité par bosutinib contre 15,5 % des patients du groupe traité par imatinib. Douze (4,9 %) patients sous bosutinib et 14 (5,8 %) patients sous imatinib sont décédés au cours de l'étude. Aucune progression supplémentaire n'est survenue dans la population ITT, il y a eu 2 décès supplémentaires dans le bras bosutinib dans la population ITT.

Les résultats d'efficacité de la RMM et de la RCyC sont récapitulés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résumé des taux de RMM à 12 mois et à 18 mois ; et des taux de la RCyC cumulée sur 12 mois, par groupe de traitement dans la population ITTm

Réponse	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Odds ratio (IC à 95 %) ^a
Réponse moléculaire majeure			
RMM à 12 mois, n (%) (IC à 95 %)	116 (47,2) ^b (40,9 ; 53,4)	89 (36,9) (30,8 ; 43,0)	1,55 (1,07 ; 2,23)
Valeur de <i>p</i> unilatérale	0,0100 ^b		
RMM à 18 mois, n (%) (IC à 95 %)	140 (56,9) (50,7 ; 63,1)	115 (47,7) (41,4 ; 54,0)	1,45 (1,02 ; 2,07)
Valeur de <i>p</i> unilatérale	0,0208 ^c		
Réponse cytogénétique complète			
RCyC cumulée sur 12 mois, n (%) (IC à 95 %)	190 (77,2) ^b (72,0 ; 82,5)	160 (66,4) (60,4 ; 72,4)	1,74 (1,16 ; 2,61)
Valeur de <i>p</i> unilatérale	0,0037 ^b		

Remarque : la RMM a été définie comme étant un rapport BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 3 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central. La réponse cytogénétique complète a été définie comme l'absence de métaphases Ph+ dans l'analyse des bandes chromosomiques de ≥ 20 métaphases provenant de l'aspiration de moelle osseuse ou de la RMM en l'absence d'une évaluation cytogénétique adéquate.

Abréviations : BCR-ABL = *breakpoint cluster region-Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel ; RCyC = réponse cytogénétique complète ; ITTm = intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N/n = nombre de patients ; Ph+ = chromosome Philadelphie positif.

- ^a Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.
^b Comparaison statistiquement significative au niveau du seuil de significativité prédéfini ; d'après le test de CMH stratifié en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.
^c D'après le test de CMH stratifié en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

A 12 mois, le taux de RM⁴ (défini comme BCR–ABL ≤ 0,01 % [correspondant à une réduction ≥ 4 log par rapport aux valeurs de référence standard] avec un minimum de 9 800 transcrits ABL) était plus élevé dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib dans la population ITTm (20,7 % [IC à 95 % : 15,7 %, 25,8 %] versus 12,0 % [IC à 95 % : 7,9 %, 16,1 %], respectivement, odds ratio (OR) de 1,88 [IC à 95 % : 1,15 ; 3,08], valeur de *p* unilatérale = 0,0052).

A 3, 6 et 9 mois, la proportion de patients présentant une RMM était plus élevée dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib (tableau 4).

Tableau 4 – Comparaison des taux de RMM à 3, 6 et 9 mois de traitement dans la population ITTm

Délai	Nombre (%) de sujets présentant une RMM		Odds ratio (IC à 95 %) ^a
	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	
3 mois (IC à 95 %)	10 (4,1) (1,6 ; 6,5)	4 (1,7) (0,0 ; 3,3)	2,48 (0,77 ; 7,98)
Valeur de <i>p</i> unilatérale ^b	0,0578		
6 mois (IC à 95 %)	86 (35,0) (29,0 ; 40,9)	44 (18,3) (13,4 ; 23,1)	2,42 (1,59 ; 3,69)
Valeur de <i>p</i> unilatérale ^b	< 0,0001		
9 mois (IC à 95 %)	104 (42,3) (36,1 ; 48,4)	71 (29,5) (23,7 ; 35,2)	1,78 (1,22 ; 2,60)
Valeur de <i>p</i> unilatérale ^b	0,0015		

Remarque : les pourcentages étaient basés sur le nombre de patients dans chaque groupe de traitement. La RMM a été définie comme étant un rapport BCR–ABL/ABL ≤ 0,1 % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 3 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

Abréviations : BCR–ABL = *breakpoint cluster region–Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel ; ITTm = intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N = nombre de patients.

^a Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

^b D'après le test de CMH stratifié en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

Cumulée sur 60 mois, dans la population ITTm, la proportion de patients présentant une RMM, une RM⁴ et une RM^{4,5} était plus élevée dans le groupe bosutinib que dans le groupe imatinib (tableau 5). Les taux de RMM cumulée sur 60 mois dans les sous-groupes de risque de Sokal sont récapitulés dans le tableau 6.

Tableau 5 — Résumé de la réponse moléculaire cumulée sur 60 mois dans la population ITTm

Réponse	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Odds ratio (IC à 95 %) ^a
Réponse moléculaire cumulée sur 60 mois, n (%) (IC à 95 %)			
RMM	182 (74,0) (68,5 ; 79,5)	158 (65,6) (59,6 ; 71,6)	1,52 (1,02 ; 2,25)
RM ⁴	145 (58,9) (52,8 ; 65,1)	120 (49,8) (43,5 ; 56,1)	1,46 (1,02 ; 2,09)
RM ^{4,5}	119 (48,4) (42,1 ; 54,6)	93 (38,6) (32,4 ; 44,7)	1,50 (1,05 ; 2,16)

Remarque : les RMM/RM⁴/RM^{4,5} ont été définies comme étant un rapport BCR–ABL/ABL ≤ 0,1/0,01/0,0032 % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3/4/4,5 log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 3 000/9 800/30 990 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

Abréviations : BCR–ABL = *breakpoint cluster region–Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; ITTm = intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; RM = réponse moléculaire ; N/n = nombre de patients.

^a Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

Tableau 6 — Résumé de la RMM cumulée sur 60 mois par score de risque de Sokal dans la population ITTm

Réponse	Bosutinib	Imatinib	Odds ratio (IC à 95 %)
Risque de Sokal faible RMM, n (%) (IC à 95 %)	N = 86 67 (77,9) (69,1 ; 86,7)	N = 95 68 (71,6) (62,5 ; 80,6)	1,40 (0,71 ; 2,76)
Risque de Sokal intermédiaire RMM, n (%) (IC à 95 %)	N = 107 79 (73,8) (65,5 ; 82,2)	N = 92 62 (67,4) (57,8 ; 77,0)	1,37 (0,74 ; 2,52)
Risque de Sokal élevé RMM, n (%) (IC à 95 %)	N = 53 36 (67,9) (55,4 ; 80,5)	N = 54 28 (51,9) (38,5 ; 65,2)	1,97 (0,90 ; 4,32)

Remarque : les pourcentages étaient basés sur le nombre de patients dans chaque groupe de traitement. La RMM a été définie comme étant un rapport BCR–ABL/ABL ≤ 0,1 % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 3 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

