

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

Bosulif 50 mg gélules  
Bosulif 100 mg gélules

## 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).

### Bosulif 50 mg gélules

Chaque gélule contient 50 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

### Bosulif 100 mg gélules

Chaque gélule contient 100 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.

Gélule

#### Bosulif 50 mg gélules

Corps blanc/coiffe orange (longueur approximative : 18 mm) portant les inscriptions en encre noire « BOS 50 » sur le corps et « Pfizer » sur la coiffe.

#### Bosulif 100 mg gélules

Corps blanc/coiffe rouge brunâtre (longueur approximative : 22 mm) portant les inscriptions en encre noire « BOS 100 » sur le corps et « Pfizer » sur la coiffe.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Bosulif est indiqué dans le traitement des :

- patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée (ND) ;
- patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints de LMC Ph+ en PC 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 ;
- patients adultes atteints de LMC Ph+, 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**

#### Posologie

##### *Patients adultes atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée*

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

##### *Patients adultes atteints de 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 études cliniques menées sur les deux indications, le traitement par bosutinib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du traitement.

##### *Patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée ou de LMC Ph+ en PC avec résistance ou intolérance au traitement précédent*

La posologie recommandée de bosutinib pour les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués est de 300 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) par voie orale une fois par jour et la posologie recommandée pour les patients résistants ou intolérants (R/I) aux traitements précédents est de 400 mg/m<sup>2</sup> de SC par voie orale une fois par jour. Les doses recommandées sont indiquées dans le tableau 1. Le cas échéant, la dose souhaitée peut être obtenue en associant différents dosages de comprimés pelliculés et/ou de gélules de bosutinib.

**Tableau 1 – Dose de bosutinib chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée ou de LMC Ph+ en PC avec résistance ou intolérance au traitement précédent**

SC	Dose recommandée, ND	Dose recommandée, R/I
0,55 à < 0,63 m <sup>2</sup>	200 mg	250 mg
0,63 à < 0,75 m <sup>2</sup>	200 mg	300 mg
0,75 à < 0,9 m <sup>2</sup>	250 mg	350 mg
0,9 à < 1,1 m <sup>2</sup>	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m <sup>2</sup>	400 mg*	500 mg*

\* dose d'initiation maximale (correspondant à la dose d'initiation maximale dans l'indication chez l'adulte)

Abréviations : CB = crise blastique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; ND = nouvellement diagnostiquée ; PA = phase accélérée ; PC = phase chronique ; Ph+ = chromosome Philadelphie positif ; R/I = résistance ou intolérance ; SC = surface corporelle.

### Ajustements posologiques

Chez les patients adultes atteints de LMC présentant une résistance ou une intolérance au traitement précédent, des augmentations de dose jusqu'à 600 mg peuvent être instaurées chez les patients présentant une réponse insatisfaisante ou des signes de progression de la maladie et en l'absence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 ou de grade 2 persistant.

Chez les patients adultes atteints de LMC en PC nouvellement diagnostiquée, des augmentations de dose par paliers de 100 mg jusqu'à 600 mg maximum une fois par jour peuvent être instaurées si le patient ne présente pas un taux du transcrit *breakpoint cluster region-Abelson* (BCR-ABL) ≤ 10 % au Mois 3, si le patient ne présente pas d'effet indésirable de grade 3 ou 4 au moment de l'augmentation, et que toutes les toxicités non hématologiques de grade 2 ont été résolues et sont revenues au moins au grade 1.

Chez les patients pédiatriques ayant une SC < 1,1 m<sup>2</sup> et présentant une réponse insuffisante après 3 mois, il convient d'envisager des augmentations de dose par paliers de 50 mg jusqu'à 100 mg maximum au-dessus de la dose recommandée ajustée en fonction de la SC.

Chez les patients pédiatriques ayant une SC ≥ 1,1 m<sup>2</sup> et présentant une réponse insuffisante après 3 mois, il convient d'envisager une augmentation de dose par paliers de 100 mg, conformément aux recommandations chez l'adulte. Le traitement sera arrêté chez les patients pédiatriques si la réponse clinique est inadéquate et si des augmentations de dose ne peuvent pas être instaurées.

La dose maximale chez les patients pédiatriques est de 600 mg une fois par jour chez les patients atteints de LMC précédemment traités et de 500 mg une fois par jour chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée.

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

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 ≤ 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  $\geq 3 \times \text{LSN}$  s'accompagne d'une élévation de la bilirubine  $> 2 \times \text{LSN}$  et un taux de phosphatase alcaline  $< 2 \times \text{LSN}$ , 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  $\leq 1$  (voir rubrique 4.4).

Chez les patients pédiatriques, les ajustements posologiques en cas de toxicité non hématologique peuvent être réalisés de la même manière que chez l'adulte, les paliers de réduction de la dose peuvent toutefois différer. Chez les patients pédiatriques dont la SC est  $< 1,1 \text{ m}^2$ , il convient d'envisager une réduction de la dose par paliers initiaux de 50 mg, suivis de réductions supplémentaires de 50 mg si l'effet indésirable (EI) persiste, conformément aux recommandations du Tableau 2. Chez les patients pédiatriques dont la SC est  $\geq 1,1 \text{ m}^2$ , il convient de réduire la dose de la même manière que chez l'adulte.

#### Effets indésirables hématologiques

Des réductions de la dose sont recommandées en cas de neutropénie et de thrombopénie sévères ou persistantes, comme décrit au tableau 2 :

**Tableau 2 – Ajustements posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie chez les patients adultes et pédiatriques**

<p>PNN<sup>a</sup> <math>&lt; 1,0 \times 10^9/\text{l}</math></p> <p>et/ou</p> <p>Plaquettes <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{l}</math></p>	<p>Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération avec des PNN <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}</math> et un taux de plaquettes <math>\geq 50 \times 10^9/\text{l}</math>.</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 <math>&gt; 2</math> semaines, réduire la dose de 100 mg chez les patients adultes et les patients pédiatriques ayant une SC <math>\geq 1,1 \text{ m}^2</math> ou réduire la dose de 50 mg chez les patients pédiatriques ayant une SC <math>&lt; 1,1 \text{ m}^2</math> et reprendre le traitement.</p> <p>En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose d'un palier supplémentaire de 100 mg chez les patients adultes et les patients pédiatriques ayant une SC <math>\geq 1,1 \text{ m}^2</math> après la résolution de l'événement ou réduire la dose d'un palier supplémentaire de 50 mg chez les patients pédiatriques ayant une SC <math>&lt; 1,1 \text{ m}^2</math> et reprendre le traitement.</p> <p>Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées chez les patients adultes et les patients pédiatriques ayant une SC <math>\geq 1,1 \text{ m}^2</math>. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie. Des doses inférieures à 300 mg/m<sup>2</sup> ont été utilisées chez les patients pédiatriques. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie.</p>
--	---

<sup>a</sup> PNN = polynucléaires neutrophiles ; SC = surface corporelle

#### Dose oubliée

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.

## Populations spécifiques

### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucune recommandation posologique spécifique n'est nécessaire pour les patients âgés. Étant 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 adultes 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 adultes 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 adultes 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 adultes 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 adultes 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 patients pédiatriques âgés de moins de 1 an atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée ou de LMC Ph+ en PC avec résistance ou intolérance au

traitement précédent n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les informations concernant les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans étant trop limitées, aucune recommandation de dose ne peut être faite (voir rubrique 5.1).

#### Mode d'administration

Bosulif doit être pris par voie orale une fois par jour, au moment des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers. Ne pas couper, écraser, casser ni mâcher les comprimés pelliculés.

Les gélules peuvent être avalées entières. Pour les patients incapables d'avaler la/les gélule(s) entière(s), chaque gélule peut être ouverte et son contenu mélangé avec de la compote de pommes ou du yaourt. Le mélange du contenu de la gélule avec de la compote de pommes ou du yaourt ne peut se substituer à un vrai repas, la dose doit être prise au cours d'un repas pour augmenter la tolérance gastro-intestinale.

En cas de mélange avec de la compote de pommes ou du yaourt, les patients doivent immédiatement consommer la totalité du mélange, sans le mâcher. Ne pas conserver le mélange pour une utilisation ultérieure. Si la préparation entière n'est pas avalée, une dose supplémentaire ne doit pas être administrée et il est conseillé d'attendre le lendemain pour reprendre la dose. Afin de faciliter l'administration, le volume recommandé de compote de pommes ou de yaourt est indiqué dans le tableau 3.

**Tableau 3 – Volume recommandé d'aliments mous en fonction de la dose de bosutinib administré par gélule.**

<b>Dose</b>	<b>Volume de compote de pommes ou de yaourt</b>
200 mg	20 ml (4 cuillères à café)
250 mg	25 ml (5 cuillères à café)
300 mg	30 ml (6 cuillères à café)
350 mg	30 ml (6 cuillères à café)
400 mg	35 ml (7 cuillères à café)
500 mg	45 ml (9 cuillères à café)

#### **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 chez les patients adultes et pédiatriques 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 chez les patients adultes et pédiatriques 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 antidiarrhéique 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 chez les patients adultes et pédiatriques 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/pour 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 chez les patients adultes peut être associé à une rétention liquidienne avec épanchement péricardique, épanchement pleural, œdème pulmonaire et/ou œdème périphérique. Le traitement par bosutinib chez les patients pédiatriques peut être associé à un épanchement péricardique et un œdème périphérique de faible grade.

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.



### Toxicité cardiovasculaire

Bosulif peut entraîner une toxicité cardiovasculaire, y compris une insuffisance cardiaque et des événements cardiaques ischémiques. L'insuffisance cardiaque a plus fréquemment été observée chez les patients ayant reçu un traitement antérieur que chez les patients nouvellement diagnostiqués d'une LMC. Celle-ci était également plus fréquente chez les patients d'âge avancé ou présentant des facteurs de risque, notamment des antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque. Les événements cardiaques ischémiques se sont produits à la fois chez les patients ayant reçu un traitement antérieur et chez ceux venant de recevoir un diagnostic de LMC. Ceux-ci étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque liés à une maladie des artères coronaires, y compris des antécédents de diabète, un indice de masse corporelle supérieur à 30, une hypertension ou des troubles vasculaires.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque et d'ischémie cardiaque et doivent être traités conformément aux recommandations cliniques. La toxicité cardiovasculaire peut également être gérée par une suspension de la dose, une réduction de la dose et/ou un arrêt du traitement par bosutinib.

### 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 adultes et pédiatriques 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 (voir rubrique 4.8).

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  $>1,5 \times \text{LSN}$  ont été exclus des études sur la LMC (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les données cliniques sont très limitées (n = 3) chez les patients atteints de LMC présentant une atteinte modérée 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé de 100 mg, 400 mg ou 500 mg et par gélule de 50 mg ou 100 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, fosamprenavir, 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'aprépitant (un inhibiteur modéré du CYP3A) en association avec une dose unique de 500 mg de bosutinib après un repas, l'aprépitant 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, éfavirine, 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 procainamide, 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 [<sup>14</sup>C] 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 adultes atteints de leucémie ont reçu au moins une dose unique de bosutinib en monothérapie. La durée médiane du traitement était de 26,30 mois (intervalle : 0,03 à 170,49 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+. Les analyses de sécurité ont inclus des données provenant d'une étude d'extension terminée.

Au moins un effet indésirable au médicament, tous grades de toxicité confondus, a été rapporté chez 1 349 (98,3 %) patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez ≥ 20 % des patients étaient : diarrhée (80,4 %), nausées (41,5 %), douleur abdominale (35,6%), thrombopénie (34,4 %), vomissements (33,7 %), rash (32,8 %), élévation de l'ALAT (28,0 %), anémie (27,2 %),

fièvre (23,4 %), élévation de l'ASAT (22,5 %), fatigue (32,0 %), et céphalée (20,3 %). Au moins un effet indésirable au médicament de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 943 (68,7 %) patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 rapportés chez  $\geq 5$  % des patients étaient : thrombopénie (19,7 %), élévation de l'ALAT (14,6 %), neutropénie (10,6 %), diarrhée (10,6 %), anémie (10,3 %), élévation de la lipase (10,1 %), élévation de l'ASAT (6,7 %), et rash (5,0 %).

