

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βοσουτινίμπης (bosutinib) (ως μονοϋδρική).

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg βοσουτινίμπης (bosutinib) (ως μονοϋδρική).

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοσουτινίμπης (bosutinib) (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, ωοειδές (πλάτος: 5,6 mm, μήκος: 10,7 mm), αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη πλευρά.

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, ωοειδές (πλάτος: 8,8 mm, μήκος: 16,9 mm), αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και «400» στην άλλη πλευρά.

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ερυθρό, ωοειδές (πλάτος: 9,5 mm, μήκος: 18,3 mm), αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και «500» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bosulif ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- νεοδιαγνωσθείσα θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (Ph+ ΧΜΛ) σε χρόνια φάση (Chronic Phase - CP).
- CP, επιταχυνόμενη φάση (Accelerated Phase - AP) και βλαστική φάση (Blastic Phase - BP) της Ph+ ΧΜΛ, οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με έναν ή περισσότερους αναστολέα(εις) της τυροσινικής κινάσης [Tyrosine Kinase Inhibitor(s) - TKI(s)] και για τους οποίους η ματινίμπη, η νιλοτινίμπη και η δασατινίμπη δεν θεωρούνται κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ.

Δοσολογία

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg βοσουτινίμπης μία φορά ημερησίως.

Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση, επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική φάση με αντίσταση ή μη ανοχή στην προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg βοσουτινίμπης μία φορά ημερησίως.

Σε κλινικές δοκιμές και για τις δύο ενδείξεις, η θεραπεία με βοσουτινίμπη συνεχίστηκε μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μη ανοχή στη θεραπεία.

Προσαρμογές της δόσης

Στην κλινική μελέτη Φάσης 1/2 σε ασθενείς με ΧΜΛ οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί στην προηγούμενη θεραπεία, επιτράπηκαν κλιμακώσεις της δόσης από 500 mg έως 600 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (complete haematological response - CHR) μέχρι την Εβδομάδα 8 ή πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (complete cytogenetic response - CCyR) μέχρι την Εβδομάδα 12 και δεν είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου που ενδέχεται να σχετίζονται με το υπό έρευνα προϊόν. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμπη 400 mg, επιτράπηκαν κλιμακώσεις της δόσης σε προσαυξήσεις των 100 mg έως μέγιστη δόση των 600 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό, εάν ο ασθενής δεν παρουσίασε μετάγραφα στην περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson (BCR-ABL) $\leq 10\%$ κατά τον Μήνα 3, δεν είχε ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 κατά τον χρόνο της κλιμακώσης και όλες οι μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 2 είχαν υποχωρήσει σε τουλάχιστον Βαθμού 1. Στην κλινική μελέτη Φάσης 4 σε ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με 1 ή περισσότερους TKIs, επιτράπηκαν κλιμακώσεις της δόσης από 500 mg στα 600 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό στους ασθενείς με μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή με ενδείξεις προόδου της νόσου απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή 4 ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 2.

Στη μελέτη Φάσης 1/2 σε ασθενείς με ΧΜΛ οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί στην προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με δόση ≤ 500 mg, 93 (93/558, 16,7%) ασθενείς έλαβαν κλιμακώσεις δόσης στα 600 mg ημερησίως.

Στη μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με βοσουτινίμπη στα 400 mg, συνολικά 58 ασθενείς (21,6%) έλαβαν κλιμακώσεις δόσης στα 500 mg ημερησίως. Επιπλέον, το 10,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμπη έλαβαν περαιτέρω κλιμακώσεις δόσης στα 600 mg ημερησίως.

Στη μελέτη Φάσης 4 σε ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με 1 ή περισσότερους TKIs οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με βοσουτινίμπη στα 500 mg ημερησίως, 1 ασθενής (0,6%) είχε κλιμάκωση δόσης έως τα 600 mg ημερησίως.

Δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg/ημέρα δεν έχουν μελετηθεί και, ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να χορηγούνται.

Προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αν εμφανιστεί κλινικά σημαντική, μέτρια ή σοβαρή μη αιματολογική τοξικότητα, η βοσουτινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να επαναχορηγείται σε δόση μειωμένη κατά 100 mg λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως εφόσον υποχωρήσει η τοξικότητα. Εάν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκ νέου κλιμάκωσης στη δόση, πριν από τη μείωση της δόσης, λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Δόσεις μικρότερες από 300 mg/ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς, ωστόσο η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες: Αν η αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών είναι > 5 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ULN) του εργαστηρίου, η βοσουτινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι την επαναφορά των τιμών σε $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ και στη συνέχεια να επαναχορηγείται σε δόσεις των 400 mg μία φορά ημερησίως. Εάν απαιτηθούν περισσότερες από 4 εβδομάδες για την ανάρρωση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της βοσουτινίμης. Εάν σημειωθεί αύξηση των τρανσαμινασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ ταυτόχρονα με αύξηση της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ και της αλκαλικής φωσφατάσης $< 2 \times \text{ULN}$, η βοσουτινίμη πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάρροια: Σε περίπτωση διάρροιας Βαθμού 3-4 κατά τα NCI Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), η βοσουτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να επαναχορηγείται σε δόσεις των 400 mg μία φορά ημερησίως μέχρι επαναφοράς σε βαθμό ≤ 1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνιστάται μείωση της δόσης λόγω σοβαρής ή επίμονης ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1 – Προσαρμογές της δόσης λόγω ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας

ANC ^a < $1,0 \times 10^9/\text{L}$ ή/και Αιμοπετάλια < $50 \times 10^9/\text{L}$	Διακόψτε τη βοσουτινίμη μέχρι την επάνοδο των ANC σε $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ και των αιμοπεταλίων σε $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$. Επαναχορηγίστε τη θεραπεία με βοσουτινίμη στην ίδια δόση εάν η επαναφορά γίνει εντός 2 εβδομάδων. Αν οι τιμές των εξετάσεων αίματος παραμείνουν σε χαμηλά επίπεδα για > 2 εβδομάδες, κατά την επαναφορά μειώστε τη δόση κατά 100 mg και επαναχορηγίστε τη θεραπεία. Αν επανεμφανιστεί κυτταροπενία, μειώστε τη δόση κατά ακόμη 100 mg κατά την επαναφορά και επαναχορηγίστε τη θεραπεία. Δόσεις μικρότερες από 300 mg/ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.
---	---

^a ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτούνται ειδικές δοσολογικές συστάσεις για τους ηλικιωμένους. Καθώς υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες στους ηλικιωμένους, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού $> 1,5 \times \text{ULN}$ αποκλείστηκαν από τις μελέτες της ΧΜΛ. Παρατηρήθηκε αυξανόμενη έκθεση (περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC]), σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια των μελετών.

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [creatinine clearance - CL_{Cr}] από 30 έως 50 mL/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg βοσουτινίμπης ημερησίως μαζί με φαγητό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ mL/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg βοσουτινίμπης ημερησίως μαζί με φαγητό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κλιμάκωση της δόσης στα 400 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή στα 300 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να εξεταστεί εάν δεν παρουσιάσουν σοβαρές ή εμμένουσες ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας βαρύτητας και εάν δεν επιτύχουν επαρκή αιματολογική, κυτταρογενετική ή μοριακή ανταπόκριση.

Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια, επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή μη ανεκτικότητα στην προηγούμενη θεραπεία

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} από 30 έως 50 mL/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg βοσουτινίμπης ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ mL/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg βοσουτινίμπης ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κλιμάκωση της δόσης στα 500 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή στα 400 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να εξεταστεί σε εκείνους που δεν παρουσίασαν σοβαρές ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας βαρύτητας και εάν δεν επιτύχουν επαρκή αιματολογική, κυτταρογενετική ή μοριακή ανταπόκριση.