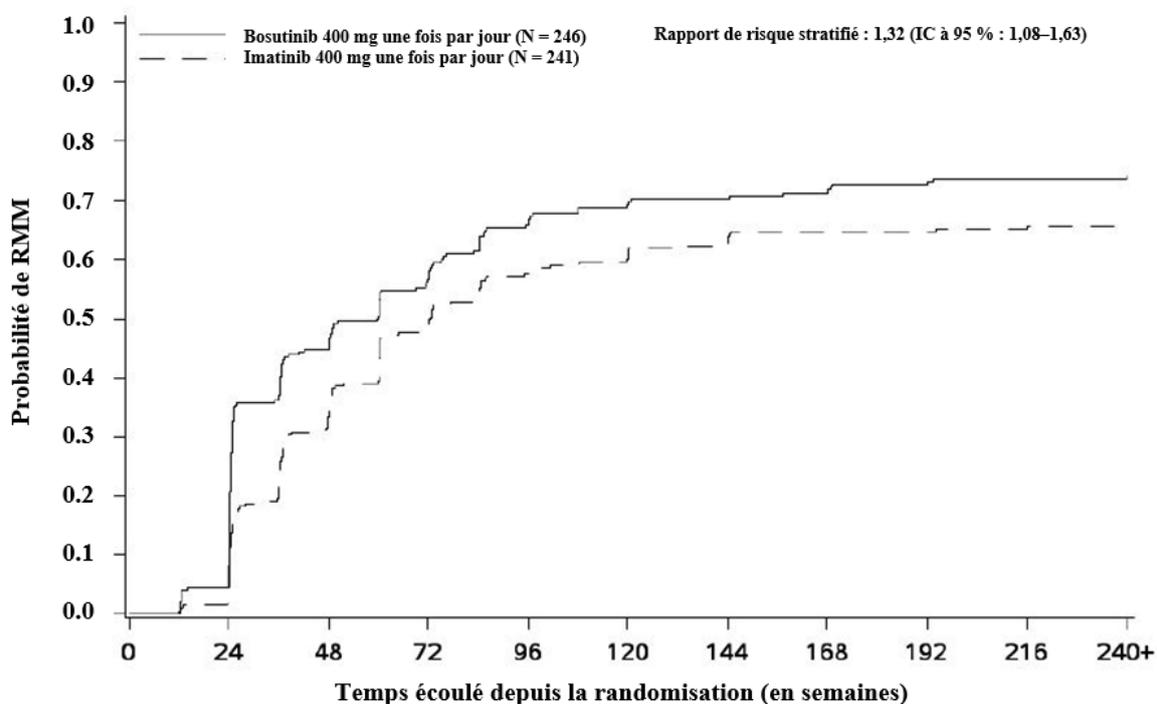
Abréviations : BCR–ABL = *breakpoint cluster region–Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; ITTm = intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N/n = nombre de patients.

L'incidence cumulée de la RCyC ajustée en fonction du risque concurrent d'arrêt du traitement sans RCyC était plus élevée dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib dans la population ITTm (83,3 % [IC à 95 % : 78,1 %, 87,4 %] *versus* 76,8 % [IC à 95 % : 70,9 %, 81,6 %] au Mois 60 ; hazard ratio [HR] à partir d'un modèle de sous-répartition proportionnelle stratifié : 1,35, [IC à 95 % : 1,11, 1,64]) ; Le délai médian d'obtention de la RCyC (répondeurs uniquement) était de 24,0 semaines (intervalle : 11,4 à 120,7) dans le groupe bosutinib *versus* 24,3 semaines (intervalle : 11,4 à 96,6) pour le groupe imatinib.

Le délai médian d'obtention de la RMM, de la RM⁴ et de la RM^{4,5} (répondeurs uniquement) était de 36,1 semaines (intervalle : 11,9 à 241,9), 83,7 semaines (intervalle : 12,4 à 244,3) et 108,0 semaines (intervalle : 24,1 à 242,1), respectivement, pour le groupe bosutinib *versus* 47,7 semaines (intervalle : 12,1 à 216,1), 84,4 semaines (intervalle : 23,6 à 241,9), et 120,4 semaines (intervalle : 24,6 à 240,7), respectivement, pour le groupe imatinib dans la population ITTm.

L'incidence cumulée de la RMM, de la RM⁴ et de la RM^{4,5} ajustée en fonction du risque concurrent d'arrêt du traitement sans l'événement était plus élevée dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib, comme illustré aux figures 1 à 3.

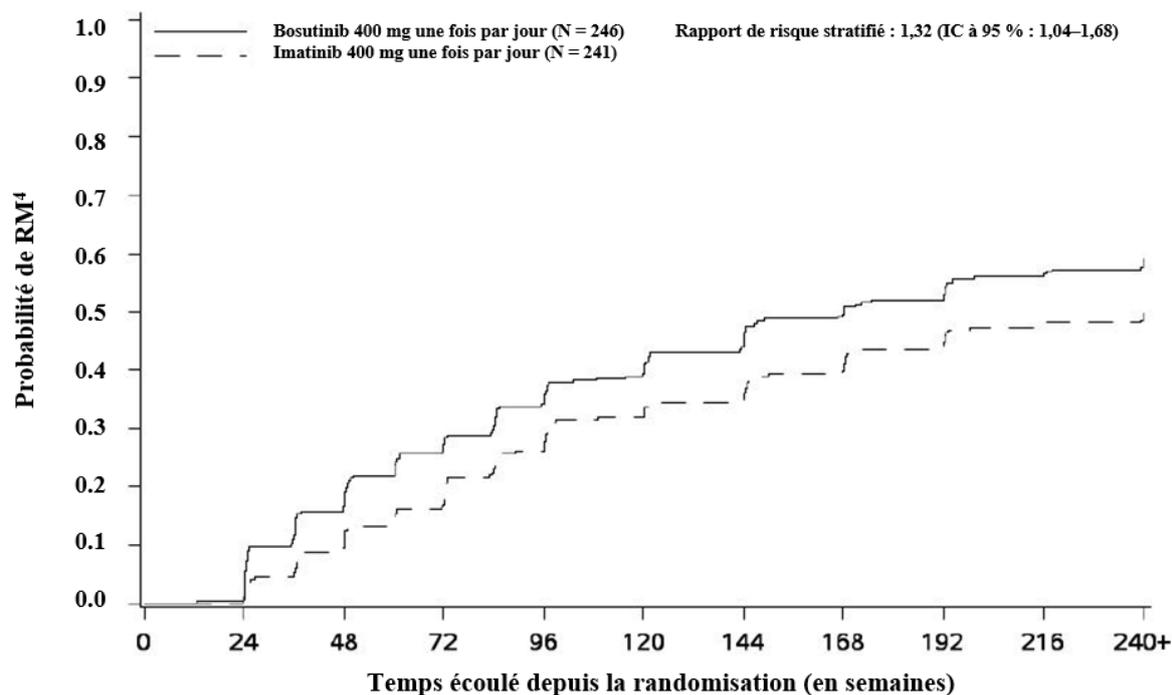
Figure 1 — Incidence cumulée de la RMM (population ITTm)



Nombre à risque (événements cumulatifs) :

Bosutinib :	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib :	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

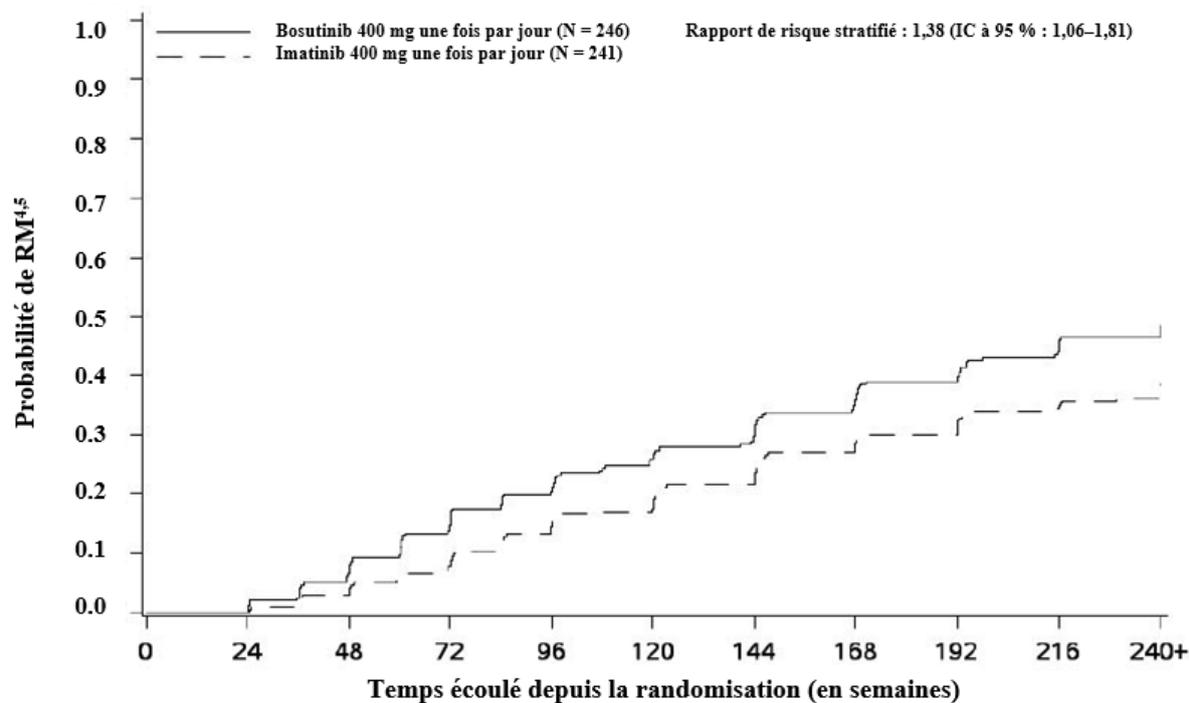
Figure 2 — Incidence cumulée de la RM⁴ (population ITTm)