#### Tableau des effets indésirables

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 4 – Effets indésirables de bosutinib**

<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires <sup>a</sup>
Fréquent	Grippe <sup>b</sup> Pneumonie <sup>c</sup> Bronchite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>	
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale <sup>**</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent	Thrombopénie <sup>d</sup> Anémie <sup>e</sup> Neutropénie <sup>f</sup>
Fréquent	Leucopénie <sup>g</sup>
Peu fréquent	Neutropénie fébrile Granulocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
Peu fréquent	Choc anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Appétit diminué
Fréquent	Hypophosphatémie <sup>h</sup> Déshydratation Hyperkaliémie <sup>i</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalée Sensation vertigineuse
Fréquent	Dysgueusie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent	Acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Épanchement péricardique, insuffisance cardiaque <sup>j</sup> , ischémie cardiaque <sup>k</sup>
Peu fréquent	Péricardite
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypertension <sup>l</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Toux Dyspnée Épanchement pleural
Fréquent	Hypertension pulmonaire <sup>m</sup>

Peu fréquent	Insuffisance respiratoire Œdème pulmonaire aigu <sup>n</sup>
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Diarrhée Nausées Douleur abdominale <sup>o</sup> Vomissement
Fréquent	Gastrite Hémorragies gastro-intestinales <sup>p</sup> Pancréatite aiguë <sup>q</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Fonction hépatique anormale <sup>r</sup> Hépatotoxicité <sup>s</sup>
Peu fréquent	Lésion du foie <sup>t</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Rash <sup>u</sup>
Fréquent	Prurit Acné Urticaire Réaction de photosensibilité <sup>v</sup>
Peu fréquent	Éruption d'origine médicamenteuse Rash avec exfoliation Érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>**</sup> , nécrolyse épidermique toxique <sup>**</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie
Fréquent	Myalgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale Altération de la fonction rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue <sup>w</sup> Fièvre Œdème <sup>x</sup>
Fréquent	Douleur thoracique <sup>y</sup> Douleur
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase <sup>z</sup> Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation du taux de lipase <sup>aa</sup> Augmentation de la créatinine sanguine
Fréquent	Augmentation de l'amylase <sup>bb</sup> Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Augmentation de la bilirubine sanguine <sup>cc</sup> Augmentation de la gamma glutamyltransférase Allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme <sup>dd</sup>

- a Infection des voies respiratoires inclut infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures

- b Grippe inclut grippe H1N1, grippe

- c Pneumonie inclut pneumonie atypique, pneumonie, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique, pneumonie nécrosante, pneumonie streptococcique
- d Thrombopénie inclut diminution du taux de plaquettes, thrombopénie
- e Anémie inclut anémie, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges
- f Neutropénie inclut neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles
- g Leucopénie inclut leucopénie, diminution du nombre de globules blancs
- h Hypophosphatémie inclut diminution du phosphore sanguin, hypophosphatémie
- i Hyperkaliémie inclut augmentation du potassium sanguin, hyperkaliémie
- j Insuffisance cardiaque inclut insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, syndrome cardiorénal, fraction d'éjection diminuée, insuffisance ventriculaire gauche
- k Ischémie cardiaque inclut syndrome coronaire aigu, infarctus du myocarde aigu, angine de poitrine, angor instable, artériosclérose de l'artère coronaire, maladie de l'artère coronaire, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troponine augmentée
- l Hypertension inclut augmentation de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle systolique, hypertension essentielle, hypertension, crise d'hypertension
- m Hypertension pulmonaire inclut hypertension artérielle pulmonaire, augmentation de la pression artérielle pulmonaire, hypertension pulmonaire
- n Œdème pulmonaire aigu inclut œdème pulmonaire aigu, œdème pulmonaire
- o Douleur abdominale inclut gêne abdominale, douleur abdominale, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes, abdomen sensible, douleur gastro-intestinale
- p Hémorragies gastro-intestinales inclut hémorragie anale, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale haute
- q Pancréatite aiguë inclut pancréatite, pancréatite aiguë
- r Fonction hépatique anormale inclut augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, augmentation des transaminases
- s Hépatotoxicité inclut hépatite, hépatite toxique, hépatotoxicité, troubles hépatiques
- t Lésion du foie inclut lésion du foie d'origine médicamenteuse, lésion hépatocellulaire, lésion du foie
- u Rash inclut rash, rash maculaire, rash maculopapulaire, rash papuleux, rash pruritique
- v Réaction de photosensibilité inclut réaction de photosensibilité, éruption lumineuse polymorphe
- w Fatigue inclut asthénie, fatigue, malaise
- x Œdème inclut œdème des paupières, œdème de la face, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement, gonflement des paupières
- y Douleur thoracique inclut gêne thoracique, douleur thoracique
- z Augmentation de l'alanine aminotransférase inclut anomalie de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase
- aa Augmentation du taux de lipase inclut hyperlipasémie, augmentation du taux de lipase
- bb Augmentation de l'amylase inclut augmentation de l'amylase, hyperamylasémie
- cc Augmentation de la bilirubine sanguine inclut augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la bilirubine non conjuguée, hyperbilirubinémie
- dd Allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme inclut allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, syndrome du QT long

\*\* Effet indésirable identifié après la commercialisation chez l'adulte.

### Population pédiatrique

Au total, 55 patients pédiatriques âgés de  $\geq 1$  an ont reçu au moins 1 dose de bosutinib dans le cadre de l'étude BCHILD de phase I/II multicentrique, en ouvert, à bras unique et internationale. La durée médiane du traitement était de 13,5 mois (intervalle : 0,2 à 60,9 mois). Ces patients étaient soit atteints d'une LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée soit résistants ou intolérants aux traitements précédents d'une LMC Ph+ en PC et d'une LMC en PA.

Au moins un effet indésirable, tous grades de toxicité confondus, a été rapporté chez 54 (98,2 %) patients pédiatriques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : diarrhée (82 %), douleur abdominale (65 %), vomissement (56 %), nausées (51 %), rash (36 %), fatigue (35 %),



thrombopénie (35 %), céphalée (33 %), fièvre (33 %), élévation de l'ALAT (29 %), et appétit diminué (24 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou de grade 4 les plus fréquemment rapportés étaient : thrombopénie (18 %), élévation de l'ALAT (15 %) et diarrhée (13 %).

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Les événements hématologiques et du système lymphatique survenus chez les 55 patients pédiatriques de l'étude BCHILD incluent la thrombopénie chez 19 (34,5 %) patients, l'anémie chez 10 patients (18,2 %) et la neutropénie chez 7 patients (12,7 %). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une neutropénie de grade 4. Parmi les patients ayant présenté des événements hématologiques et du système lymphatique, 37,5 % ont été pris en charge par une interruption de leur traitement et 16,7 % ont nécessité une réduction de la dose. Parmi les patients ayant eu des interruptions de l'administration, aucun n'a présenté d'événements indésirables à la reprise du traitement. Le délai médian d'apparition du premier événement était de 13 jours (intervalle : 1 à 757 jours) et la durée cumulée médiane des événements de grade 3/4 était de 16,0 (intervalle : 4 à 47) jours.

#### *Affections hépatobiliaires*

Sur les 55 participants, l'incidence basée sur les données biologiques de l'augmentation de l'ALAT et de l'ASAT était de 67,3 % et 63,6 %, respectivement et 43 (78,2 %) des participants ont présenté une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT. La plupart des cas d'élévation de la transaminase sont survenus au début du traitement ; parmi les participants ayant présenté des élévations de la transaminase de tout grade, 83,7 % ont présenté leur premier événement dans les 3 mois. Le délai médian d'apparition d'augmentation de l'ALAT et de l'ASAT était de 22,0 jours (intervalle : 9 à 847 jours) et de 18,5 jours (intervalle : 9 à 169 jours), respectivement. La durée médiane des événements de grade 3/4 était de 18,0 jours (intervalle : 2 à 132 jours) et de 12 jours (intervalle : 5 à 19 jours) pour les augmentations de l'ALAT et de l'ASAT, respectivement.

#### *Affections gastro-intestinales*

Parmi les 55 patients pédiatriques traités par bosutinib dans le cadre de l'étude BCHILD, 81,8 %, 56,4 % et 50,9 % ont présenté des affections gastro-intestinales de diarrhée, vomissement et nausées respectivement. Trois (5,5 %) patients ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de diarrhée (n = 3), de douleur abdominale (n = 2), de nausées (n = 1) et/ou de vomissement (n = 1). Parmi les patients pédiatriques ayant présenté des affections gastro-intestinales, 9 (19 %) ont été pris en charge par une interruption de leur traitement et 4 (8,3 %) ont nécessité une réduction de la dose. Parmi les 9 patients ayant eu des interruptions d'administration, 8 (88,9 %) ont repris leur traitement. Parmi ces derniers, 55,6 % ont repris leur traitement avec succès. Le délai médian d'apparition de la diarrhée était de 2 jours et la durée médiane de la diarrhée tous grades confondus était de 2 jours.

#### *Affections du rein*

Dans l'étude pédiatrique, 45 (82 %) des 55 patients au total ont présenté un DFGe normal ( $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> estimé à partir de l'équation de Bedside Schwartz à l'inclusion. Parmi ces 45 patients, 19 (34,5 %) ont présenté une diminution du DFGe au grade 1 ( $60 < 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 1 (1,8 %) patient au grade 2 ( $30 < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) à 13,47 mois. Aucun participant n'a présenté de DFGe  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> après l'inclusion, quelles qu'aient été les valeurs à l'inclusion.

### Description de certains effets indésirables

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Sur les 372 (27,1 %) patients adultes ayant rapporté des événements indésirables d'anémie, 6 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison d'une anémie. Une toxicité maximale de Grade 1 a été rapportée chez 95 (25,5 %) patients, de Grade 2 chez 135 (36,3 %) patients, de Grade 3 chez 113 patients (30,4 %) et de Grade 4 chez 29 (7,8 %) patients. Parmi ces patients, le délai médian d'apparition du premier événement était de 29 jours (intervalle : 1 à 3 999 jours) et la durée médiane par événement était de 22 jours (intervalle : 1 à 3 682 jours).

Sur les 209 (15,2 %) patients adultes ayant rapporté une neutropénie comme effet indésirable, 19 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de la neutropénie. Une toxicité maximale de Grade 1 a été rapportée chez 19 (9,1 %) patients, de Grade 2 chez 45 (21,5 %) patients, de Grade 3 chez 95 (45,5 %) patients et de Grade 4 chez 50 (23,9 %) patients. Parmi ces 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 472 (34,4 %) patients adultes ayant rapporté une thrombopénie comme effet indésirable, 42 sujets ont arrêté bosutinib en raison de la thrombopénie. Une toxicité maximale de Grade 1 a été rapportée chez 114 (24,2 %) patients, de Grade 2 chez 88 (18,6 %) patients, de Grade 3 chez 172 (36,4 %) patients et de Grade 4 chez 98 (20,8 %) patients. Parmi ces patients, 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 3 921 jours).

#### *Affections hépatobiliaires*

Parmi les patients adultes 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 3 995 jours pour l'ALAT et l'ASAT. La durée médiane d'un événement était de 17 jours (intervalle : 1 à 1 148 jours), et de 15 jours (intervalle : 1 à 803 jours) pour l'ALAT et l'ASAT respectivement.

Deux cas compatibles avec une toxicité hépatique d'origine médicamenteuse (définis comme des élévations concomitantes des ALAT ou des ASAT  $\geq 3 \times$  LSN et de la bilirubine totale  $> 2 \times$  LSN avec une phosphatase alcaline  $< 2 \times$  LSN) sans autres causes ont été rapportés chez 2/1 711 (0,1 %) sujets adultes 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 1 103 (80,4 %) patients ayant présenté une diarrhée, 14 patients ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de cet événement. Des médicaments concomitants ont été administrés pour traiter la diarrhée chez 756 (68,5 %) patients. Une toxicité maximale de Grade 1 a été reportée chez 575 (52,1 %) patients, de grade 2 chez 383 (34,7 %) patients, de Grade 3 chez 144 (13,1 %) 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 4 247 jours).

Parmi les 1 103 patients souffrant de diarrhée, 218 patients (19,8 %) ont été pris en charge par une interruption de leur traitement et 208 (95,4 %) d'entre eux ont repris ensuite le traitement par bosutinib. Parmi les patients ayant repris le traitement, 201 (96,6 %) n'ont pas constaté d'autre événement ni arrêté le traitement par bosutinib en raison d'un nouvel événement de diarrhée.

#### *Affections cardiaques*

Parmi les 1 372 patients, une insuffisance cardiaque a été observée chez 50 patients (3,6 %) et des événements cardiaques ischémiques se sont produits chez 57 patients (4,2 %).

Sept patients (0,5 %) ont présenté un allongement de QTcF (supérieur à 500 ms). Onze patients (0,8 %) ont présenté un allongement QTcF  $> 60$  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).

#### *Affection du rein*

Chez les patients atteints de LMC en PC nouvellement diagnostiquée, traités à 400 mg, le déclin

médian du DFG<sub>e</sub> (estimé à partir de la formule MDRD) par rapport à l'inclusion était de 11,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 1 an et de 14,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 5 ans pour les patients sous traitement. Les patients atteints de LMC naïfs de traitement et traités à 500 mg ont présenté un déclin médian du DFG<sub>e</sub> de 9,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 1 an, de 12,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 5 ans et de 16,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 10 ans pour les patients sous traitement. Chez les patients atteints de LMC en PC ou en phase avancée précédemment traités et traités par bosutinib à 500 mg, le déclin médian du DFG<sub>e</sub> était de 7,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 1 an, de 12,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 5 ans et de 15,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 10 ans pour les patients sous traitement. Chez les patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs ITK et traités par bosutinib à 500 mg, le déclin médian du DFG<sub>e</sub> estimé par rapport à la valeur initiale était de 9,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 1 an et de 14,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 4 ans chez les patients sous traitement.

#### 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 : L01EA04.

#### 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 moxifloxacine 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 par 500 mg de bosutinib, un allongement du QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence a été constatée chez 9 (1,6 %) des 570 patients. Dans l'étude clinique de phase 3 portant sur des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée, traités par 400 mg de bosutinib, aucun allongement du QTcF > 60 ms (N = 268) par rapport à la valeur de référence n'a été constatée. Dans l'étude clinique de phase 3 portant sur des patients atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée, traités par 500 mg de bosutinib, un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence a été constatée chez 2 (0,8 %) des 248 patients sous bosutinib. Dans l'étude clinique de phase 4 menée chez des patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs ITK et traités par le 500 mg de bosutinib (N = 163), aucun patient n'a présenté un allongement du QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence. Un effet proarythmique du bosutinib ne peut être exclu.