Καρδιακές διαταραχές

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιακή νόσο (π.χ., πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασταθή στηθάγχη) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές καρδιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσφατες ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές

Οι ασθενείς με πρόσφατες ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ., σοβαρό έμετο και/ή διάρροια) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με πρόσφατες ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βοσουτινίμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Bosulif πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως με φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν παραληφθεί μία δόση για περισσότερες από 12 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει μία επιπρόσθετη δόση. Ο ασθενής πρέπει να λάβει τη συνήθη συνταγογραφηθείσα δόση την επόμενη ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας

Η θεραπεία με βοσουτινίμη σχετίζεται με αύξηση των τρανσαμινασών ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [alanine aminotransferase – ALT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [aspartate aminotransferase – AST]).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών σημειώθηκαν, κατά γενικό κανόνα, στα πρώτα στάδια της θεραπείας (μεταξύ των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν αυξήσεις των τρανσαμινασών οποιουδήποτε βαθμού, σε > 80% εμφανίστηκε το πρώτο τους συμβάν εντός των πρώτων 3 μηνών). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βοσουτινίμη πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και ανά μήνα κατά τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξήσεις των τρανσαμινασών πρέπει να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης (δίνοντας προσοχή στη μείωση της δόσης μετά την επαναφορά σε Βαθμό 1 ή στις τιμές αναφοράς), και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης. Αυξήσεις των τρανσαμινασών, ειδικά στην περίπτωση ταυτόχρονων αυξήσεων στη χολερυθρίνη, μπορεί να αποτελούν μία πρόιμη ένδειξη ηπατικής βλάβης, προκαλούμενης από το φάρμακο και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Διάρροια και έμετος

Η θεραπεία με βοσουτινίμη σχετίζεται με διάρροια και έμετο. Συνεπώς, οι ασθενείς με πρόσφατη ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντική γαστρεντερική διαταραχή θα πρέπει να χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή και μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου καθώς αντιστοιχεί ασθενείς είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με διάρροια και έμετο πρέπει να αντιμετωπίζονται με την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένου ενός αντιδιαρροϊκού ή αντιεμετικού φαρμακευτικού προϊόντος και/ή της χορήγησης υγρών. Επιπρόσθετα, η διάρροια και ο έμετος μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν και με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης, μείωση της δόσης και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Ο αντιεμετικός παράγοντας, δομπεριδόνη, έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την παράταση του διαστήματος QT (QTc) και να επάγει αρρυθμίες «κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου»· επομένως, η συγχορήγηση με δομπεριδόνη θα πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι αποτελεσματικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι επιβεβλημένη η εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση παράτασης του διαστήματος QTc.

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με βοσουτινίμη σχετίζεται με μυελοκαταστολή που ορίζεται ως αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος εβδομαδιαίως κατά τον πρώτο μήνα και κατόπιν ανά μήνα ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η μυελοκαταστολή θα πρέπει/μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης, μείωση της δόσης και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Κατακράτηση υγρών

Η θεραπεία με βοσουτινίμη ενδέχεται να σχετίζεται με κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένης της περικαρδιακής συλλογής, της υπεζωκοτικής συλλογής, του πνευμονικού οιδήματος και/ή περιφερικού οιδήματος. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται με την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Επιπρόσθετα, η κατακράτηση υγρών μπορεί να αντιμετωπιστεί και με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης, μείωση της δόσης και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λιπάση ορού

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της λιπάσης ορού. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που οι αυξήσεις της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά

συμπτώματα, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της βοσουτινίμπης και να λαμβάνονται τα κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Λοιμώξεις

Η βοσουτινίμπη μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις.

Κίνδυνος προαρρυθμίας

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc βάσει αυτοματοποιημένης μηχανικής μέτρησης χωρίς συνυπάρχουσα αρρυθμία. Η βοσουτινίμπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QTc, με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιακή νόσο συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης ή της κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας ή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ., αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QTc [βλ. παράγραφος 4.5]). Η παρουσία υποκαλιαιμίας και υπομαγνησραιμίας είναι πιθανό να επιτείνει περαιτέρω τη συγκεκριμένη επίδραση.

Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc, καθώς και η διενέργεια ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) αναφοράς πριν την έναρξη της θεραπείας με βοσουτινίμπη και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησραιμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση της βοσουτινίμπης και να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με βοσουτινίμπη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΜΛ. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βοσουτινίμπη σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί, με την πάροδο του χρόνου, μία μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg, η διάμεση μείωση του eGFR ήταν 11,1 ml/min/1,73 m² στο 1 έτος και 14,1 ml/min/1,73 m² στα 5 έτη για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία συγκριτικά με την αρχική τιμή. Οι ασθενείς με ΧΜΛ που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν θεραπεία με 500 mg, εμφάνισαν διάμεση μείωση του eGFR κατά 9,2 ml/min/1,73 m² στο 1 έτος, 12,0 ml/min/1,73 m² στα 5 έτη και 16,6 ml/min/1,73 m² στα 10 έτη για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία. Σε προθεραπευμένους ασθενείς σε χρόνια φάση και προχωρημένου σταδίου ΧΜΛ που λάμβαναν θεραπεία με 500 mg η διάμεση μείωση του eGFR ήταν 7,6 ml/min/1,73 m² στο 1 έτος, 12,3 ml/min/1,73 m² στα 5 έτη και 15,9 ml/min/1,73 m² στα 10 έτη για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία. Σε ασθενείς με Ph⁺ ΧΜΛ που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με 1 ή περισσότερους TKIs που έλαβαν θεραπεία με 500 mg, η διάμεση μείωση του eGFR συγκριτικά με την αρχική τιμή ήταν 9,2 ml/min/1,73 m² στο 1 έτος και 14,5 ml/min/1,73 m² στα 4 έτη για τους ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία.

Είναι σημαντικό να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της αγωγής με βοσουτινίμπη, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με προϋπάρχουσα επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας ή στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της συγχορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων με νεφροτοξική δράση, όπως τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Σε μία μελέτη της νεφρικής δυσλειτουργίας, η έκθεση στη βοσουτινίμπη αυξήθηκε σε άτομα με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 x ULN αποκλείστηκαν από τις μελέτες της ΧΜΛ. Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης παρατηρήθηκε αυξανόμενη έκθεση (AUC) σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της αγωγής στο πλαίσιο των μελετών

(βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Τα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα ($n = 3$) για τους ασθενείς με ΧΜΛ με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν κλιμακούμενη δόση βοσουτινίμπης 600 mg.

Ασιατική φυλή

Σύμφωνα με πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις, οι Ασιάτες είχαν χαμηλότερη κάθαρση, με αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά σε περίπτωση κλιμάκωσης της δόσης.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Η βοσουτινίμπη μπορεί να επάγει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson και την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση. Η βοσουτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου (Tumour Lysis Syndrome, TLS), συνιστώνται η διόρθωση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της βοσουτινίμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β (HBV) σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση BCR-ABL TKIs. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με τη βοσουτινίμπη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση του HBV (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία του HBV. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με τη βοσουτινίμπη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Φωτοευαισθησία

Η έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως ή την υπεριώδη ακτινοβολία (UV) θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται λόγω του κινδύνου φωτοευαισθησίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με βοσουτινίμπη. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτική ενδυμασία και αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (sun protection factor, SPF).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A

Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμπης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A, καθώς θα εμφανιστεί αύξηση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή με ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A, εάν είναι δυνατό.

Εάν είναι αναγκαία η χορήγηση ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμπη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με βοσουτινίμπη ή μείωσης της δόσης της βοσουτινίμπης.

Επαγωγείς του CYP3A

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμπης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A, καθώς θα εμφανιστεί μείωση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση της τροφής

Θα πρέπει να αποφεύγονται τα προϊόντα από γκρέιπφρουτ, συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ και άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Διατροφικό νάτριο

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο των 100 mg, 400 mg ή 500 mg. Οι ασθενείς σε διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το προϊόν αυτό ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βοσουτινίμη

Αναστολείς του CYP3A

Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, μιμπεφραδύλη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νελφίναβιρ, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, των προϊόντων από γκρέιπφρουτ συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ) ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε φλουκοναζόλη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, δαρουνάβιρ/ριτοναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, κριζοτινίμη, ιματινίμη), καθώς θα εμφανιστεί αύξηση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμης στο πλάσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ήπιων αναστολέων του CYP3A με βοσουτινίμη.

Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του ένζυμου CYP3A, εάν είναι δυνατό.

Εάν είναι αναγκαία η χορήγηση ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμη, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με βοσουτινίμη ή μείωσης της δόσης της βοσουτινίμης.