Nombre à risque (événements cumulatifs) :

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

Figure 3 — Incidence cumulée de la RM^{4,5} (population ITTm)



Nombre à risque (événements cumulatifs) :

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

Dans la population ITTm, parmi les patients ayant obtenu une RCyC, l'estimation de Kaplan-Meier du maintien d'une réponse à 4 ans était de 97,4 % (IC à 95 % : 93,9 % ; 98,9 %) et de 93,7 % (IC à 95 % : 88,9 % ; 96,5 %) dans les groupes bosutinib et imatinib (RR : 0,39 [IC à 95 % : 0,14 ; 1,13]), respectivement. Parmi les patients ayant obtenu une RMM, l'estimation de Kaplan-Meier du maintien d'une réponse à 4 ans était de 92,2 % (IC à 95 % : 86,8 % ; 95,4 %) et de 92,0 % (IC à 95 % : 85,9 % ; 95,5 %) dans les groupes bosutinib et imatinib (HR : 1,09 [IC à 95 % : 0,49 ; 2,44]), respectivement.

Cumulé sur 60 mois, dans la population ITTm, 43,9 % (IC à 95 % : 37,7 % ; 50,1 %) et 38,6 % (IC à 95 % : 32,4 % ; 44,7 %) des patients traités par bosutinib et imatinib (OR : 1,24 [IC à 95 % : 0,87 ; 1,78]), respectivement, avaient une RM⁴ stable définie par les critères suivants : sous traitement pendant au moins 3 ans avec au moins une RM⁴ à toutes les évaluations pendant une période de 1 an.

L'incidence cumulée des événements de SSE sous traitement à 60 mois dans la population ITTm était de 6,9 % (IC à 95 % : 4,2 % ; 10,5 %) dans le bras bosutinib et de 10,4 % (IC à 95 % : 6,9 % ; 14,6 %) dans le bras imatinib (HR : 0,64 ; IC à 95 % : 0,35 ; 1,17).

Les estimations de Kaplan-Meier de SG à 60 mois pour les patients sous bosutinib et imatinib dans la population ITTm étaient de 94,9 % (IC à 95 % : 91,1 % ; 97,0 %) et 94,0 % (IC à 95 % : 90,1 % ; 96,4 %), respectivement (HR : 0,80 ; IC à 95 % : 0,37 ; 1,73).

Dans une analyse rétrospective, parmi les patients évaluables de la population en ITT, plus de patients du bras bosutinib 200/248 (80,6 %) ont obtenu une réponse moléculaire précoce (transcrits BCR-ABL ≤ 10 % à 3 mois) par rapport aux patients du bras imatinib 153/253 (60,5 %), OR : 2,72 (IC à 95 % : 1,82 ; 4,08). La RMM et la SSE à 60 mois chez les patients sous bosutinib avec et sans réponse moléculaire précoce sont récapitulées dans le tableau 7.

Tableau 7 — Résultats à 60 mois chez les patients sous bosutinib avec un BCR-ABL ≤ 10 % vs > 10 % à 3 mois dans la population ITT

Bosutinib (N = 248)	Patients avec un BCR-ABL ≤ 10 % à 3 mois (N = 200)	Patients avec un BCR-ABL > 10 % à 3 mois (N = 48)	Hazard ratio (IC à 95 %)^a
Incidence cumulée de la RMM, % (IC à 95 %)	84,0 (78,1 ; 88,4)	56,5 (41,1 ; 69,4)	2,67 (1,90 ; 3,75)
Incidence cumulée des événements de SSE, % (IC à 95 %)	5,5 (2,9 ; 9,3)	12,5 (5,1 ; 23,4)	0,40 (0,14 ; 1,17)

Abréviations : BCR-ABL = *breakpoint cluster region-Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; ITT = intention de traiter ; RMM = réponse moléculaire majeure ; SSE = survie sans événement ; N = nombre de patients présentant des copies ABL ≥ 3 000 à 3 mois.

^a Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

Moins de patients du bras bosutinib [6 (2,4 %) pour bosutinib et 12 (5,0 %) pour imatinib] présentaient des nouvelles mutations à 60 mois dans la population ITTm.

Étude clinique chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante à l'imatinib en PC, PA et en CB

Un essai de phase 1/2 multicentrique, en ouvert, à bras unique a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de bosutinib 500 mg une fois par jour chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante à l'imatinib avec des cohortes distinctes pour les malades en phase chronique, accélérée et en crise blastique précédemment traités avec 1 ITK (imatinib) ou plusieurs ITK (imatinib suivi de dasatinib et/ou de nilotinib).

Au cours de cet essai, 570 sujets ont été traités avec bosutinib, dont des patients atteints de LMC-PC précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib), des patients atteints de LMC-PC précédemment traités avec de l'imatinib et au moins 1 ITK supplémentaire (dasatinib et/ou nilotinib), des patients atteints de LMC en phase accélérée ou en crise blastique précédemment traités avec un ITK au moins (imatinib) et des patients atteints de LAL Ph+ précédemment traités avec 1 ITK au moins (imatinib).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à la Semaine 24 chez les patients atteints de LMC-PC résistante à l'imatinib précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de RCyM cumulée, le délai d'obtention et la durée de la RCyM et de la RHC, chez les patients atteints de LMC-PC précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib). Chez les patients précédemment traités avec de l'imatinib et au moins un ITK supplémentaire, les critères d'évaluation englobaient le taux de RCyM cumulée, et le délai d'obtention et la durée de la RCyM et de la RHC. Chez les patients atteints de LMC PA et CB précédemment traités avec 1 ITK au moins (imatinib), les critères comprenaient la réponse hématologique globale (RHG) cumulée, ainsi que le délai d'obtention et la durée de la RHG. Le passage à la PA/CB, la survie sans progression de la maladie et la SG pour toutes les cohortes font également partie des critères d'évaluation de l'efficacité.

PC

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités avec de l'imatinib et au moins un ITK supplémentaire (suivi minimum de 48 mois, durée médiane de traitement de 9 mois et 24,4 % toujours sous traitement à 48 mois) et les résultats de patients atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités avec de l'imatinib uniquement (suivi minimum de 60 mois, durée médiane du traitement de 26 mois et 40,5 % toujours sous traitement à 60 mois) sont présentés dans le tableau 8.