## Efficacité clinique

### Étude clinique sur la LMC en PC non précédemment traitée chez les patients adultes

#### *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  $\geq 3$  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  $\geq 20$  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 5.

**Tableau 5 – 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 %) <sup>a</sup>
<b>Réponse moléculaire majeure</b>			
RMM à 12 mois, n (%) (IC à 95 %)	116 (47,2) <sup>b</sup> (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 <sup>b</sup>		
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 <sup>c</sup>		
<b>Réponse cytogénétique complète</b>			
RCyC cumulée sur 12 mois, n (%) (IC à 95 %)	190 (77,2) <sup>b</sup> (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 <sup>b</sup>		

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.

<sup>a</sup> Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 RM<sup>4</sup> (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 6).

**Tableau 6 – 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 %) <sup>a</sup>
	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 $p$ unilatérale <sup>b</sup>	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 $p$ unilatérale <sup>b</sup>	< 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 $p$ unilatérale <sup>b</sup>	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  $\leq 0,1$  % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction  $\geq 3$  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.

<sup>a</sup> Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

<sup>b</sup> 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 RM<sup>4</sup> et une RM<sup>4,5</sup> était plus élevée dans le groupe bosutinib que dans le groupe imatinib (tableau 7). Les taux de RMM cumulée sur 60 mois dans les sous-groupes de risque de Sokal sont récapitulés dans le tableau 8.

**Tableau 7 — 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 %) <sup>a</sup>
<b>Réponse moléculaire cumulée sur 60 mois, n (%) (IC à 95 %)</b>			
RMM	182 (74,0) (68,5 ; 79,5)	158 (65,6) (59,6 ; 71,6)	1,52 (1,02 ; 2,25)
RM <sup>4</sup>	145 (58,9) (52,8 ; 65,1)	120 (49,8) (43,5 ; 56,1)	1,46 (1,02 ; 2,09)
RM <sup>4,5</sup>	119 (48,4) (42,1 ; 54,6)	93 (38,6) (32,4 ; 44,7)	1,50 (1,05 ; 2,16)

Remarque : les RMM/RM<sup>4</sup>/RM<sup>4,5</sup> ont été définies comme étant un rapport BCR–ABL/ABL  $\leq 0,1/0,01/0,0032$  % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction  $\geq 3/4/4,5$  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.

<sup>a</sup> Ajusté en fonction du score de Sokal et de la zone géographique au moment de la randomisation.

**Tableau 8 — 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  $\leq 0,1$  % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction  $\geq 3$  log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 3 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

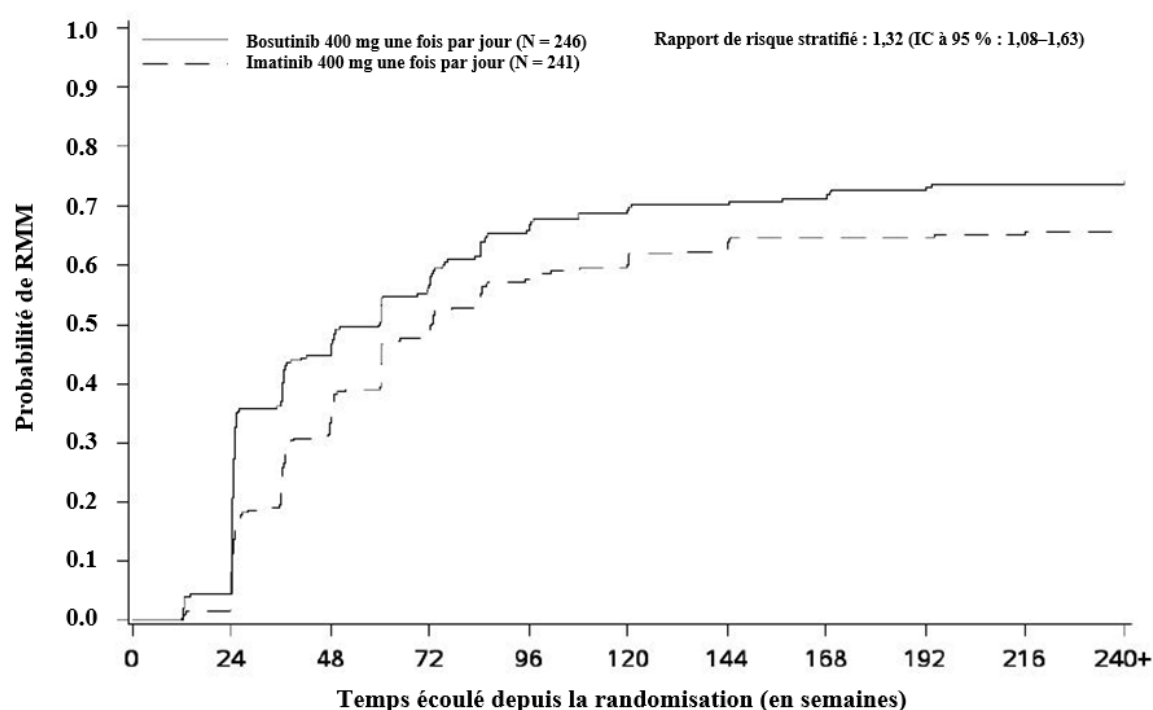
Abréviations : BCR–ABL = *breakpoint cluster region–Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; ITTm = intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N/n = nombre de patients.

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 RM<sup>4</sup> et de la RM<sup>4.5</sup> (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 RM<sup>4</sup> et de la RM<sup>4.5</sup> 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.

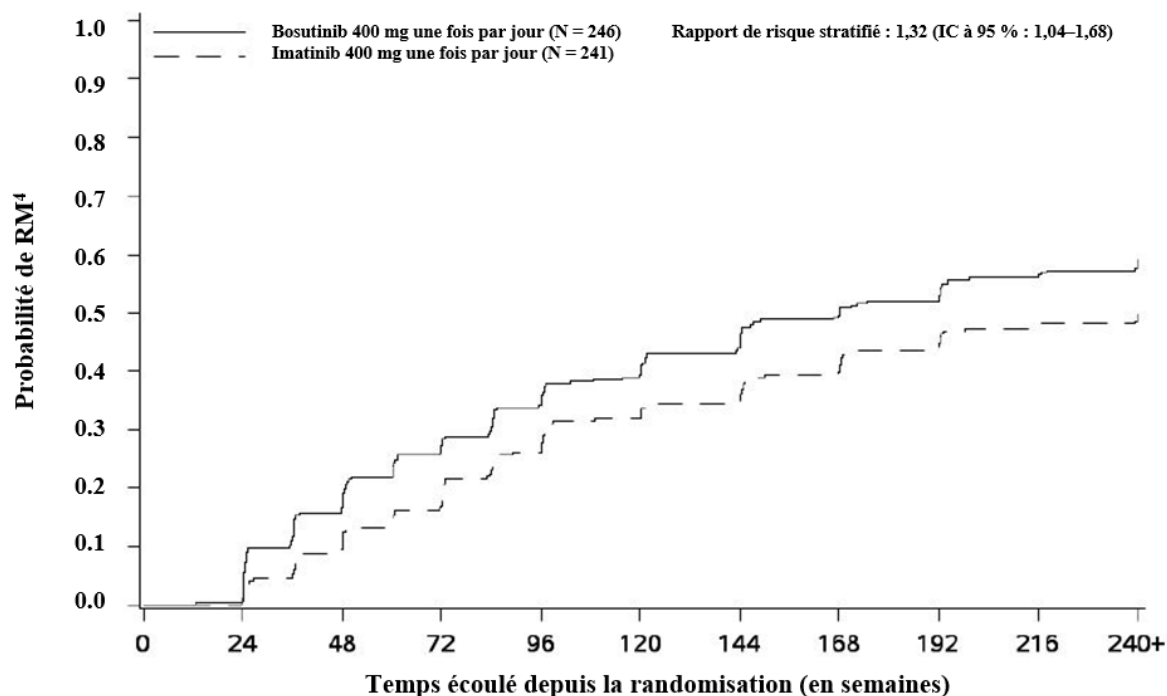
**Figure 1 — Incidence cumulée de la RMM (population ITTm)**



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 RM<sup>4</sup> (population ITTm)**

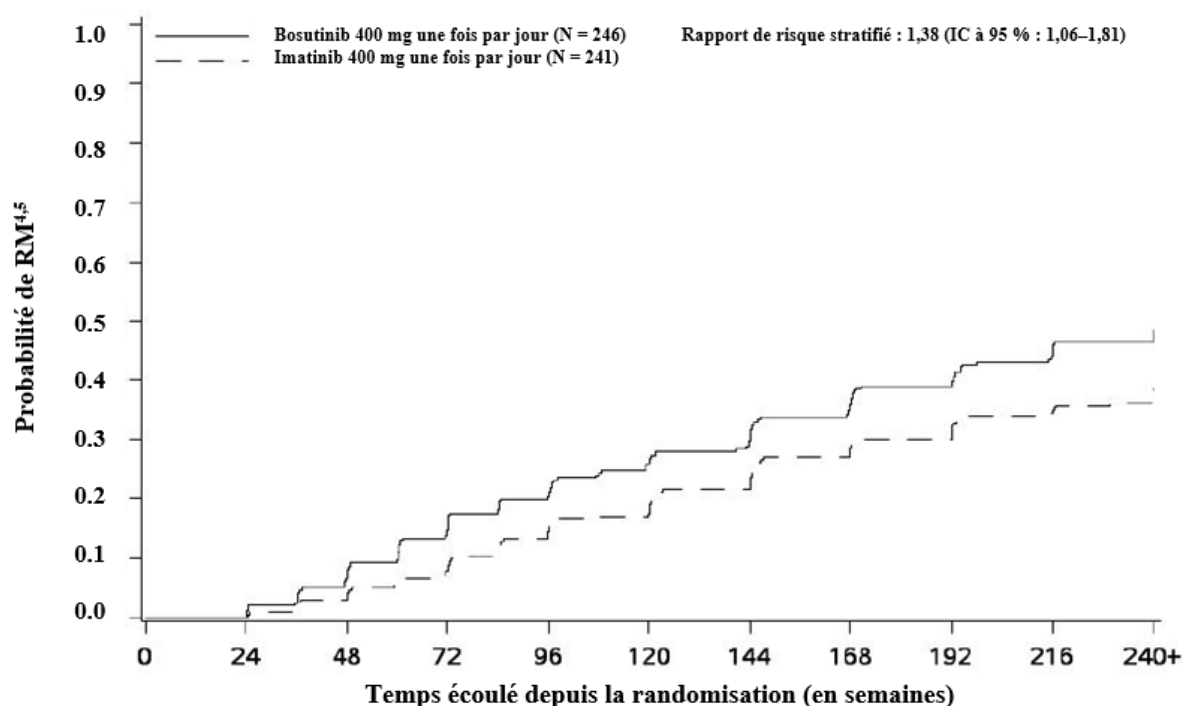


Nombre à risque (événements cumulatifs) :

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<sup>4,5</sup> (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 RM<sup>4</sup> stable définie par les critères suivants : sous traitement pendant au moins 3 ans avec au moins une RM<sup>4</sup> 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 évaluable 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 9.

**Tableau 9 — Résultats à 60 mois chez les patients sous bosutinib avec un BCR-ABL  $\leq 10\%$  vs  $> 10\%$  à 3 mois dans la population ITT**

<b>Bosutinib (N = 248)</b>	<b>Patients avec un BCR-ABL <math>\leq 10\%</math> à 3 mois (N = 200)</b>	<b>Patients avec un BCR-ABL <math>&gt; 10\%</math> à 3 mois (N = 48)</b>	<b>Hazard ratio (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>
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  $\geq 3\,000$  à 3 mois.

<sup>a</sup> 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 de phase 1/2 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 24 semaines chez les patients atteints de LMC-PC résistants à l'imatinib précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib). Les autres critères d'évaluation d'efficacité comprennent les taux cumulés de réponse cytogénétique et moléculaire, le délai d'obtention et la durée des réponses cytogénétiques et moléculaires, la réponse en fonction des mutations identifiées à l'inclusion, le taux de transformation en PA/CB, la survie sans progression et la SG pour toutes les cohortes.

Les patients qui recevaient encore du bosutinib à la fin de l'étude de phase 1/2 et qui bénéficiaient du traitement par bosutinib selon le jugement de l'investigateur, ainsi que les patients qui avaient déjà arrêté le bosutinib dans le cadre de l'étude de phase 1/2 et qui faisaient l'objet d'un suivi de survie à long terme ou qui avaient terminé l'étude de phase 1/2, étaient admissibles dans l'étude d'extension. Chaque patient est resté dans l'étude d'extension, soit sous traitement par bosutinib, soit en suivi de survie à long terme, jusqu'à ce que le dernier patient atteigne 10 ans de suivi, calculé à partir de la date de sa première dose de bosutinib administrée dans l'étude de phase 1/2.

Les critères d'efficacité de l'étude d'extension comprenaient la durée des réponses cytogénétiques et moléculaires, le taux de transformation en PA/CB, la survie sans progression et la SG.

Les analyses d'efficacité ont inclus les données finales de cette étude d'extension.