Σε μία μελέτη με 24 υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκαν 5 ημερήσιες δόσεις των 400 mg κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A) με μία εφάπαξ δόση των 100 mg βοσουτινίμης υπό συνθήκες νηστείας, η κετοκοναζόλη αύξησε τη C_{max} της βοσουτινίμης κατά 5,2 φορές και την AUC της βοσουτινίμης στο πλάσμα κατά 8,6 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση της βοσουτινίμης μόνο.

Σε μια μελέτη με 20 υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκαν μία άπαξ δόση 125 mg απρεπιτάντης (ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A) με μία άπαξ δόση 500 mg βοσουτινίμης υπό συνθήκες σίτισης, η απρεπιτάντη αύξησε τη C_{max} της βοσουτινίμης κατά 1,5 φορά και την AUC της βοσουτινίμης στο πλάσμα κατά 2,0 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση της βοσουτινίμης μόνο.

Επαγωγείς του CYP3A

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A [συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)] ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε βοξεντάνη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη), καθώς θα εμφανιστεί μείωση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμης στο πλάσμα.

Βάσει της μεγάλης μείωσης της έκθεσης στη βοσουτινίμη που σημειώθηκε κατά τη συγχορήγηση της βοσουτινίμης με ριφαμπικίνη, η αύξηση της δόσης της βοσουτινίμης κατά τη συγχορήγησης του με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν είναι πιθανό να αντισταθμίσει επαρκώς την απώλεια της έκθεσης.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ήπιων επαγωγέων του CYP3A με βοσουτινίμπη.

Μετά τη συγχορήγηση άπαξ δόσης βοσουτινίμπης με 6 ημερήσιες δόσεις των 600 mg ριφαμπικίνης σε 24 υγιή άτομα σε κατάσταση σίτισης, η έκθεση (C_{max} και AUC στο πλάσμα) στη βοσουτινίμπη μειώθηκε σε 14% και 6%, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν κατά τη μονοθεραπεία με βοσουτινίμπη 500 mg.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (Proton pump inhibitors, PPIs)

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της PPIsb με PPIs. Τα αντιόξινα βραχείας δράσης θα πρέπει να εξετάζονται ως εναλλακτική θεραπεία έναντι των PPIs, ενώ πρέπει να διαχωρίζονται οι ώρες χορήγησης της βοσουτινίμπης και των αντιόξινων (δηλ., η βοσουτινίμπη να λαμβάνεται το πρωί και τα αντιόξινα το βράδυ), όποτε αυτό είναι δυνατό. Η βοσουτινίμπη παρουσιάζει εξαρτώμενη από το pH υδατοδιαλυτότητα *in vitro*. Κατά τη συγχορήγηση άπαξ από στόματος δόσης βοσουτινίμπης (400 mg) με πολλαπλές από του στόματος δόσεις λανσοπραζόλης (60 mg) σε μία μελέτη 24 υγιών ατόμων υπό συνθήκες νηστείας, η C_{max} και η AUC της βοσουτινίμπης μειώθηκαν σε 54% και 74%, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η βοσουτινίμπη (400 mg) μόνο.

Επιδράσεις της βοσουτινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μια μελέτη με 27 υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκαν μία άπαξ δόση 500 mg βοσουτινίμπης με μία άπαξ δόση 150 mg dabigatran etexilate mesylate (ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης [P-grp]) υπό συνθήκες σίτισης, η βοσουτινίμπη δεν αύξησε τη C_{max} ή την AUC της δαβιγατράνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με τη χορήγηση του dabigatran etexilate mesylate μόνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η βοσουτινίμπη δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις της P-grp.

Μία *in vitro* μελέτη υποδεικνύει ότι είναι απίθανο να παρουσιαστούν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε θεραπευτικές δόσεις ως αποτέλεσμα επαγωγής του μεταβολισμού των φαρμάκων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 από τη βοσουτινίμπη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι είναι απίθανο να παρουσιαστούν κλινικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε θεραπευτικές δόσεις ως αποτέλεσμα αναστολής του μεταβολισμού των φαρμάκων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5 από τη βοσουτινίμπη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η βοσουτινίμπη έχει χαμηλή δυνατότητα αναστολής της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein - BCRP, συστηματικά), το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, OATP1B3, τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT3, τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, αλλά μπορεί να έχει τη δυνατότητα αναστολής της BCRP στη γαστρεντερική οδό και του OCT1.