Patients atteints de LMC en PA et CB

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ en PA (suivi minimum de 48 mois, durée médiane du traitement de 10 mois et 17,7 % toujours sous traitement à 48 mois) et en CB (suivi minimum de 48 mois, durée médiane du traitement de 2,8 mois et 3,1 % toujours sous traitement à 48 mois) sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 - Résultats d'efficacité chez des patients précédemment traités atteints de LMC* au stade chronique et avancé

	LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib uniquement	LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib	Phase accélérée avec traitement antérieur par imatinib au moins	Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au moins
Réponse cytogénétique cumulée^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
RCyM, % (IC à 95 %)	59,5(53,3 ; 65,5)	40,2(31,0 ; 49,9)	40,3(28,9 ; 52,5)	37,0(24,3 ; 51,3)
RCyC, % (IC à 95 %)	49,6(43,4 ; 55,8)	32,1(23,6 ; 41,6)	30,6(20,2 ; 42,5)	27,8(16,5 ; 41,6)
Délai d'apparition de la RCyM chez les répondeurs uniquement^b, sem (IC à 95 %)	12,3(12,1 ; 12,7)	12,3(12,0 ; 14,1)	12,0(11,9 ; 12,1)	8,2(4,3 ; 12,0)
Durée de la RCyM^b	N = 156	N = 45	N = 29	N = 20
K-M à 1/2 ans, % (IC à 95 %) ^c	76,4(68,5 ; 82,5)	72,0(55,1 ; 83,4)	62,2(41,1 ; 77,6)	21,2(5,2 ; 44,2)
K-M à 4/5 ans, % (IC à 95 %) ^c	71,1(62,6 ; 78,0)	69,3(52,3 ; 81,3)	46,7(27,1 ; 64,1)	21,2(5,2 ; 44,2)
Médiane, sem (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	84,0(24,0 ; N/E)	29,1(11,9 ; 38,3)
Réponse hématologique cumulée^d	N = 283	N = 117	N = 72	N = 60
Globale, % (IC à 95 %)	N/A	N/A	56,9(44,7 ; 68,6)	28,3(17,5 ; 41,4)
Majeure, % (IC à 95 %)	N/A	N/A	47,2(35,3 ; 59,3)	18,3(9,5 ; 30,4)
Complète, % (IC à 95 %)	86,6(82,0 ; 90,3)	73,5(64,5 ; 81,2)	33,3(22,7 ; 45,4)	16,7(8,3 ; 28,5)
Délai de RHG chez les répondeurs uniquement, sem (IC à 95 %)	N/A	N/A	12,0 (11,1 ; 12,1)	8,9 (4,1 ; 12,0)

	LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib uniquement	LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib	Phase accélérée avec traitement antérieur par imatinib au moins	Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au moins
Durée de la RHC/RHG^e	N = 245	N = 86	N = 41	N = 17
K-M à 1/2 ans, % (IC à 95 %)^c	71,9(65,1 ; 77,6)	73,4(61,7 ; 82,1)	78,2(59,4 ; 89,0)	28,4(7,8 ; 53,9)
K-M à 4/5 ans, % (IC à 95 %)^c	66,0(58,8 ; 72,3)	62,9(50,1 ; 73,3)	52,0(32,3 ; 68,5)	19,0(3,3 ; 44,5)
Médiane, sem (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	207,0(63,1 ; N/E)	32,0(29,0 ; 54,6)
Passage à la PA/CB^f	N = 284	N = 119	N = 79	N/A
Transformation en cours de traitement, n	15	5	3	
Survie sans progression de la maladie^f	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
K-M à 1/2 ans, % (IC à 95 %)^c	80,0(73,9 ; 84,8)	75,1(64,6 ; 82,9)	66,8(53,4 ; 77,1)	16,1(6,6 ; 29,3)
K-M à 4/5 ans, % (IC à 95 %)^c	72,5(65,6 ; 78,2)	65,1(53,1 ; 74,8)	40,8(26,6 ; 54,5)	8,0(1,7 ; 21,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	22,1(14,6 ; N/E)	4,4(3,2 ; 8,5)
Survie globale^f	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
K-M à 1/2 ans, % (IC à 95 %)^c	91,2(87,1 ; 94,0)	91,3(84,5 ; 95,2)	78,1(67,1 ; 85,8)	42,1(29,7 ; 53,9)
K-M à 4/5 ans, % (IC à 95 %)^c	83,1(77,5 ; 87,4)	77,0(66,9 ; 84,4)	58,4(45,6 ; 69,1)	20,1(6,2 ; 39,8)
Médiane, mois (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	N/Att	10,9(8,7 ; 19,7)

* Les résultats d'efficacité chez ce sous-groupe de patients correspondant à l'indication approuvée sont décrits ci-dessus.

Données au : 2 oct 2015

Critères de réponse cytogénétique : la réponse cytogénétique majeure englobait les réponses complètes [0 % de métaphases Ph+ de la moelle osseuse et < 1 % de cellules positives après hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou partielles (1-35 %)]. Les réponses cytogénétiques étaient basées sur le pourcentage de métaphases Ph+ sur ≥ 20 cellules métaphasiques dans chaque prélèvement de moelle osseuse. L'analyse FISH (≥ 200 cellules) a pu être utilisée pour les évaluations cytogénétiques post-inclusion en l'absence de ≥ 20 métaphases.

Réponse hématologique globale (RHG) = réponse hématologique majeure (réponse hématologique complète + absence de signe de leucémie) ou retour en phase chronique (RPC). Toutes les réponses ont été confirmées après 4 semaines. Réponse hématologique complète (RHC) pour la LMC PA et CB : numération leucocytaire inférieure ou égale à la limite supérieure à la normale (LSN) de l'établissement, numération plaquettaire supérieure ou égale à 100 000/mm³ et inférieure à 450 000/mm³, numération absolue des neutrophiles (PNN) supérieure ou égale à 1,0 x 10⁹/l, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, moins de 5 % de myélocytes + métamyélocytes dans la moelle osseuse, moins de 20 % de basophiles dans le sang périphérique et absence d'atteinte extramédullaire. Absence de signe de leucémie (ASL) : satisfaction de tous les autres critères de la RHC mais présence possible de thrombopénie (numération plaquettaire supérieure ou égale à 20 000/mm³ et inférieure à 100 000/mm³) et/ou de neutropénie (PNN supérieure ou égale à 0,5 x 10⁹/l et inférieure à 1,0 x 10⁹/l). Retour en phase chronique (RPC) = disparition des signes spécifiques aux phases accélérée et crise blastique mais persistance de la phase chronique.

Abréviations : PA = phase accélérée ; CB = crise blastique ; Ph+ = chromosome Philadelphie positif ; PC = phase chronique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; K-M = Kaplan-Meier ; N/n = nombre de patients ; N/A = non applicable ; N/Att = non atteint lors du suivi minimum ; N/E = non estimable ; IC = intervalle de confiance ; RCyM = réponse cytogénétique majeure ; RCyC = réponse cytogénétique complète ; RHG = réponse hématologique globale ; RHC = réponse hématologique complète.

^a. Inclut les patients (N) présentant une évaluation valide à l'inclusion. Les analyses permettent d'inclure les patients présentant une réponse à l'inclusion et la maintenant par la suite. Durée minimum de suivi (délai entre la première dose du dernier patient et la date de consultation des données) de 60 mois pour la PC, traités par imatinib uniquement et, 48 mois pour la PC traités par imatinib et au moins 1 autre ITK, pour la PA et la CB.

^b. Inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une RCyM.

^c. 2 ans (24 mois) et 5 ans (60 mois) pour les patients en PC traités par imatinib uniquement et 1 an (12 mois) et 4 ans (48 mois) pour les patients en PC traités par imatinib et au moins 1 autre ITK, pour la PA et la CB.

^d. La taille de l'échantillon (N) comprend des patients présentant une évaluation hématologique valide à l'inclusion. Ces analyses permettent d'inclure les patients présentant une réponse à l'inclusion et la maintenant par la suite.

^e. Inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une RHC pour les patients en PC et une RHG pour les patients en PA et CB.

^f. Inclut les patients (N) ayant reçu au moins une dose de bosutinib.