### *Patients atteints de LMC en 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 120 mois, durée médiane de traitement de 9 mois (intervalle : de 0,23 à 164,28 mois) et 20,2 % et 7,6 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement) et les résultats de patients atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités avec de l'imatinib uniquement (suivi minimum de 120 mois, durée médiane du traitement de 26 mois (intervalle : de 0,16 à 170,49 mois) et 40,5 % et 19,4 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement) sont présentés dans le tableau 9.

### *Patients atteints de LMC en PA et CB*

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ en PA (suivi minimum de 120 mois, durée médiane du traitement de 10 mois (intervalle : de 0,10 à 156,15 mois) et 12,7 % et 7,6 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement) et en CB (suivi minimum de 120 mois, durée médiane du traitement de 2,8 mois (intervalle : de 0,03 à 71,38 mois) et 3,1 % et 0 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois respectivement) sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 - Résultats d'efficacité chez des patients précédemment traités atteints de LMC\* en phase chronique et avancée**

	<b>LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib uniquement</b>	<b>LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib</b>	<b>Phase accélérée avec traitement antérieur par imatinib au moins</b>	<b>Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au moins</b>
<b>Réponse cytogénétique cumulée<sup>a</sup></b>	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
RCyM, % (IC à 95 %)	59,9(53,7 ; 65,9)	42,0(32,7 ; 51,7)	40,3(28,9 ; 52,5)	37,0(24,3 ; 51,3)
RCyC, % (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)
<b>Réponse moléculaire cumulée<sup>a</sup></b>	N = 197	N = 107	N = 54	N = 48
RMM, % (IC à 95 %)	42,1 (35,1 ; 49,4)	17,8 (11,0 ; 26,3)	16,7 (7,9 ; 29,3)	10,4 (3,5 ; 22,7)
RM <sup>4</sup> , % (IC à 95 %)	37,1 (30,3 ; 44,2)	15,0 (8,8 ; 23,1)	13,0 (5,4 ; 24,9)	10,4 (3,5 ; 22,7)
<b>Délai d'obtention de la RCyM chez les répondeurs uniquement<sup>b</sup>, médiane (intervalle), sem.</b>	12,3(4,0 ; 346,0)	12,3(3,9 ; 550,6)	12,0(3,9 ; 144,7)	8,2(3,9 ; 25,1)
<b>Durée de la RCyM<sup>b</sup></b>	N = 157	N = 47	N = 29	N = 20
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %) <sup>c</sup>	70,7 (63,1 ; 78,3)	66,6 (51,5 ; 81,7)	40,8 (20,9 ; 60,7)	21,2 (0,1 ; 42,3)
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %) <sup>c</sup>	65,3 (56,6 ; 74,0)	55,3 (36,3 ; 74,4)	40,8 (20,9 ; 60,7)	N/E
Médiane, sem (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	84,0 (24,0 ; N/E)	29,1 (11,9 ; 38,3)
<b>Délai d'obtention de la RCyC pour les répondeurs uniquement<sup>b</sup>, médiane (intervalle), sem</b>	24,0 (7,7 ; 240,6)	24,0 (11,6 ; 216,0)	23,8 (4,1 ; 120,0)	8,4 (3,9 ; 25,1)
<b>Durée de la RCyC<sup>b</sup></b>	N = 130	N = 36	N = 22	N = 15
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)	69,7 (61,3 ; 78,2)	54,4 (36,7 ; 72,1)	40,0 (18,5 ; 61,5)	24,9 (0,9 ; 48,9)
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)	63,4 (54,0 ; 72,8)	40,8 (22,0 ; 59,6)	40,0 (18,5 ; 61,5)	N/E
Médiane, sem (IC à 95 %)	N/Att	252,0 (24,0 ; N/E)	72,0 (36,1 ; N/E)	20,0 (9,1 ; 29,6)
<b>Délai d'obtention de la RMM pour les répondeurs uniquement<sup>b</sup>, médiane (intervalle), sem</b>	35,6 (3,1 ; 367,1)	12,4 (4,0 ; 171,7)	36,1 (12,1 ; 144,1)	4,7 (3,9 ; 168,9)

	<b>LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib uniquement</b>	<b>LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib</b>	<b>Phase accélérée avec traitement antérieur par imatinib au moins</b>	<b>Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au moins</b>
<b>Durée de la RMM<sup>b</sup></b> <b>K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)</b>	N = 83 74,1 (64,2 ; 83,9) 63,4 (50,2 ; 76,6)	N = 19 70,0 (47,5 ; 92,5)	N = 9 66,7 (35,9 ; 97,5)	N = 5 60,0 (17,1 ; 100,0)
<b>K-M à 10 ans (IC à 95 %)</b> <b>Médiane, sem (IC à 95 %)</b>	N/Att	70,0 (47,5 ; 92,5) N/Att	66,7 (35,9 ; 97,5) N/Att	N/E N/Att
<b>Délai d'obtention de la RM<sup>4</sup> pour les répondeurs uniquement<sup>b</sup>, médiane (intervalle), sem</b>	28,0 (3,1 ; 583,1)	23,8 (4,0 ; 240,1)	24,1 (22,9 ; 96,0)	4,7 (3,9 ; 284,9)
<b>Durée de la RM<sup>4b,e</sup></b> <b>K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)</b> <b>K-M à 10 ans (IC à 95 %)</b> <b>Médiane, sem (IC à 95 %)</b>	N = 73 74,7 (64,2 ; 85,2) 60,8 (46,1 ; 75,4) N/Att	N/A	N/A	N/A
<b>Transformation en PA/CB<sup>c</sup> en cours de traitement, n</b>	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	N/A
<b>Survie sans progression<sup>c</sup></b>  <b>IncCum à 5 ans, % (IC à 95 %)<sup>d</sup></b> <b>IncCum à 10 ans, % (IC à 95 %)<sup>d</sup></b>	N = 284  19,7 (15,6 ; 24,9) 23,9 (19,5 ; 29,5)	N = 119  24,4 (17,8 ; 33,4) 26,9 (20,0 ; 36,2)	N=79  41,8 (32,2 ; 54,2) 41,8 (32,2 ; 54,2)	N=64  67,2 (56,6 ; 79,7) N/E
<b>Survie globale<sup>c</sup></b> <b>K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)</b> <b>K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)</b> <b>Médiane, mois (IC à 95 %)</b>	N=284 83,5 (78,7 ; 88,3) 71,5 (64,4 ; 78,7) N/R	N=119 74,1 (64,8 ; 83,4) 60,4 (47,2 ; 73,7) N/R	N=79 58,5 (46,9 ; 70,2) 50,7 (36,5 ; 65,0) N/R	N=64 22,5 (7,1 ; 37,9) 22,5 (7,1 ; 37,9) 10,9 (8,7 ; 19,7)

Données au : 2 oct 2015 (Phase 1/2), 02 sept 2020 (étude d'extension).

Critères de réponse cytogénétique : la RCyM 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  $\geq 20$  cellules métaphasiques dans chaque prélèvement de moelle osseuse. L'analyse FISH ( $\geq 200$  cellules) a pu être utilisée pour les évaluations cytogénétiques post-inclusion en l'absence de  $\geq 20$  métaphases. Dans l'étude d'extension, la RCyC a été imputée à partir de la RMM si une évaluation cytogénétique valide n'était pas disponible à une date spécifique.

Critères de réponse moléculaire : dans l'étude de phase 1/2, les RMM, RM<sup>4</sup> ont été définies respectivement comme étant un rapport BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$ ,  $0,01\%$  évalués par un laboratoire central (pas à l'échelle internationale). Dans l'étude d'extension, les réponses (RMM/RM<sup>4</sup>) étaient rapportées dans le formulaire de rapport de cas à partir de l'analyse d'un laboratoire local.

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 ; IncCum = incidence cumulée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; BCR ABL=breakpoint cluster region-Abelson.

<sup>a</sup> Inclut les patients (N) présentant une évaluation cytogénétique valide à l'inclusion et les patients ne provenant pas de Chine, d'Afrique du Sud, d'Inde ou de Russie pour l'évaluation moléculaire car les échantillons ne pouvaient pas être exportés pour l'évaluation moléculaire dans ces pays. 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 120 mois.

<sup>b</sup> Inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une réponse.

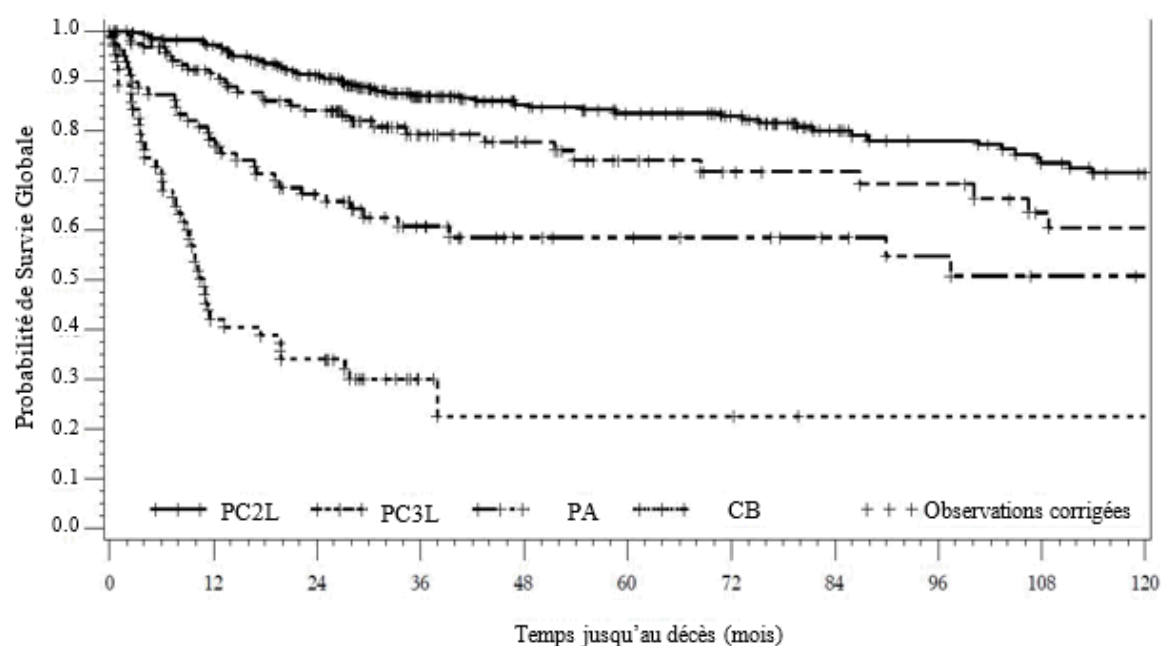
<sup>c</sup> Inclut les patients (N) qui ont reçu au moins une dose de bosutinib.

<sup>d</sup> Analyse de l'incidence cumulée ajustée pour le risque concurrent d'arrêt du traitement sans l'effet.

<sup>e</sup> Non analysé pour les groupes à effectifs réduits.

La survie globale dans les cohortes PC, PA et CB est représentée graphiquement dans la Figure 4.

**Figure 4 – Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) dans les cohortes PC2L, PC3L, PA et CB**



	Sujet à risque / Événements cumulés (n)										
PC2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	84/47	79/52	71/54
PC3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	24/29	20/30
PA	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
CB	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

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 11) a été mise en évidence.

**Tableau 11 – 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<sup>ème</sup> ligne)**

Mutation BCR-ABL à l'inclusion	Fréquence à l'inclusion (%) <sup>a</sup>	RcyM atteinte ou maintenue Rep/Eval <sup>b</sup> (%) N=112
Mutation évaluée	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Pas de mutation	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Au moins 1 mutation	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutations résistantes au Dasatinib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutations résistantes au Nilotinib <sup>c</sup>	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Données au : 2 oct 2015 (Phase 1/2), 02 sept 2020 (étude d'extension).

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 = répondeurs ; Eval = évaluable.

<sup>a</sup> Le pourcentage est basé sur l'évaluation du nombre de patients porteurs de mutations à l'inclusion.

<sup>b</sup> La population évaluable comprend les patients atteints d'une évaluation valide de la pathologie à inclusion.

<sup>c</sup> 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.

#### *Étude clinique de phase 4 chez des patients atteints de LMC Ph+ et ayant déjà reçu au moins 1 ITK*

Une étude de phase 4, ouverte, non randomisée, multicentrique et à bras unique a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité du bosutinib à la dose de 500 mg pris une fois par jour chez des patients atteints de LMC résistants ou intolérants aux ITK, avec des cohortes séparées distinctes par phase de la maladie (PC, PA ou CB) et par ligne de traitement précédente (1 ITK ou plus) .

163 patients ont été traités par bosutinib dans cet essai, dont 46 patients atteints de LMC PC Ph+ et ayant été traités précédemment par 1 ITK (imatinib, dasatinib ou nilotinib), 61 patients atteints de LMC PC Ph+ ayant été traités précédemment par 2 ITK (imatinib et/ou dasatinib et/ou nilotinib), 49 patients atteints de LMC Ph+ PC ayant été traités précédemment par 3 ITK (imatinib et dasatinib et nilotinib), 4 patients atteints de LMC Ph+ PA ayant été traités précédemment par au moins 1 ITK (2 patients traités précédemment par 2 ITK et 2 patients traités précédemment par 3 ITK) et 3 patients atteints de LMC Ph- traités précédemment par au moins 1 ITK.

Le critère principal d'efficacité était la RCyM confirmée cumulée sur 1 an (semaine 52) chez les patients atteints de LMC Ph+ PC précédemment traités par 1 ou 2 ITK et chez les patients atteints de LMC Ph+ PC traités précédemment par 3 ITK. Chez les patients atteints de LMC Ph+ PA et CB ayant reçu précédemment un traitement par ITK, le critère principal d'efficacité était la réponse hématologique globale (RHG) confirmée cumulée sur 1 an (semaine 52). Les autres critères d'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ PC comprenaient le taux de réponse cytogénétique et moléculaire cumulée, la durée des réponses cytogénétiques et moléculaires, le taux de réponse en fonction des mutations identifiées à l'inclusion, le taux de transformation en PA/CB, la SSP et la SG. Les critères d'évaluation supplémentaires dans la cohorte PA/CB Ph+ comprenaient les taux de réponses cytogénétiques et moléculaires cumulées, la SSP et la SG.

#### *Patients atteints de LMC en PC*

Le critère principal d'évaluation du taux de RCyM confirmées cumulées (IC à 95 %) sur 1 an (52 semaines) était de 76,5 % (66,9 ; 84,5) chez les patients traités précédemment par 1 ou 2 ITK et de 62,2 % (46,5 ; 76,2) chez les patients traités précédemment par 3 ITK.

Le tableau 12 présente d'autres résultats d'efficacité à la clôture de l'étude, après un suivi minimal de 3 ans, chez les patients atteints de LMC Ph+ traités précédemment par 1 (durée médiane du traitement de 47,5 mois (intervalle : 0,9 à 50,1 mois) et 60,9 % toujours sous traitement), 2 (durée médiane du traitement de 41,9 mois (intervalle : 0,4 à 48,9 mois) et 45,9 % toujours sous traitement) et 3 (durée médiane du traitement de 20,0 mois (intervalle : 0,2 à 48,9 mois) et 38,8 % toujours sous traitement) ITK.

**Tableau 12 - Résultats d'efficacité chez des patients précédemment traités atteints de LMC en phase chronique Ph+.**

	<b>LMC Ph+ PC traitée précédemment par 1 ITK</b>	<b>LMC Ph+ PC traitée précédemment par 2 ITK</b>	<b>LMC Ph+ PC traitée précédemment par 3 ITK</b>	<b>Cohorte totale LMC Ph+ PC</b>
<b>RCyM<sup>a</sup> confirmée cumulée sur 1 an, % (IC à 95 %)</b>	N=43  83,7 (69,3 ; 93,2)	N=55  70,9 (57,1 ; 82,4)	N=45  62,2 (46,5 ; 76,2)	N=143  72,0 (63,9 ; 79,2)
<b>Réponse cytogénétique cumulée<sup>a,b</sup></b>	N=43	N=55	N=45	N=143
<b>RCyM, % (IC à 95 %)</b>	88,4 (74,9 ; 96,1)	85,5 (73,3 ; 93,5)	77,8 (62,9 ; 88,8)	83,9 (76,9 ; 89,5)
<b>RCyC, % (IC à 95 %)</b>	86,0 (72,1 ; 94,7)	83,6 (71,2 ; 92,2)	73,3 (58,1 ; 85,4)	81,1 (73,7 ; 87,2)
<b>Réponse moléculaire cumulée<sup>a,b</sup></b>	N=46	N=55	N=48	N=149
<b>RMM, % (IC à 95 %)</b>	82,6 (68,6 ; 92,2)	76,4 (63,0 ; 86,8)	56,3 (41,2 ; 70,5)	71,8 (63,9 ; 78,9)
<b>RM<sup>4</sup>, % (IC à 95 %)</b>	73,9 (58,9 ; 85,7)	63,6 (49,6 ; 76,2)	41,7 (27,6 ; 56,8)	59,7 (51,4 ; 67,7)
<b>RM<sup>4,5</sup>, % (IC à 95 %)</b>	58,7 (43,2 ; 73,0)	50,9 (37,1 ; 64,6)	35,4 (22,2 ; 50,5)	48,3 (40,1 ; 56,6)
<b>Délai d'obtention de la réponse cytogénétique pour les répondeurs uniquement<sup>b</sup>, médiane (intervalle), mois</b>				
<b>RCyM</b>	3,0 (1,0 ; 11,8)	2,9 (0,3 ; 6,4)	3,0 (1,8 ; 8,8)	3,0 (0,3 ; 11,8)
<b>RCyC</b>	3,0 (1,0 ; 17,6)	2,9 (0,3 ; 6,4)	3,0 (1,8 ; 8,8)	3,0 (0,3 ; 17,6)
<b>Durée d'obtention de la réponse cytogénétique<sup>b</sup></b>				
<b>MCyR, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)</b>	96,6 (77,9 ; 99,5)	94,4 (79,2 ; 98,6)	96,9 (79,8 ; 99,6)	95,6 (88,7 ; 98,4)
<b>CCyR, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)</b>	96,4 (77,2 ; 99,5)	94,4 (79,2 ; 98,6)	100,0 (100,0 ; 100,0)	96,5 (89,5 ; 98,9)

	LMC Ph+ PC traitée précédemment par 1 ITK	LMC Ph+ PC traitée précédemment par 2 ITK	LMC Ph+ PC traitée précédemment par 3 ITK	Cohorte totale LMC Ph+ PC
<b>Délai d'obtention de la réponse moléculaire pour les répondeurs uniquement, médiane (intervalle), mois</b>				
<b>RMM</b>	3,0 (2,8 ; 23,3)	3,0 (1,0 ; 35,9)	3,1 (1,8 ; 9,3)	3,0 (1,0 ; 35,9)
<b>RM<sup>4</sup></b>	6,0 (2,8 ; 47,4)	3,1 (1,0 ; 36,1)	3,2 (1,8 ; 47,9)	5,5 (1,0 ; 47,9)
<b>RM<sup>4,5</sup></b>	9,2 (2,8 ; 47,6)	6,0 (2,8 ; 36,2)	5,8 (1,8 ; 18,0)	6,0 (1,8 ; 47,6)
<b>Durée de la réponse moléculaire<sup>b</sup></b>				
<b>RMM, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)</b>	90,7 (73,9 ; 96,9)	81,5 (63,2,91,3)	90,2 (65,9,97,5)	87,2 (78,0,92,7)
<b>RM<sup>4</sup>, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)</b>	89,5 (70,9 ; 96,5)	68,7 (48,0,82,5)	85,2 (51,9,96,2)	80,7 (69,4,88,1)

Données au : 23 nov 2020.

Abréviations : Ph+ = chromosome de Philadelphie positif ; PC = phase chronique ; LMC = leucémie myélogène chronique ; K-M = Kaplan-Meier ; N = nombre de patients ; IC = intervalle de confiance ; RCyM = réponse cytogénétique majeure ; RCyC = réponse cytogénétique complète ; RMM = réponse moléculaire majeure ; RM<sup>4</sup> = réduction du rapport BCR-ABL/ABL  $\geq 4$  log par rapport aux valeurs de référence standard ; RM<sup>4,5</sup> = réduction du rapport BCR-ABL/ABL  $\geq 4,5$  log par rapport aux valeurs de référence standard.

Définition de la RCyM confirmée cumulée : la réponse est confirmée par 2 évaluations consécutives espacées d'au moins 28 jours. Pour être considéré comme un répondeur, le patient doit avoir maintenu la réponse présente à l'inclusion pendant au moins 52 semaines ou s'être amélioré par rapport à la réponse présente à l'inclusion. Les patients ayant une réponse cytogénétique partielle (RCyP) à l'inclusion doivent atteindre une RCyC sous traitement pour être considérés comme répondeurs cytogénétiques. Les patients ayant au moins une RMM et une réponse moléculaire plus profonde que la réponse présente à l'inclusion sont considérés comme des RCyC confirmés.

Définition de la réponse cytogénétique cumulée : la réponse cytogénétique majeure comprenait les réponses cytogénétiques complètes [0 % de métaphases Ph+ dans moelle osseuse ou < 1 % de cellules positives par hybridation *in situ* fluorescente (FISH)] ou partielles (Ph+ de 1 % à 35 %). Les réponses cytogénétiques étaient basées sur le pourcentage de métaphases Ph+ parmi  $\geq 20$  cellules en métaphase dans chaque échantillon de moelle osseuse. Une analyse FISH ( $\geq 200$  cellules) pouvait être utilisée pour évaluer la RCyC si  $\geq 20$  métaphases n'étaient pas évaluables. Les patients sans évaluation valide de la moelle osseuse ou de FISH et présentant au moins une RMM étaient comptés comme RCyC.

Définition de la réponse moléculaire cumulée : RMM, RM<sup>4</sup> et RM<sup>4,5</sup> ont été définies comme étant respectivement un rapport BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  %,  $\leq 0,01$  % et  $\leq 0,0032$  selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  et  $\geq 4,5$  log par rapport aux valeurs de référence standard)) avec un minimum de 10 000, 10 000 et 32 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

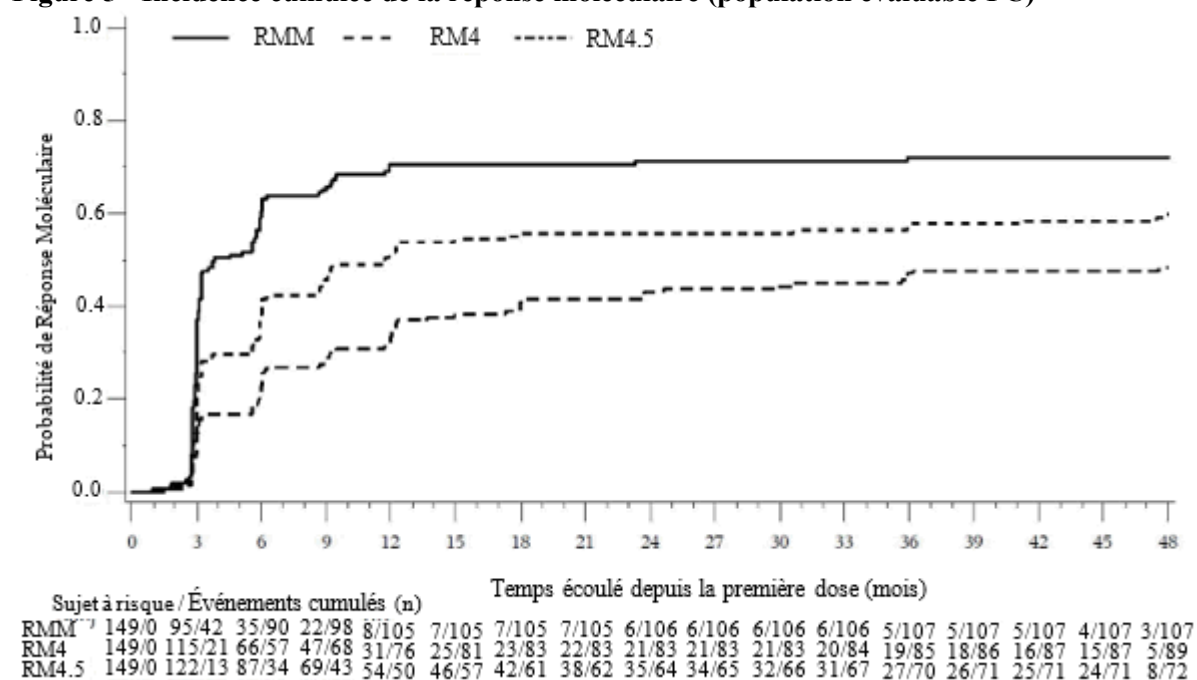
<sup>a</sup> Inclut les patients (N) avec une évaluation à l'inclusion valide. Durée minimale de suivi (temps écoulé entre la première dose administrée au patient et la date de prise en compte des données) de 36 mois.

<sup>b</sup> Comprend les patients (N) qui ont obtenu ou maintenu une réponse.



L'incidence cumulée de RMM, RM<sup>4</sup> et RM<sup>4.5</sup> ajustée pour le risque concurrent d'arrêt du traitement sans l'événement est présentée dans la Figure 5.

**Figure 5 - Incidence cumulée de la réponse moléculaire (population évaluable PC)**



Les réponses moléculaires obtenues par ligne de traitement sont présentées dans le Tableau 13.

**Tableau 13 - Réponses moléculaires obtenues**

	LMC Ph+ PC traitée précédemment par 1 ITK	LMC Ph+ PC traitée précédemment par 2 ITK	LMC Ph+ PC traitée précédemment par 3 ITK antérieurs	Cohorte totale LMC Ph+ PC
<b>Patients sans RMM à l'inclusion<sup>a</sup></b>	N = 25	N = 28	N = 26	N = 79
<b>RMM, % (IC à 95 %)</b>	76,0 (54,9 ; 90,6)	64,3 (44,1 ; 81,4)	38,5 (20,2 ; 59,4)	59,5 (47,9 ; 70,4)
<b>Patients sans RM<sup>4</sup> à l'inclusion<sup>a</sup></b>	N = 37	N = 38	N = 37	N = 112
<b>RM<sup>4</sup>, % (IC à 95 %)</b>	70,3 (53,0 ; 84,1)	55,3 (38,3 ; 71,4)	32,4 (18,0 ; 49,8)	52,7 (43,0 ; 62,2)
<b>Patients sans RM<sup>4.5</sup>, à l'inclusion<sup>a</sup></b>	N = 42	N = 46	N = 43	N = 131
<b>RM<sup>4.5</sup>, % (IC à 95 %)</b>	54,8 (38,7 ; 70,2)	43,5 (28,9 ; 58,9)	30,2 (17,2 ; 46,1)	42,7 (34,1 ; 51,7)
<b>Patients avec RMM à l'inclusion<sup>a</sup></b>	N = 21	N = 27	N = 22	N = 70
<b>RM plus profonde, % (IC à 95 %)</b>	85,7 (63,7 ; 97,0)	66,7 (46,0 ; 83,5)	63,6 (40,7 ; 82,8)	71,4 (59,4 ; 81,6)

Données au : 23 nov2020.