Sur la base des informations cliniques limitées de l'étude de phase 1 /2, une activité clinique chez des patients porteurs de mutations BCR-ABL (voir tableau 9) a été mise en évidence.

Tableau 9 – Réponse en fonction des mutations BCR-ABL identifiées à l'inclusion chez les patients évaluable atteints de LMC-PC: avant traitement par imatinib et dasatinib et/ou nilotinib (3^{ème} ligne)

Mutation BCR-ABL à l'inclusion	Fréquence à l'inclusion (%) ^a	RCyM atteinte ou maintenue Rep/Eval ^b (%) N=112
Mutation évaluée	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Pas de mutation	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Au moins 1 mutation	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutations résistantes au Dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutations résistantes au Nilotinib ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Données au 2 oct 2015

Remarque : les mutations ont été identifiées à l'inclusion avant l'administration de la première dose de traitement.

Abréviations: BCR-ABL = *breakpoint cluster region-Abelson* ; PC = phase chronique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; RCyM = réponse cytogénétique majeure ; N/n = nombre de patients ; Rep = répondeur ; Eval = évaluable.

^a Le pourcentage est basé sur l'évaluation du nombre de patients porteurs de mutations à l'inclusion.

^b la population évaluable comprend les patients atteints d'une évaluation valide de la pathologie à inclusion.

^c 2 patients avec plus d'une mutation dans cette catégorie.

Un patient porteur d'une mutation E255V précédemment traitée par nilotinib a atteint comme meilleure réponse une RHC.

Les essais *in vitro* indiquaient une activité limitée de bosutinib contre les mutations T315I ou V299L. Aucune activité clinique n'est donc attendue chez les patients portant ces mutations.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bosutinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de LMC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de bosutinib (500 mg) au moment du repas à des sujets sains, la biodisponibilité absolue était de 34%. L'absorption était relativement lente, le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) étant de plus de 6 heures. Bosutinib présente

des augmentations proportionnelles de l'ASC et de la C_{\max} aux doses de 200 à 600 mg. L'absorption d'aliments a multiplié la C_{\max} de bosutinib par 1,8 et son ASC par 1,7 par rapport à une prise à jeun. Chez les patients atteints de LMC à l'état d'équilibre, la C_{\max} (moyenne géométrique, coefficient de variation [CV] en %) était de 145 (14) ng/ml et l'ASC_{éc} (moyenne géométrique, CV en %) était de 2 700 (16) ng•h/ml après l'administration quotidienne de 400 mg de bosutinib au moment du repas. Après l'administration quotidienne de 500 mg de bosutinib au moment du repas, la C_{\max} était de 200 (6) ng/ml et l'ASC_{éc} de 3 640 (12) ng•h/ml. La solubilité de bosutinib est dépendante du pH et l'absorption est réduite lorsque le pH gastrique augmente (voir rubrique 4.5).

Distribution

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 120 mg de bosutinib à des sujets sains, bosutinib possédait un volume de distribution moyen (% de coefficient de variation [CV]) de 2 331 (32) l, ce qui suggère que bosutinib est largement distribué dans les tissus extravasculaires.

Bosutinib était fortement lié aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* (94 %) et *ex vivo* chez des sujets sains (96 %), indépendamment de la concentration.

Biotransformation

Des études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que bosutinib (composé d'origine) était principalement soumis au métabolisme hépatique chez l'homme. Après l'administration d'une ou plusieurs doses de bosutinib (400 ou 500 mg) à des humains, les principaux métabolites en circulation semblaient être du bosutinib oxychloré (M2) et *N*-déméthylé (M5), le *N*-oxyde (M6) de bosutinib étant un métabolite mineur en circulation. L'exposition systémique au métabolite *N*-déméthylé correspondait à 25 % du composé d'origine, contre 19 % pour le métabolite oxychloré. Les 3 métabolites présentaient une activité ≤ 5 % de celle de bosutinib au cours d'un test de prolifération des fibroblastes transformés par Src indépendamment de l'ancrage. Bosutinib et le bosutinib *N*-déméthylé étaient les principaux composants médicamenteux présents dans les selles. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le principal isoenzyme cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme de bosutinib était le CYP3A4 et des études sur les interactions médicamenteuses ont indiqué que le kétoconazole et la rifampicine ont produit des effets sur la pharmacocinétique de bosutinib (voir rubrique 4.5). Aucun métabolisme de bosutinib n'a été observé avec les CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A5.

Élimination

Chez des sujets sains ayant reçu une seule dose intraveineuse de 120 mg de bosutinib, la demi-vie d'élimination terminale moyenne (% CV) était de 35,5 (24) heures et la clairance moyenne (% CV) de 61,9 (26) l/h. Dans une étude de bilan de masse avec bosutinib par voie orale, 94,6 % de la dose totale a été récupérée en moyenne en 9 jours ; la principale voie d'excrétion était les fèces (91,3 %), 3,29 % de la dose étant récupérée dans les urines. 75 % de la dose a été récupérée dans les 96 heures. L'excrétion de bosutinib inchangé dans les urines était faible (avec environ 1 % de la dose), tant chez les sujets sains que chez ceux souffrant de tumeurs solides malignes au stade avancé.

Populations spécifiques

Atteinte hépatique

Une dose de 200 mg de bosutinib administrée au moment des repas, a été évaluée dans une cohorte de 18 sujets avec une atteinte hépatique (Child-Pugh de classes A, B et C) et chez 9 sujets sains correspondants. La C_{\max} de bosutinib dans le plasma a été multipliée par 2,4, 2 et 1,5, respectivement, dans les classes A, B et C de Child-Pugh, l'ASC de bosutinib dans le plasma étant multipliée par 2,3, 2 et 1,9, respectivement. La $t_{1/2}$ de bosutinib a augmenté chez les patients avec une atteinte hépatique par rapport aux sujets sains.

Atteinte de la fonction rénale

Dans une étude sur l'atteinte de la fonction rénale, une dose unique de 200 mg de bosutinib a été administrée au moment du repas à 26 sujets présentant une atteinte légère, modérée, ou sévère de la fonction rénale et à 8 volontaires sains appariés. L'atteinte de la fonction rénale reposait sur les valeurs

de Cl_{Cr} (calculée par la formule Cockcroft-Gault) suivantes : < 30 ml/min (atteinte sévère), $30 \leq Cl_{Cr} \leq 50$ ml/min (atteinte modérée) ou $50 < Cl_{Cr} \leq 80$ ml/min (atteinte légère). Les sujets souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale ont présenté une augmentation de l'ASC de 35 % et de 60 %, respectivement, par rapport aux volontaires sains. La C_{max} après exposition maximale a augmenté de 28 % et 34 % dans les groupes de sujets ayant une atteinte modérée ou sévère, respectivement. L'exposition au bosutinib n'a pas augmenté chez les sujets souffrant d'une atteinte légère de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination du bosutinib chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale était similaire à celle observée chez les sujets sains.

Les ajustements posologiques en cas d'atteinte de la fonction rénale ont été effectués en fonction des résultats de cette étude, et des propriétés pharmacocinétiques linéaires connues du bosutinib dans l'intervalle de dose compris entre 200 et 600 mg.

Age, sexe et origine ethnique

Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'influence de ces facteurs démographiques. Les analyses pharmacocinétiques chez des patients atteints de leucémie Ph+ ou d'une tumeur solide maligne et chez des sujets sains indiquent une absence d'impact cliniquement significatif de l'âge, du sexe ou du poids corporel. Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que les Asiatiques avaient une clairance inférieure de 18 % correspondant à une augmentation d'environ 25 % de l'exposition au bosutinib (ASC).

Population pédiatrique

Bosulif n'a pas encore été étudié chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Bosutinib a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, phototoxicité, et toxicité pour les fonctions de reproduction.