Abréviations : Ph+ = chromosome de Philadelphie positif ; PC = phase chronique ; LMC = leucémie myélogène chronique ; N = nombre de patients ; IC = intervalle de confiance ; RMM = réponse moléculaire majeure ; RM = réponse moléculaire ; RM<sup>4</sup> = réduction du rapport BCR-ABL/ABL  $\geq 4$  log par rapport aux valeurs de référence standard ; RM<sup>4,5</sup> = réduction du rapport BCR-ABL/ABL  $\geq 4,5$  log par rapport aux valeurs de référence standard.

<sup>a</sup> Inclut les patients (N) avec une évaluation à l'inclusion valide. Pour être considérés comme répondeurs, les patients doivent avoir obtenu une réponse améliorée par rapport à la réponse présente à l'inclusion. Les RMM, RM<sup>4</sup> et RM<sup>4,5</sup> ont été définis comme étant respectivement un rapport BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  %,  $\leq 0,01$  % et  $\leq 0,0032$  % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  et  $\geq 4,5$  log par rapport aux valeurs de référence standard) avec un minimum de 10 000, 10 000 et 32 000 transcrits ABL évalués par le laboratoire central.

Chez les patients PC, il n'y a pas eu de progression en cours de traitement vers une LMC PA ou CB.

#### *Patients atteints de LMC en PA*

Chez les patients atteints de LMC Ph+ PA, la durée médiane du traitement était de 22,1 mois (intervalle : de 1,6 à 50,1 mois), le taux de RHC confirmée cumulé sur 1 an (52 semaines) était de 75,0 % (IC à 95 % : 19,4 à 99,4), tout comme le taux cumulé de RCyC, les 3 patients ont maintenu leur RCyC sous traitement.

#### *Réponse en fonction des mutations BCR-ABL présentes à l'inclusion*

Dix patients de la cohorte PC présentaient des mutations à l'inclusion (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 chacune], Y253F et G250E [n = 2 chacune]). Un patient de la cohorte PC présentait une mutation F359I identifiée au jour 8 de l'étude. Un patient de la cohorte PA présentait 2 mutations (F311L et L387F) à l'inclusion. Dans la cohorte PC, parmi les patients présentant des mutations, des réponses moléculaires ont été observées chez 4/11 (36,4 %) patients, 1 patient présentant une mutation E255V a atteint une RMM et 3 patients présentant respectivement F359I, Y253F et A365V ont obtenu une RMM<sup>4,5</sup>. Le patient présentant des mutations dans la cohorte PA n'a pas obtenu de réponse.

#### Population pédiatrique

L'efficacité de Bosulif chez les patients pédiatriques a été évaluée dans l'essai BCHILD « Étude de phase I/II du bosutinib chez des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou résistante/intolérante ».

L'essai BCHILD est une étude de phase I/II, multicentrique, en ouvert, à bras unique et internationale menée pour déterminer la dose recommandée de bosutinib à administrer par voie orale une fois par jour chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à < 18 ans) atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (LMC-ND) ou de LMC Ph+ ayant reçu au moins un traitement antérieur par ITK (LMC R/I), afin de réaliser une estimation préliminaire de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité et d'évaluer la pharmacocinétique du bosutinib dans cette population de patients.

#### *Patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée*

L'efficacité de Bosulif chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée (PC1L) a été évaluée dans le cadre de l'essai BCHILD. Dans le volet d'extension de dose de phase II, 30 patients atteints de LMC-ND ont reçu du bosutinib à la dose de 300 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour. La durée médiane du suivi de la survie globale dans la cohorte totale (N = 30) était de 21,91 (intervalle de 1,08 à 45,11) mois chez les patients atteints de LMC-ND et la durée médiane du traitement était de 13,68 (intervalle 0,20 à 43,70). Un résumé des réponses moléculaires et cytogénétiques cumulées à tout moment chez les patients atteints de LMC-ND est présenté dans le tableau 15. Parmi les répondeurs, un patient a perdu la RCyC et la RCyM.

Parmi les patients ND évaluable (copies ABL  $\geq 10$  000), 81,08 % (IC à 95 % : 64,2 ; 97,7) ont présenté un rapport BCR-ABL/ABL  $\leq 10$  % à 3 mois, et 62,5 % (IC à 95 % : 38,8 ; 86,2) ont présenté un rapport BCR-ABL/ABL  $\leq 1$  % à 6 mois.

Il n'y a eu aucun décès dans la cohorte ND et aucune progression vers une PA ou CB.

*Patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en PC résistante ou intolérante à l'imatinib*

L'efficacité de Bosulif chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ résistante ou intolérante a été évaluée dans le cadre de l'essai BCHILD.

Dans le volet d'augmentation de la dose de phase I, 28 patients atteints de LMC R/I ont reçu du bosutinib à des doses allant de 300 à 400 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour. Six patients ont été inclus dans le volet de phase II. (400 mg/m<sup>2</sup>).

**Tableau 14 – Caractéristiques démographiques des patients atteints de LMC**

	<b>Phase 1 (300 mg/m<sup>2</sup>) (N=6)</b>	<b>Phase 1 (350 mg/m<sup>2</sup>) (N=11)</b>	<b>Phase 1 (400 mg/m<sup>2</sup>) (N=11)</b>	<b>Phase 2 CP1L (300 mg/m<sup>2</sup>) (N=30)</b>	<b>Phase 2 RI (400 mg/m<sup>2</sup>) (N=6)</b>
<b>Âge (ans), n(%)</b>					
>=1-<6	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
>=6-<12	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
>=12-<18	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Médiane (intervalle)	8,50 (1, 17)	11,00 (4, 17)	15,00 (6, 17)	12,50 (5,17)	14,50 (11, 16)
<b>Sexe, n (%)</b>					
Homme	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Femme	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
<b>Origine raciale, n (%)</b>					
Caucasiens	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Noirs ou afro- américains	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Asiatiques	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Amérindiens ou autochtones de l'Alaska	0	0	0	0	0
Natifs d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	0	0	0	2 (6,7)	0
Origine inconnue	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
<b>Origine ethnique, n (%)</b>					
Hispanique ou latino	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Non hispanique ou latino	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Inconnue	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

La durée médiane du suivi de la survie globale dans l'ensemble du volet de phase I (N = 28) était de 29,27 mois (min, max : 15,21 ; 85,88) et de 9,66 (min, max : 2,00 ; 15,54) dans le volet de phase II (N = 6). La durée médiane du traitement dans le volet de phase I était de 17,26 mois (intervalle 0,30 à 60,85) et de 9,64 mois (intervalle 1,97 ; 15,54) dans le volet de phase II.

Un résumé des réponses moléculaires et cytogénétiques cumulées à tout moment chez les patients atteints de LMC est présenté dans le tableau 15. Dans la phase I, parmi les répondeurs, trois patients ont perdu la RCyC et 2 patients ont perdu la RCyM. Dans le volet de phase I, la probabilité de maintenir la MMR à 18 mois était de 92,3 % (IC à 95 % : intervalle 56,6, 98,8).

Aucune progression vers une PA ou CB n'a été observée.

**Tableau 15 - Résultats d'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ résistante ou intolérante**

	<b>Total pour la phase 1 (R/I) (N = 28)</b>	<b>Phase 2 CP1L (300 mg/m<sup>2</sup>) (N = 30)</b>	<b>Phase 2 RI (400 mg/m<sup>2</sup>) (N=6)</b>
RCyM cumulée, n% (IC à 95 %)	24 (85,7) (67,3 ; 96,0)	26 (86,7) (69,3 ; 96,2)	6 (100,0) (54,1 ; 100,0)
RCyC cumulée, n% (IC à 95 %)	23 (82,1) (63,1 ; 93,9)	25(83,3) (65,3 ; 94,4)	6 (100,0) (54,1 ; 100,0)
Patients sans RCyM à l'inclusion, N	4	N/A	1
RCyM, n% (IC à 95 %)	3 (75,0) (19,4 ; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5 ; 100,0)
Patients sans RCyC à l'inclusion, N	9	N/A	2
RCyC n% (IC à 95 %)	7 (77,8) (40,0 ; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8 ; 100,0)
RMM cumulée, n% (IC à 95 %)	16 (57,1) (37,2 ; 75,5)	13 (43,3) (25,5 ; 62,6)	4 (66,7) (22,3 ; 95,7)
RM <sup>4</sup> cumulée, n% (IC à 95 %)	6 (21,4) (8,3 ; 41,0)	5 (16,7) (5,6 ; 34,7)	1 (16,7) (0,4 ; 64,1)
RM <sup>4,5</sup> cumulée, n% (IC à 95 %)	5 (17,9) (6,1 ; 36,9)	0 (0,0) (0,0 ; 11,6)	0 (0,0) (0,0 ; 45,9)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; N= nombre de patients ; n = nombre d'événements ; PC = phase chronique ; Ph+ = chromosome Philadelphie positif ; R/I = résistante ou intolérante ; RCyC = réponse cytogénétique complète ; RCyM = réponse cytogénétique majeure ; RM = réponse moléculaire ; RMM = réponse moléculaire majeure.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du bosutinib a été évaluée après administration par voie orale au moment du repas chez des patients adultes atteints de LMC et elle est exprimée en moyenne géométrique (CV en %), sauf indication contraire.

### 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. Le bosutinib présente des augmentations proportionnelles à la dose de l'ASC dans l'intervalle de doses de 100 à 600 mg. Les paramètres PK du bosutinib chez l'adulte proviennent d'une analyse PK de population sur des données regroupées provenant de plusieurs études. La  $C_{max}$  à l'état d'équilibre du bosutinib était de 127 ng/ml (31 %), la  $C_{min}$  était de 68 ng/ml (39 %) et l'ASC était de 2 370 ng•h/ml (34 %) après plusieurs administrations orales de Bosulif 400 mg ; la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre du bosutinib était de 171 ng/ml (38 %), la  $C_{min}$  était de 91 ng/ml (42 %) et l'ASC était de 3 150 ng•h/ml (38 %) après plusieurs administrations orales de Bosulif 500 mg.

Aucune différence clinique significative en termes de pharmacocinétique du bosutinib n'a été observée après l'administration de bosutinib sous forme de comprimés ou de gélules intactes à la même dose, après un repas. La PK du bosutinib obtenue avec le mélange du contenu des gélules de bosutinib avec de la compote de pommes ou du yaourt était comparable à celle obtenue avec les gélules intactes administrées après un repas chez des participants adultes sains.

La solubilité de bosutinib est dépendante du pH et l'absorption est réduite lorsque le pH gastrique augmente (voir rubrique 4.5).

### *Effet des aliments*

La  $C_{max}$  du bosutinib a augmenté de 1,8 fois et l'ASC a augmenté de 1,7 fois lorsque les comprimés de bosutinib ont été administrés avec un repas riche en graisse à des sujets sains par rapport à une administration à jeun. Dans une autre étude, l'administration de gélules de bosutinib après un repas entraînait des expositions environ 1,5 à 1,6 fois supérieures à celles obtenues avec l'administration à jeun.

### 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  $\leq 5$  % 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),  $30 < Cl_{Cr} < 50$  ml/min (atteinte modérée) ou  $50 < Cl_{Cr} < 80$  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).

#### *Patients pédiatriques*

La pharmacocinétique du bosutinib chez 41 patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués ou résistants/intolérants âgés de 1 à  $< 18$  ans a été évaluée aux doses comprises entre 300 mg/m<sup>2</sup> et 400 mg/m<sup>2</sup>, administrées par voie orale une fois par jour au moment du repas. Chez les patients pédiatriques, le  $T_{max}$  médian est survenu environ 3 heures après l'administration (intervalle de 1 à 8 heures après l'administration). L'augmentation des expositions a été proportionnelle à la dose, entre

100 et 600 mg. La moyenne géométrique de l'ASC<sub>tau</sub> dans les cohortes de 300 mg/m<sup>2</sup> à 400 mg/m<sup>2</sup> se situait dans l'intervalle (+/- 20 %) de la moyenne géométrique de l'ASC<sub>tau</sub> pour la dose adulte dans les indications respectives de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée et résistante ou intolérante. Cependant les patients pédiatriques présentaient une C<sub>max</sub> et une clairance supérieures ainsi qu'une C<sub>min</sub> inférieure par rapport aux patients adultes.

### 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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  $\geq 30$  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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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  $C_{\text{max}}$  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)

##### *Bosulif gélules*

Mannitol (E421)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Poloxamère 188  
Povidone (E1201)  
Stéarate de magnésium (E470b)

##### *Enveloppe de la gélule Bosulif*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

##### *Encre d'impression de la gélule*

Gomme laque (E904)  
Propylène glycol (E1520)  
Solution d'ammoniaque concentrée (E527)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Hydroxyde de potassium (E525)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

#### Comprimés pelliculés

4 ans.

#### Gélules

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

#### Comprimés pelliculés

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### Gélules

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés pelliculés

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.

Gélules

Flacon en polyéthylène à haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène (PP) et scellage par induction thermique (SIT).

#### Bosulif 50 mg gélules

Boîtes d'un flacon contenant 30 gélules.

#### Bosulif 100 mg gélules

Boîtes d'un flacon contenant 150 gélules.

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

### Bosulif 50 mg gélules

EU/1/13/818/008

### Bosulif 100 mg gélules

EU/1/13/818/009

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

Date de première autorisation : 27 mars 2013

Date du dernier renouvellement : 31 mars 2022

## **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 <https://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**

## **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  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
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.

**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.

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

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

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/13/818/006	(28 comprimés pelliculés)
EU/1/13/818/007	(30 comprimés pelliculés)

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Bosulif 400 mg

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

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

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**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  
THERMOSOUDES**

**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**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bosulif 50 mg gélules  
bosutinib

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

Chaque gélule contient 50 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules.

**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**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Éliminer 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/1/13/818/008

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bosulif 50 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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bosulif 50 mg gélules  
bosutinib

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

Chaque gélule contient 50 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules.

**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**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

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

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/13/818/008

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Bosulif 50 mg

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bosulif 100 mg gélules  
bosutinib

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

150 gélules.

**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**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Éliminer 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/1/13/818/009

**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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bosulif 100 mg gélules  
bosutinib

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

150 gélules.

**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**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

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

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/13/818/009

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Bosulif 100 mg

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--



## **B. NOTICE**

## **Notice : information de l'utilisateur**

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

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

- 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. Bosulif est utilisé dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'un type de leucémie appelée leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique (PC), nouvellement diagnostiquée ou pour lesquels les traitements précédents destinés à traiter la LMC n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés. Il est également utilisé dans le traitement de patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase accélérée (PA) et en phase blastique (PB) pour lesquels les traitements précédents destinés à traiter la LMC n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés.

Chez les patients atteints de LMC Ph+, une modification dans l'ADN (matériel génétique) déclenche un signal indiquant à l'organisme de produire un trop grand nombre de globules blancs d'un certain type, appelés granulocytes. Bosulif bloque ce signal et arrête donc la production de ces cellules.

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 des signes et symptômes de problèmes hépatiques (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») car Bosulif peut affecter votre fonction hépatique. 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 signes et symptômes de problèmes gastriques ou intestinaux (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Votre médecin peut vous donner un antidiarrhéique ou un antiémétique et/ou des liquides pour réduire les symptômes. Votre médecin peut également suspendre temporairement, réduire la dose ou arrêter le traitement par Bosulif (voir rubrique 3 « Comment prendre Bosulif »). Vous devez demander à votre médecin si la prise de votre traitement contre les nausées et les vomissements associés avec Bosulif est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie cardiaque.
- **si vous souffrez de problèmes de saignement.** Informez votre médecin en cas d'apparition de signes et symptômes de problèmes sanguins (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») car Bosulif réduit la capacité de votre organisme à arrêter les saignements. Votre médecin réalisera une numération de la formule sanguine complète une fois par semaine pendant le premier mois du traitement et mensuellement par la suite. Votre médecin peut également suspendre temporairement, réduire la dose ou arrêter le traitement par Bosulif (voir rubrique 3 « Comment prendre Bosulif »).
- **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 car Bosulif réduit la capacité de votre organisme à lutter contre les infections.
- **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). Votre médecin surveillera votre rétention liquidienne et prendra en charge vos symptômes.
- **si vous souffrez de problèmes cardiaques.** Informez votre médecin si vous souffrez d'un problème cardiaque, tel qu'une insuffisance cardiaque et une irrigation insuffisante du cœur susceptibles de provoquer une crise cardiaque. Consultez immédiatement un médecin en cas d'essoufflement, de prise de poids, de douleur dans la poitrine ou de gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.
- **si vous présentez un rythme cardiaque anormal.** Informez votre médecin si vous souffrez d'arythmies ou si vous présentez 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 (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »). Votre médecin réalisera un électrocardiogramme (ECG) avant l'instauration du traitement. Votre médecin effectuera une analyse sanguine avant et pendant le traitement et si vous présentez des taux bas de potassium ou de magnésium votre médecin vous fournira un traitement pour restaurer vos taux sanguins.

- **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. Votre médecin évaluera le fonctionnement de vos reins avant le traitement et surveillera étroitement la fonction de vos reins au cours du traitement par bosutinib.
- **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. Votre médecin effectuera un test pour détecter cette infection avant l'instauration du traitement. Si vous avez cette infection, votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter les signes et les symptômes de l'infection tout au long du traitement et plusieurs mois après la fin 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 avez une douleur abdominale et que vos analyses sanguines montrent des taux élevés de lipase, une enzyme qui aide votre organisme à dégrader les graisses dans le sang, votre médecin pourra alors interrompre votre traitement et effectuer des analyses pour écarter les problèmes de pancréas.
- **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 développez une réaction cutanée sévère pendant le traitement, votre médecin arrêtera définitivement le traitement.
- **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. Votre médecin effectuera une analyse sanguine pour déceler des taux élevés d'acide urique et votre médecin vous fournira un traitement pour réduire ces taux élevés avant l'instauration du traitement.

### **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.

### **Patients d'origine asiatique**

Si vous êtes d'origine asiatique, vous pouvez présenter un risque accru d'effets indésirables avec Bosulif. Votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter l'apparition d'effets indésirables graves, en particulier lors de l'augmentation de la dose.

### **Enfants et adolescents**

Bosulif n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 6 ans. Ce médicament n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 1 an.

### **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, téliclarithromycine, 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, amprénavir, fosamprenavir et darunavir, utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/SIDA.
- bocéprévir et télaprévir, utilisés pour traiter l'hépatite C.
- apripitant, 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, procainamide, 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.

**Agents réducteurs de l'acidité**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doivent être pris avec prudence pendant le traitement avec Bosulif car ils peuvent réduire l'efficacité de Bosulif. Votre médecin peut envisager des antiacides d'action rapide en remplacement des IPP et les heures d'administration de Bosulif et des antiacides doivent être différentes dans la mesure du possible (par ex. prise de Bosulif le matin et des antiacides le soir).

Les médicaments mentionnés ici ne sont peut-être pas les seuls susceptibles d'interagir avec Bosulif. Si vous avez des doutes, demandez à votre médecin si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous ou à votre

enfant.

### **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'allaitiez 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 pelliculé 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**

#### *Adultes*

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 ne pouvez pas tolérer la dose recommandée ou si vous ne répondez correctement pas à Bosulif, votre médecin pourra ajuster la dose.

#### *Enfants et adolescents (6 ans et plus)*

La dose recommandée est de 300 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle une fois par jour pour les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués. La dose recommandée est de 400 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle une fois par jour pour les patients pédiatriques résistants ou intolérants.

Les doses recommandées sont indiquées dans le tableau suivant. Le cas échéant, la dose souhaitée peut être obtenue en associant différents dosages de comprimés pelliculés et/ou de gélules de bosutinib (voir la notice pour les gélules).

## **Dose de bosutinib chez les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués (ND) ou résistants ou intolérants (R/I)**

<b>Surface Corporelle</b>	<b>Dose recommandée, ND</b>	<b>Dose recommandée, R/I</b>
0,55 à < 0,63 m <sup>2</sup>	200 mg	250 mg
0,63 à < 0,75 m <sup>2</sup>	200 mg	300 mg
0,75 à < 0,9 m <sup>2</sup>	250 mg	350 mg
0,9 à < 1,1 m <sup>2</sup>	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m <sup>2</sup>	400 mg*	500 mg*

\* dose d'initiation maximale (correspondant à la dose d'initiation maximale dans l'indication chez l'adulte)

Si vous ne pouvez pas tolérer la dose recommandée ou si vous ne répondez pas correctement à Bosulif, votre médecin pourra ajuster la dose.

Prenez-le ou les comprimé(s) une fois par jour au cours d'un repas. Avalez le ou les comprimé(s) entier(s) avec de l'eau.

Pour les patients incapables d'avaler le comprimé, la formulation d'une gélule est disponible.

### **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.

### **Effets indésirables graves**

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 ») :

**Très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 individu sur 10) :

- diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie), de globules rouges (anémie) et/ou neutrophiles (type de globule blanc) (neutropénie) qui peut provoquer des saignements anormaux, fièvre, ou apparition fréquente de bleus sans avoir de blessure (vous souffrez peut-être de problèmes sanguins ou du système lymphatique) (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »).

- présence de liquide autour des poumons (épanchement pleural).

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 10) :

- faible nombre de globules blancs (leucopénie).
- saignement de l'estomac ou de l'intestin (hémorragie gastro-intestinale) qui peut inclure la présence de sang dans les vomissements, les selles ou les urines, ou selles noires (goudronneuses) (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »).
- douleur thoracique.
- atteinte toxique du foie (hépatotoxicité), fonction hépatique anormale y compris troubles hépatiques (fonction hépatique anormale) qui peuvent être accompagnés de 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 (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »).
- lorsque le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il devrait (insuffisance cardiaque).
- lorsqu'il y a une diminution du flux sanguin vers le cœur (ischémie cardiaque).
- infection des poumons (pneumonie).
- trouble du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme) prédisposant aux évanouissements, aux vertiges et aux palpitations.
- augmentation de la pression artérielle (hypertension).
- taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie).
- insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, atteinte de la fonction des reins (atteinte de la fonction rénale).
- présence de liquide autour du cœur (épanchement péricardique).
- réaction allergique (hypersensibilité médicamenteuse).
- pression sanguine anormalement élevée dans les artères des poumons (hypertension pulmonaire).
- inflammation aiguë du pancréas (pancréatite aiguë).

**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 (lésion du foie).
- réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital (choc anaphylactique).
- accumulation anormale de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire aigu).
- éruption cutanée (éruption d'origine médicamenteuse).
- rash avec peau écaillée, desquamation (rash avec exfoliation).
- inflammation de la membrane recouvrant le cœur (péricardite).
- baisse marquée du nombre de granulocytes (un type de globule blanc, granulocytopenie).
- trouble cutané sévère (érythème polymorphe).
- nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, crampes musculaires, convulsions, troubles urinaires et fatigue associés à des résultats anormaux d'analyses biologiques (taux élevés de potassium, d'acide urique et de phosphore et faibles taux de calcium dans le sang) pouvant entraîner des modifications de la fonction rénale et une insuffisance rénale aiguë (syndrome de lyse tumorale (SLT)).
- insuffisance respiratoire.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- trouble cutané sévère (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) qui peut comprendre 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) dû à une réaction allergique,
- pneumopathie interstitielle (troubles provoquant des cicatrices dans les poumons) : les signes incluent toux, difficulté à respirer, respiration douloureuse.
- réapparition (réactivation) de l'hépatite B si vous avez déjà eu une hépatite B dans le passé (infection hépatique).

Les autres effets indésirables de Bosulif peuvent inclure :



**Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 individu sur 10) :**

- diarrhée, vomissements, douleur d'estomac (douleur abdominale), nausées.
- fièvre, gonflement des mains, des pieds ou du visage (œdème), fatigue, faiblesse.
- infection des voies respiratoires.
- rhinopharyngite.
- modifications des résultats des analyses sanguines indiquant que Bosulif affecte votre foie (augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou votre pancréas (augmentation du taux de lipase), vos reins (augmentation de la créatinine sanguine).
- appétit diminué.
- douleur des articulations (arthralgie), mal de dos.
- maux de tête.
- éruption cutanée, pouvant être accompagnée de démangeaisons et/ou être généralisée (rash).
- toux.
- essoufflement (dyspnée).
- sensation de déséquilibre (sensation vertigineuse).

**Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 10) :**

- inflammation de l'estomac (gastrite).
- douleur.
- grippe, bronchite.
- modifications des résultats des analyses sanguines indiquant que Bosulif affecte votre cœur (augmentation de la créatine phosphokinase sanguine), foie (augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la gamma glutamyltransférase (GGT)) et/ou pancréas (augmentation de l'amylase).
- faible taux de phosphore dans le sang (hypophosphatémie), perte excessive de liquides corporels (déshydratation).
- douleurs musculaires (myalgie).
- altération du goût (dysgueusie).
- bourdonnement dans les oreilles (acouphènes).
- éruption urticarienne (urticaire), acné.
- sensibilité aux rayons UV du soleil et d'autres sources lumineuses (réaction de photosensibilité).
- démangeaisons (prurit)

**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), poloxamères 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) (voir rubrique 2 « Bosulif contient du sodium »).

### **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. Chaque boîte contient 28, 30 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. Chaque boîte contient 28 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. Chaque boîte contient 28 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  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
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 :

#### **België / Belgique / Belgien**

Luxembourg/Luxemburg  
Pfizer NV / SA  
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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.

Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Irlande**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

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 Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ+357 22 817690

**Magyarország**

Pfizer Kft.

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

**Polska**

Pfizer Polska Sp.z o.o.

Tel:+48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja 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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## Notice : information de l'utilisateur

### **BOSULIF 50 mg gélules** **BOSULIF 100 mg gélules** bosutinib

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

- 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 ?
6. 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. Bosulif est utilisé dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'un type de leucémie appelée leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique (PC), nouvellement diagnostiquée ou pour lesquels les traitements précédents destinés à traiter la LMC n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés. Il est également utilisé dans le traitement de patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase accélérée (PA) et en phase blastique (PB) pour lesquels les traitements précédents destinés à traiter la LMC n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés.