Pharmacologie de sécurité

Bosutinib n'exerçait aucun effet sur les fonctions respiratoires. Dans une étude du système nerveux central (SNC), les rats traités par bosutinib présentaient une contraction des pupilles et une démarche anormale. Aucune relation dose-effet pour la taille des pupilles n'a été établie, mais celle-ci a été observée pour la démarche anormale et correspondait à une exposition équivalente à environ 11 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg et 8 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 500 mg (sur la base de la C_{max} de la fraction non liée dans chaque espèce). L'activité de bosutinib in vitro lors de tests hERG suggérait un risque d'allongement de la repolarisation ventriculaire (QTc). Dans une étude portant sur bosutinib administré par voie orale à des chiens, bosutinib n'a pas entraîné de modification de la tension artérielle, d'arythmies auriculaires ou ventriculaires anormales ni d'allongement de l'intervalle PR, QRS ou QTc à l'ECG à des expositions allant jusqu'à 3 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg et 2 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 500 mg (sur la base de la C_{max} de la fraction non liée dans chaque espèce). Une accélération de la fréquence cardiaque tardive a été observée. Dans une étude portant sur l'administration par voie intraveineuse à des chiens, des accélérations transitoires de la fréquence cardiaque, des chutes de la tension artérielle et un allongement minimal du QTc (< 10 ms) ont été observées à des expositions d'environ 6 à 20 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg et de 4 à 15 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 500 mg (sur la base de la C_{max} de la fraction non liée dans chaque espèce). Aucune conclusion n'a pu être tirée concernant le rapport entre les effets observés et le traitement médicamenteux.

Toxicologie en administration répétée

Des études de toxicologie en administration répétée chez des rats (pendant 6 mois maximum) et des chiens (pendant 9 mois maximum) ont révélé que le système gastro-intestinal était le principal organe cible pour la toxicité de bosutinib. Les signes cliniques de toxicité englobaient une modification des selles et étaient associés à une perte de l'appétit et une perte de poids pouvant entraîner le décès ou une euthanasie programmée.

Sur le plan histopathologique, une dilatation luminale, une hyperplasie des cellules caliciformes, une hémorragie, une érosion et un œdème des voies intestinales, ainsi qu'une érythrocytose sinusale et une hémorragie des ganglions mésentériques ont été observés. Le foie a également été identifié comme un organe cible chez les rats. Des toxicités ont été caractérisées par une augmentation du poids du foie en corrélation avec une hypertrophie hépatocellulaire survenue en l'absence d'enzymes hépatiques élevés ou des signes microscopiques de cytotoxicité hépatocellulaire. La pertinence de ces observations reste inconnue pour l'homme. La comparaison de l'exposition entre les espèces indique que les expositions n'ayant pas entraîné d'événements indésirables au cours des études de toxicologie de 6 et 9 mois chez le rat et le chien, respectivement, étaient semblables à l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg ou 500 mg (sur la base de l'ASC de la fraction non liée dans chaque espèce).

Génotoxicité

Les études de génotoxicité dans des systèmes *in vitro* bactériens et des systèmes *in vitro* et *in vivo* mammaliens, avec et sans activation métabolique, n'ont révélé aucun signe de potentiel mutagène de bosutinib.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

Dans une étude de fertilité menée sur les rats, la fertilité des mâles a légèrement diminué. Chez les femelles, une augmentation des résorptions embryonnaires et une diminution du nombre d'implantations et d'embryons viables ont été observées. La dose ne présentant aucun effet indésirable pour la reproduction chez les mâles (30 mg/kg/jour) et les femelles (3 mg/kg/jour) entraînait des expositions correspondant à 0,6 fois et 0,3 fois, respectivement, l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg, et correspondant à 0,5 fois et 0,2 fois, respectivement, l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 500 mg (sur la base de l'ASC de la fraction non liée dans chaque espèce). Un effet sur la fertilité masculine ne peut être exclu (voir rubrique 4.6).

L'exposition fœtale à la radioactivité dérivée de bosutinib pendant la gestation a été démontrée par une étude du passage transplacentaire chez des rates Sprague-Dawley gravides. Au cours d'une étude portant sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, une réduction du nombre de petits nés à ≥ 30 mg/kg/jour et une incidence accrue de perte totale de la portée ainsi qu'une croissance réduite de la progéniture après la naissance à 70 mg/kg/jour ont été observées. La dose à laquelle aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé (10 mg/kg/jour) a entraîné des expositions correspondant à 1,3 fois et 1 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg et 500 mg, respectivement (sur la base de l'ASC de la fraction non liée dans chaque espèce). Une étude de la toxicité pour les fonctions de développement chez le lapin, à une dose toxique administrée à la mère, a relevé des anomalies fœtales (fusion des sternèbres, ainsi que diverses modifications viscérales chez 2 fœtus) et une légère baisse du poids fœtal. L'exposition à la dose maximale testée chez le lapin (10 mg/kg/jour) n'entraînant pas d'effets indésirables pour le fœtus correspondait à 0,9 et 0,7 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg ou 500 mg, respectivement (sur la base de l'ASC de la fraction non liée dans chaque espèce).

Après l'administration d'une dose unique (10 mg/kg) par voie orale de bosutinib radiomarqué au [14 C] à des rates Sprague-Dawley allaitantes, la radioactivité a été rapidement excrétée dans le lait maternel dès 0,5 h après l'administration. La concentration de radioactivité dans le lait était jusqu'à 8 fois supérieure à la concentration plasmatique, ce qui a permis l'apparition de concentrations mesurables de radioactivité dans le plasma des petits allaités.

Carcinogénicité

Bosutinib ne s'est pas révélé carcinogène dans les études de carcinogénicité de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris rasH2.

Phototoxicité

Bosutinib a démontré une capacité à absorber les rayons UV-B et UV-A et se distribue dans la peau et le canal uvéal de rats pigmentés. Néanmoins, bosutinib n'a pas révélé de risque de phototoxicité pour la peau ou les yeux des rats pigmentés exposés au bosutinib en présence de rayons UV à des

expositions jusqu'à 3 et 2 fois l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 400 mg ou 500 mg, respectivement (sur la base de la C_{max} de la fraction non liée dans chaque espèce).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468)

Poloxamère 188

Povidone (E1201)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette opaque blanche 3 couches en PVC/ PCTFE/ PVC scellée à l'aide d'une pellicule enfonçable en aluminium, contenant 14 ou 15 comprimés.

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés

Chaque carton contient 28, 30 comprimés ou 112 comprimés.

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés
Chaque carton contient 28 ou 30 comprimés.

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés
Chaque carton contient 28 ou 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mars 2013

Date du dernier renouvellement : 11 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14a (4), du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Mener une étude multicentrique, en ouvert, à bras unique afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de bosutinib chez des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique Ph+ (LMC Ph+) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de tyrosine Kinase et pour lesquels imatinib, nilotinib et dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.	Rapport final de l'étude clinique : 31 mai 2022

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés
bosutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.
30 comprimés pelliculés.
112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer le médicament non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/818/001 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/13/818/002 (30 comprimés pelliculés)
EU/1/13/818/005 (112 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 100 mg comprimés pelliculés
bosutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés
bosutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.
30 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer le médicament non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/818/006 (28 comprimés pelliculés)

EU/1/13/818/007 (30 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 400 mg comprimés pelliculés
bosutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés
bosutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.
30 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer le médicament non utilisé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/818/003 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/818/004 30 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosulif 500 mg comprimés pelliculés
bosutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

BOSULIF 100 mg comprimés pelliculés
BOSULIF 400 mg comprimés pelliculés
BOSULIF 500 mg comprimés pelliculés
bosutinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Bosulif et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif
3. Comment prendre Bosulif
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bosulif
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bosulif et dans quels cas est-il utilisé

Bosulif contient la substance active bosutinib.

Il est utilisé dans le traitement de patients adultes atteints d'un type de leucémie appelée leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+), nouvellement diagnostiquée ou pour lesquels les traitements précédents destinés à traiter la LMC n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés. La LMC Ph+ est un cancer du sang qui amène l'organisme à produire un trop grand nombre de globules blancs d'un certain type, appelés granulocytes.

Si vous avez des questions sur le mécanisme d'action de Bosulif et sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, parlez-en à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif

Ne prenez jamais Bosulif

- si vous êtes allergique au bosutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si votre médecin vous a informé que votre foie avait été endommagé et ne fonctionnait pas normalement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Bosulif :

- **si vous souffrez, ou avez souffert dans le passé, de problèmes de foie.** Informez votre

médecin si vous avez des antécédents de problèmes de foie, notamment d'hépatite (infection ou inflammation du foie) de n'importe quel type, ou si vous avez déjà présenté les signes et symptômes de problèmes hépatiques suivants : démangeaisons, coloration jaune de la peau ou des yeux, urines foncées et douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'estomac. Votre médecin doit pratiquer des analyses de sang pour vérifier votre fonction hépatique avant le début du traitement par Bosulif et pendant les 3 premiers mois de ce traitement, et dès lors qu'elles sont cliniquement indiquées.

- **si vous souffrez de diarrhée et de vomissements.** Informez votre médecin en cas d'apparition de l'un des signes et symptômes suivants : une augmentation du nombre de selles produites quotidiennement au-dessus de la normale, une augmentation des épisodes de vomissements, présence de sang dans les vomissements, les selles ou les urines, ou selles noires (goudronneuses). Vous devez demander à votre médecin si la prise de votre traitement contre les vomissements est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie cardiaque. En particulier, vous devez vous adresser à votre médecin si vous souhaitez prendre un médicament contenant la dompéridone pour le traitement de nausées et/ou de vomissements. Le traitement des nausées ou vomissements avec ce type de médicaments associé avec Bosulif peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques graves.
- **si vous souffrez de problèmes de saignement.** Informez votre médecin en cas d'apparition de l'un des signes et symptômes suivants : saignement anormal ou présence de bleus en l'absence de choc.
- **si vous souffrez d'une infection.** Informez votre médecin en cas d'apparition de l'un des signes et symptômes suivants : fièvre, problèmes urinaires tels qu'une brûlure lorsque vous urinez, apparition d'une toux ou d'un mal de gorge.
- **si vous souffrez de rétention liquidienne.** Informez votre médecin en cas d'apparition de l'un des signes et symptômes de rétention liquidienne suivants pendant le traitement avec Bosulif : gonflement des chevilles, des pieds ou des jambes, difficultés respiratoires, douleurs dans la poitrine ou toux (cela peut être des signes de rétention liquidienne dans les poumons ou le thorax).
- **si vous souffrez de problèmes cardiaques.** Informez votre médecin si vous souffrez d'un problème cardiaque, tel que des arythmies ou de la présence d'un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT ». Cela est toujours important, mais plus particulièrement si vous présentez des diarrhées fréquentes ou prolongées, comme décrit ci-dessus. Si vous vous évanouissez (perte de conscience) ou avez des battements de cœur irréguliers pendant le traitement par Bosulif, informez-en immédiatement votre médecin, car cela peut être le signe d'un trouble cardiaque grave.
- **si vous souffrez de problèmes de reins.** Informez votre médecin si vous urinez plus fréquemment et en plus grande quantité avec des urines de couleur pâle ou si vous urinez moins fréquemment et en plus faible quantité avec des urines de couleur foncée. Signalez-lui également si vous perdez du poids ou si vous présentez un gonflement des pieds, des chevilles, des jambes, des mains ou du visage.
- **si vous avez déjà eu ou avez actuellement une hépatite B.** En effet, Bosulif pourrait réactiver votre hépatite B, ce qui peut être fatal dans certains cas. Les patients seront étroitement surveillés par leur médecin afin de détecter tout signe d'infection avant l'instauration du traitement.
- **si vous souffrez ou avez souffert de problèmes de pancréas.** Informez votre médecin en cas d'apparition de douleur ou de gêne abdominale.
- **si vous présentez l'un de ces symptômes : éruptions cutanées graves.** Informez votre médecin si vous développez l'un des signes ou symptômes suivants : éruption cutanée rouge ou

violacée, douloureuse, qui s'étend et s'accompagne de cloques et/ou autres lésions commençant à apparaître sur les muqueuses (par ex. la bouche et les lèvres).

- **si vous observez l'un de ces symptômes : douleur au flanc, sang dans les urines ou diminution de la quantité d'urine éliminée.** Si votre maladie est très grave, il est possible que votre organisme ne puisse pas éliminer tous les déchets provenant des cellules cancéreuses mourantes. Ce phénomène s'appelle « syndrome de lyse tumorale » et peut provoquer une insuffisance rénale et des troubles cardiaques au cours des 48 heures suivant la première dose de Bosulif. Votre médecin en sera informé et pourra s'assurer que vous êtes suffisamment hydraté(e). Il pourra également vous prescrire d'autres traitements préventifs.

Protection au soleil/ aux UV

Vous pouvez devenir plus sensible au soleil ou aux rayons UV au cours du traitement par bosutinib. Il est important de couvrir les zones de la peau exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un filtre de protection solaire (SPF) élevé.

Enfants et adolescents

Bosulif n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans. Ce médicament n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Bosulif

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments sans ordonnance, des vitamines et des produits de phytothérapie. Certains médicaments peuvent influencer la concentration de Bosulif dans votre organisme. Vous devez informer votre médecin si vous prenez des médicaments contenant des substances actives telles que les suivantes :

Les substances actives suivantes peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à Bosulif :

- kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et fluconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques.
- clarithromycine, télichromycine, érythromycine et ciprofloxacine, utilisées pour traiter les infections bactériennes.
- néfazodone, utilisée pour traiter la dépression.
- mibéfradil, diltiazem et vérapamil, utilisés pour abaisser la pression artérielle chez les personnes présentant une pression artérielle élevée.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir et darunavir, utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/SIDA.
- bocéprévir et télaprévir, utilisés pour traiter l'hépatite C.
- aprépitant, utilisé pour la prévention et le contrôle des nausées (envie de vomir) et des vomissements.
- imatinib, utilisé pour traiter un type de leucémie.
- crizotinib, utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules ».

Les substances actives suivantes peuvent réduire l'efficacité de Bosulif :

- rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose.
- phénytoïne et carbamazépine, utilisées pour traiter l'épilepsie.
- bosentan, utilisé pour abaisser la pression artérielle élevée dans les poumons (hypertension artérielle pulmonaire).
- nafcilline, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- millepertuis (préparation de phytothérapie disponible sans ordonnance), utilisé pour traiter la dépression.
- éfavirenz et étravirine, utilisés pour traiter le VIH/SIDA.
- modafinil, utilisé pour traiter certains types de troubles du sommeil.

Ces médicaments doivent être évités pendant le traitement avec Bosulif. Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez votre médecin. Votre médecin pourra modifier la dose de ces médicaments ou de Bosulif, ou vous donner un médicament différent.

Les substances actives suivantes peuvent affecter le rythme cardiaque :

- amiodarone, disopyramide, procaïnamide, quinidine et sotalol utilisés pour traiter les affections cardiaques.
- chloroquine, halofantrine utilisées pour traiter la malaria.
- clarithromycine et moxifloxacine, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes.
- halopéridol, utilisés pour traiter les troubles psychotiques tels que la schizophrénie.
- dompéridone, utilisée pour traiter les nausées et vomissements ou pour stimuler la production de lait maternel.
- méthadone, utilisée pour traiter la douleur.

Ces médicaments doivent être pris avec prudence pendant le traitement avec Bosulif. Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez-en votre médecin.

Les médicaments mentionnés ici ne sont peut-être pas les seuls susceptibles d'interagir avec Bosulif.

Bosulif avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Bosulif avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables.