Chez les patients atteints de LMC Ph+, une modification dans l'ADN (matériel génétique) déclenche un signal indiquant à l'organisme de produire un trop grand nombre de globules blancs d'un certain type, appelés granulocytes. Bosulif bloque ce signal et arrête donc la production de ces cellules.

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 des signes et symptômes de problèmes hépatiques (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») car Bosulif peut affecter votre fonction hépatique. 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 signes et symptômes de problèmes gastriques ou intestinaux (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Votre médecin peut vous donner un antidiarrhéique ou un antiémétique et/ou des liquides pour réduire les symptômes. Votre médecin peut également suspendre temporairement, réduire la dose ou arrêter le traitement par Bosulif (voir rubrique 3 « Comment prendre Bosulif »). Vous devez demander à votre médecin si la prise de votre traitement contre les nausées et les vomissements associés avec Bosulif est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie cardiaque.
- **si vous souffrez de problèmes de saignement.** Informez votre médecin en cas d'apparition de signes et symptômes de problèmes sanguins (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») car Bosulif réduit la capacité de votre organisme à arrêter les saignements. Votre médecin réalisera une numération de la formule sanguine complète une fois par semaine pendant le premier mois du traitement et mensuellement par la suite. Votre médecin peut également suspendre temporairement, réduire la dose ou arrêter le traitement par Bosulif (voir rubrique 3 « Comment prendre Bosulif »).
- **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 car Bosulif réduit la capacité de votre organisme à lutter contre les infections.
- **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). Votre médecin surveillera votre rétention liquidienne et prendra en charge vos symptômes.
- **si vous souffrez de problèmes cardiaques.** Informez votre médecin si vous souffrez d'un problème cardiaque, tel qu'une insuffisance cardiaque et une irrigation insuffisante du cœur susceptibles de provoquer une crise cardiaque. Consultez immédiatement un médecin en cas d'essoufflement, de prise de poids, de douleur dans la poitrine ou de gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.
- **si vous présentez un rythme cardiaque anormal.** Informez votre médecin si vous souffrez d'arythmies ou si vous présentez 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 (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »). Votre médecin réalisera un électrocardiogramme (ECG) avant l'instauration du traitement. Votre médecin effectuera une analyse sanguine avant et pendant le traitement et si vous présentez des taux bas de potassium ou de magnésium votre médecin vous fournira un traitement pour restaurer vos taux sanguins.
- **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. Votre médecin évaluera le fonctionnement de vos reins avant le traitement et surveillera étroitement la fonction de vos reins au cours du traitement par bosutinib.

- **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. Votre médecin effectuera un test pour détecter cette infection avant l'instauration du traitement. Si vous avez cette infection, votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter les signes et les symptômes de l'infection tout au long du traitement et plusieurs mois après la fin 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 avez une douleur abdominale et que vos analyses sanguines montrent des taux élevés de lipase, une enzyme qui aide votre organisme à dégrader les graisses dans le sang, votre médecin pourra alors interrompre votre traitement et effectuer des analyses pour écarter les problèmes de pancréas.
- **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 développez une réaction cutanée sévère pendant le traitement, votre médecin arrêtera définitivement le traitement.
- **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. Votre médecin effectuera une analyse sanguine pour déceler des taux élevés d'acide urique et votre médecin vous fournira un traitement pour réduire ces taux élevés avant l'instauration du traitement.

### **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.

### **Patients d'origine asiatique**

Si vous êtes d'origine asiatique, vous pouvez présenter un risque accru d'effets indésirables avec Bosulif. Votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter l'apparition d'effets indésirables graves, en particulier lors de l'augmentation de la dose.

### **Enfants et adolescents**

Bosulif n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 6 ans. Ce médicament n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 1 an.

### **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, télicycline, 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, amprénavir, fosamprénavir 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, procainamide, 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.

**Agents réducteurs de l'acidité**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doivent être pris avec prudence pendant le traitement avec Bosulif car ils peuvent réduire l'efficacité de Bosulif. Votre médecin peut envisager des antiacides d'action rapide en remplacement des IPP et les heures d'administration de Bosulif et des antiacides doivent être différentes dans la mesure du possible (par ex. prise de Bosulif le matin et des antiacides le soir).

Les médicaments mentionnés ici ne sont peut-être pas les seuls susceptibles d'interagir avec Bosulif. Si vous avez des doutes, demandez à votre médecin si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous ou à votre enfant.



### **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'allaitiez 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 gélule de 50 ou 100 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**

#### *Adultes*

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 ne pouvez pas tolérer la dose recommandée ou si vous ne répondez correctement pas à Bosulif, votre médecin pourra ajuster la dose.

#### *Enfants et adolescents (6 ans et plus)*

La dose recommandée est de 300 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) une fois par jour pour les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués. La dose recommandée est de 400 mg/m<sup>2</sup> de SC une fois par jour pour les patients pédiatriques résistants ou intolérants.

Les doses recommandées sont indiquées dans le tableau suivant. Le cas échéant, la dose souhaitée peut être obtenue en associant différents dosages de comprimés pelliculés et/ou de gélules de bosutinib (voir la notice pour les comprimés pelliculés).

## **Dose de bosutinib chez les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués (ND) ou résistants ou intolérants (R/I)**

<b>Surface Corporelle</b>	<b>Dose recommandée, ND</b>	<b>Dose recommandée, R/I</b>
0,55 à < 0,63 m <sup>2</sup>	200 mg	250 mg
0,63 à < 0,75 m <sup>2</sup>	200 mg	300 mg
0,75 à < 0,9 m <sup>2</sup>	250 mg	350 mg
0,9 à < 1,1 m <sup>2</sup>	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m <sup>2</sup>	400 mg*	500 mg*

\* dose d'initiation maximale (correspondant à la dose d'initiation maximale dans l'indication chez l'adulte)

Si vous ne pouvez pas tolérer la dose recommandée ou si vous ne répondez correctement pas à Bosulif, votre médecin pourra ajuster la dose.

Prenez-le ou les gélule(s) une fois par jour au cours d'un repas. La gélule doit être avalée entière.

### **Instruction de préparation de la dose pour les patients incapables d'avaler**

Pour les patients incapables d'avaler la/les gélule(s) entière(s), chaque gélule peut être ouverte et son contenu mélangé avec de la compote de pommes ou du yaourt. Le mélange du contenu de la gélule avec de la compote de pommes ou du yaourt ne peut se substituer à un repas, la dose doit être prise au cours d'un repas pour augmenter sa tolérabilité gastro-intestinale.

Sortir la quantité requise de gélules du flacon pour préparer la dose selon les instructions, puis verser la quantité de compote de pommes ou de yaourt à température ambiante dans un récipient propre, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Ouvrir délicatement chaque gélule, ajouter la totalité du contenu de chaque gélule dans la compote de pommes ou le yaourt, puis mélanger la totalité de la dose dans la compote de pommes ou le yaourt. Vous devez immédiatement consommer la totalité du mélange, sans le mâcher. Ne pas conserver le mélange pour une utilisation ultérieure. Ne pas prendre de dose supplémentaire si la dose entière n'est pas avalée. Attendre le lendemain pour reprendre l'administration. Afin de faciliter l'administration, le volume recommandé de compote de pommes ou de yaourt est indiqué dans le tableau ci-après.

### **Dose de gélules de Bosulif en fonction des volumes d'aliments mous**

<b>Dose</b>	<b>Volume de compote de pommes ou de yaourt</b>
200 mg	20 ml (4 cuillères à café)
250 mg	25 ml (5 cuillères à café)
300 mg	30 ml (6 cuillères à café)
350 mg	30 ml (6 cuillères à café)
400 mg	35 ml (7 cuillères à café)
500 mg	45 ml (9 cuillères à café)

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

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de gélules 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 la gélule 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.

### **Effets indésirables graves**

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 ») :

**Très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 individu sur 10) :

- diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie), de globules rouges (anémie) et/ou neutrophiles (type de globule blanc) (neutropénie) qui peut provoquer des saignements anormaux, fièvre, ou apparition fréquente de bleus sans avoir de blessure (vous souffrez peut-être de problèmes sanguins ou du système lymphatique) (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »).
- présence de liquide autour des poumons (épanchement pleural).

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 10) :

- faible nombre de globules blancs (leucopénie).
- saignement de l'estomac ou de l'intestin (hémorragie gastro-intestinale) qui peut inclure la présence de sang dans les vomissures, les selles ou les urines, ou selles noires (goudronneuses) (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »).
- douleur thoracique.
- atteinte toxique du foie (hépatotoxicité), fonction hépatique anormale y compris troubles hépatiques (fonction hépatique anormale) qui peuvent être accompagnés de 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 (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bosulif »).
- lorsque le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il devrait (insuffisance cardiaque).
- lorsqu'il y a une diminution du flux sanguin vers le cœur (ischémie cardiaque).
- infection des poumons (pneumonie).
- trouble du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme) prédisposant aux évanouissements, aux vertiges et aux palpitations.
- augmentation de la pression artérielle (hypertension).
- taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie).
- insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, atteinte de la fonction des reins (atteinte de la fonction rénale).
- présence de liquide autour du cœur (épanchement péricardique).
- réaction allergique (hypersensibilité médicamenteuse).
- pression sanguine anormalement élevée dans les artères des poumons (hypertension pulmonaire).
- inflammation aiguë du pancréas (pancréatite aiguë).

**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 (lésion du foie).
- réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital (choc anaphylactique).
- accumulation anormale de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire aigu).
- éruption cutanée (éruption d'origine médicamenteuse).
- rash avec peau écaillée, desquamation (rash avec exfoliation).
- inflammation de la membrane recouvrant le cœur (péricardite).
- baisse marquée du nombre de granulocytes (un type de globule blanc, granulocytopenie).
- trouble cutané sévère (érythème polymorphe).
- nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, crampes musculaires, convulsions, troubles urinaires et fatigue associés à des résultats anormaux d'analyses biologiques (taux élevés de potassium, d'acide urique et de phosphore et faibles taux de calcium dans le sang) pouvant entraîner des modifications de la fonction rénale et une insuffisance rénale aiguë (syndrome de lyse tumorale (SLT)).
- insuffisance respiratoire.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- trouble cutané sévère (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) qui peut comprendre 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) dû à une réaction allergique,
- pneumopathie interstitielle (troubles provoquant des cicatrices dans les poumons) : les signes incluent toux, difficulté à respirer, respiration douloureuse.
- réapparition (réactivation) de l'hépatite B si vous avez déjà eu une hépatite B dans le passé (infection hépatique).

Les autres effets indésirables de Bosulif peuvent inclure :

**Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 individu sur 10) :**

- diarrhée, vomissements, douleur d'estomac (douleur abdominale), nausées.
- fièvre, gonflement des mains, des pieds ou du visage (œdème), fatigue, faiblesse.
- infection des voies respiratoires.
- rhinopharyngite.
- modifications des résultats des analyses sanguines indiquant que Bosulif affecte votre foie (augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou votre pancréas (augmentation du taux de lipase), vos reins (augmentation de la créatinine sanguine).
- appétit diminué.
- douleur des articulations (arthralgie), mal de dos.
- maux de tête.
- éruption cutanée, pouvant être accompagnée de démangeaisons et/ou être généralisée (rash).
- toux.
- essoufflement (dyspnée).
- sensation de déséquilibre (sensation vertigineuse).

**Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 individu sur 10) :**

- inflammation de l'estomac (gastrite).
- douleur.
- grippe, bronchite.
- modifications des résultats des analyses sanguines indiquant que Bosulif affecte votre cœur (augmentation de la créatine phosphokinase sanguine), foie (augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la gamma glutamyltransférase (GGT)) et/ou pancréas (augmentation de l'amylase).
- faible taux de phosphore dans le sang (hypophosphatémie), perte excessive de liquides corporels (déshydratation).
- douleurs musculaires (myalgie).
- altération du goût (dysgueusie).

- bourdonnement dans les oreilles (acouphènes).
- éruption urticarienne (urticaire), acné.
- sensibilité aux rayons UV du soleil et d'autres sources lumineuses (réaction de photosensibilité).
- démangeaisons (prurit)

### **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 le flacon et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. 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 gélules de Bosulif sont disponibles en différents dosages. Bosulif 50 mg : chaque gélule contient 50 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate). Bosulif 100 mg : chaque gélule contient 100 mg de bosutinib (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), poloxamères 188, povidone (E1201) et stéarate de magnésium (E470b). L'enveloppe des gélules contient de la gélatine, du dioxyde de titane (E171), de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer rouge (E172). L'encre d'impression contient de la gomme laque (E904), du propylène glycol (E1520), de la solution d'ammoniaque forte, concentrée (E527), de l'oxyde de fer noir (E172), de l'hydroxyde de potassium (E525) (voir rubrique 2 « Bosulif contient du sodium »).

### **Comment se présente Bosulif et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules de Bosulif 50 mg sont constituées d'un corps blanc/coiffe orange portant les inscriptions en encre noire « BOS 50 » sur le corps et « Pfizer » sur la coiffe. Les gélules de Bosulif 50 mg sont disponibles en flacons contenant 30 gélules.

Les gélules de Bosulif 100 mg sont constituées d'un corps blanc/coiffe rouge brunâtre portant les inscriptions en encre noire « BOS 100 » sur le corps et « Pfizer » sur la coiffe. Les gélules de Bosulif 100 mg sont disponibles en flacons contenant 150 gélules.

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  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
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 :

**België / Belgique / Belgien**

Luxembourg/Luxemburg  
Pfizer NV / SA  
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  
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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Irlande Unlimited Company**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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