Grossesse, allaitement et fertilité

Bosulif ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité, car Bosulif pourrait nuire à l'enfant à naître. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre Bosulif, si vous êtes enceinte ou êtes susceptible de le devenir.

Les femmes prenant Bosulif doivent être avisées d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose. Les vomissements ou la diarrhée peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

Il existe un risque que le traitement par Bosulif entraîne une diminution de la fertilité et vous pouvez, si vous le souhaitez, demander conseil sur le stockage du sperme avant le début du traitement.

Informez votre médecin si vous allaitez. N'allaites pas pendant le traitement avec Bosulif car cela peut être nocif pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous souffrez d'une sensation vertigineuse, d'une vision trouble ou ressentez une fatigue inhabituelle, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines jusqu'à la disparition de ces effets indésirables.

Bosulif contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 100 mg, 400 mg ou 500 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Bosulif

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Bosulif ne peut vous être prescrit que par un médecin expérimenté dans le traitement de la leucémie.

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est de 400 mg une fois par jour pour les patients présentant une LMC nouvellement diagnostiquée. La dose recommandée est de 500 mg une fois par jour pour les patients chez lesquels les traitements précédents destinés à traiter la LMC n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés. Si vous souffrez de problèmes modérés ou sévères aux reins, votre médecin diminuera votre dose de 100 mg par jour si vos problèmes aux reins sont modérés, et de 100 mg supplémentaires une fois par jour si vos problèmes aux reins sont sévères. Le médecin peut ajuster la dose à l'aide de comprimés de 100 mg en fonction de votre état de santé, de votre réponse au traitement et/ou des effets secondaires que vous pourriez ressentir. Prenez le(s) comprimé(s) le matin au cours du repas. Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec de l'eau.

Si vous avez pris plus de Bosulif que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés de Bosulif ou une dose plus élevée que celle prescrite, demandez immédiatement conseil à un médecin. Si possible, montrez-lui la boîte ou cette notice. Vous aurez peut-être besoin de soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Bosulif

Si la dose a été oubliée il y a moins de 12 heures, prenez votre dose recommandée. Si une dose a été oubliée il y a plus de 12 heures, prenez la dose suivante le lendemain, à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Bosulif

N'arrêtez pas de prendre Bosulif sauf si votre médecin vous le demande. Si vous n'êtes pas capable de prendre le médicament comme votre médecin l'a prescrit ou si vous pensez ne plus en avoir besoin, adressez-vous immédiatement à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez immédiatement contacter votre médecin en cas d'apparition de l'un de ces effets indésirables graves (voir également rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif ») :

Troubles sanguins. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : saignement, fièvre ou apparition fréquente de bleus (vous souffrez peut-être de problèmes sanguins ou du système lymphatique).

Troubles du foie. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : démangeaisons, coloration jaune de la peau ou des yeux, urines foncées et douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'estomac ou fièvre.

Troubles gastro-intestinaux. Informez votre médecin si vous constatez l'apparition d'une douleur d'estomac, de brûlures d'estomac, de diarrhée, de constipation, de nausées et de vomissements.

Troubles cardiaques. Informez votre médecin si vous souffrez d'un problème cardiaque, tel qu'un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT », ou si vous vous évanouissez (perte de conscience) ou si les battements de votre cœur sont irréguliers pendant le traitement par Bosulif.

Réactivation d'hépatite B. Réapparition (réactivation) de l'hépatite B si vous avez déjà eu une hépatite B dans le passé (infection hépatique).

Réactions cutanées sévères. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes : éruption cutanée rouge ou violacée, douloureuse, qui s'étend et s'accompagne de cloques et/ou autres lésions commençant à apparaître sur les muqueuses (par ex. la bouche et les lèvres).

Les effets indésirables de Bosulif peuvent inclure :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 individu sur 10) :

- diminution du nombre de plaquettes, de globules rouges et/ou de neutrophiles (type de globule blanc).
- diarrhée, vomissements, douleur d'estomac, nausées.
- fièvre, gonflement des mains, des pieds ou du visage, fatigue, faiblesse.
- infection des voies respiratoires.
- rhinopharyngite.
- modifications des résultats des analyses sanguines indiquant que Bosulif affecte votre foie et/ou votre pancréas.
- appétit diminué.
- douleur des articulations, mal de dos.
- maux de tête.
- éruption cutanée, pouvant être accompagnée de démangeaisons et/ou être généralisée.
- toux.
- essoufflement.
- sensation de déséquilibre (sensation vertigineuse).
- présence de liquide dans les poumons (épanchement pleural).
- démangeaisons.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 10) :

- faible nombre de globules blancs (leucopénie).
- inflammation de l'estomac (gastrite), saignement de l'estomac ou de l'intestin.
- douleur dans la poitrine, douleur.
- atteinte toxique du foie, fonction hépatique anormale y compris troubles hépatiques.
- infection des poumons (pneumonie), grippe, bronchite.
- trouble du rythme cardiaque prédisposant aux évanouissements, aux vertiges et aux palpitations.
- pression artérielle augmentée.
- taux élevé de potassium dans le sang, faible taux de phosphore dans le sang, perte excessive de liquides corporels (déshydratation).
- douleurs musculaires.
- altération du goût (dysgueusie).
- insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, trouble de la fonction rénale.
- présence de liquide autour du cœur (épanchement péricardique).
- bourdonnement dans les oreilles (acouphènes).
- urticaire, acné.
- réaction de photosensibilité (sensibilité aux rayons UV du soleil et d'autres sources lumineuses).
- réaction allergique.
- pression sanguine anormalement élevée dans les artères des poumons (hypertension pulmonaire).
- inflammation aiguë du pancréas (pancréatite aiguë).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 100) :

- fièvre associée à une baisse du nombre de globules blancs (neutropénie fébrile).
- atteinte du foie.
- réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital (choc anaphylactique).
- accumulation anormale de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire aigu).
- insuffisance respiratoire.
- éruption cutanée.
- inflammation de la membrane recouvrant le cœur (péricardite).

- baisse marquée du nombre de granulocytes (un type de globule blanc).
- trouble cutané sévère (érythème polymorphe).

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 1 000) :

- trouble cutané sévère (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) dû à une réaction allergique, rash avec exfoliation (peau écailleuse, desquamation).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bosulif

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble abîmé.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bosulif

- La substance active est bosutinib. Les comprimés pelliculés de Bosulif sont disponibles en différents dosages.
Bosulif 100 mg : chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).
Bosulif 400 mg : chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).
Bosulif 500 mg : chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), poloxamère 188, povidone (E1201) et stéarate de magnésium (E470b). Le pelliculage du comprimé contient de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane (E171), du macrogol 3350, du talc (E553b) et de l'oxyde de fer jaune (E172, pour Bosulif 100 mg et 400 mg) ou rouge (E172, pour Bosulif 400 mg et 500 mg).

Comment se présente Bosulif et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Bosulif 100 mg sont des comprimés jaunes, ovales et biconvexes, avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 100 » de l'autre.

Bosulif 100 mg est disponible en plaquettes de 14 ou 15 comprimés pelliculés dans des boîtes de 28 comprimés pelliculés ou 30 comprimés pelliculés ou 112 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Bosulif 400 mg sont des comprimés oranges, ovales et biconvexes, avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 400 » de l'autre.

Bosulif 400 mg est disponible en plaquettes de 14 ou 15 comprimés pelliculés dans des boîtes de 28 comprimés pelliculés ou 30 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Bosulif 500 mg sont des comprimés rouges, ovales et biconvexes, avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 500 » de l'autre.

Bosulif 500 mg est disponible en plaquettes de 14 ou 15 comprimés pelliculés dans des boîtes de 28 comprimés pelliculés ou 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Fribourg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique / België /Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Irlande

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (gratuit)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevske dejavnosti, Ljubljana

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Royaume-Uni

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.