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT

Η βοσουτινίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να παρουσιάσουν παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών εκείνων που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως την αμιοδαρόνη, την δισοπυραμίδα, την προκαΐναμίδα, την κινιδίνη και τη σοταλόλη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT όπως τη χλωροκίνη, την αλοφαντρίνη, την κλαριθρομυκίνη, τη δομπεριδόνη, την αλοπεριδόλη, τη μεθαδόνη και την μοξιφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμη και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση και να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν βοσουτινίμη. Επιπλέον, θα πρέπει η ασθενής να συμβουλευείται ότι ο έμετος ή η διάρροια μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, εμποδίζοντας την πλήρη απορρόφηση.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βοσουτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η βοσουτινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Αν η βοσουτινίμη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μία ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει βοσουτινίμη, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βοσουτινίμη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη της ραδιοσημασμένης με [^{14}C] βοσουτινίμης σε επίμυες έδειξε έκκριση ραδιενέργειας προερχόμενης από τη βοσουτινίμη στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο δυνητικός κίνδυνος για τα θηλάζοντα βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμη.

Γονιμότητα

Βάσει μη κλινικών ευρημάτων, η βοσουτινίμη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα στους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3). Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με βοσουτινίμη συνιστάται να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας εξαιτίας της πιθανότητας μειωμένης γονιμότητας λόγω της θεραπείας με βοσουτινίμη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βοσουτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, εάν κάποιος ασθενής που λαμβάνει βοσουτινίμη εμφανίσει ζάλη, κόπωση, διαταραχές της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με ενδεχόμενο αντίκτυπο στην ικανότητα ασφαλούς οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, πρέπει να απέχει από αυτές τις δραστηριότητες για όσο διάστημα επιμένουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά 1.372 ασθενείς με λευχαιμία έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση μονοθεραπείας με βοσουτινίμη. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 26,30 μήνες (εύρος: 0,03 έως 170,49 μήνες). Οι ασθενείς αυτοί ήταν είτε νεοδιαγνωσθέντες με ΧΜΛ χρόνιας φάσης είτε ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ χρόνιας, επιταχυνόμενης, ή βλαστικής φάσης είτε με Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ). Από τους ασθενείς αυτούς, 268 (αρχική δόση 400 mg) και 248 (αρχική δόση 500 mg) προέρχονται από 2 μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με ΧΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, 60 (αρχική δόση 400 mg) προέρχονται από μια μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς με ΧΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, 570 και 63 (Φάση 2: αρχική δόση 500 mg) είναι από τις 2 μελέτες Φάσης 1/2 σε προθεραπευμένες Ph+ λευχαιμίες και 163 (αρχική δόση 500 mg) προέρχονται από μία μελέτη Φάσης 4 σε ασθενείς με ΧΜΛ που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 55,1 μήνες (εύρος: 0,2 έως 60,05 μήνες), 61,6 μήνες (0,03 έως 145,86 μήνες), 15,3 μήνες (εύρος: 0,3 έως 21,8 μήνες), 11,1 μήνες (εύρος: 0,03 έως 170,49 μήνες), 30,2 μήνες (εύρος: 0,2 έως 85,6 μήνες) και 37,80 μήνες (εύρος: 0,16 έως 50,0 μήνες), αντίστοιχα. Οι αναλύσεις ασφάλειας συμπεριέλαβαν δεδομένα από μια ολοκληρωθείσα μελέτη επέκτασης.

Τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια οποιουδήποτε βαθμού τοξικότητας αναφέρθηκε στους 1.349 (98,3%) ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για $\geq 20\%$ των ασθενών ήταν διάρροια (80,4%), ναυτία (41,5%), κοιλιακό άλγος (35,6%), θρομβοπενία (34,4%), έμετος (33,7%), εξάνθημα (32,8%), αυξημένη ALT (28%), αναιμία (27,2%), πυρεξία (23,4%), αυξημένη AST (22,5%), , κόπωση (32,0%) και κεφαλαλγία (20,3%). Τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 αναφέρθηκε στους 943 (68,7%) ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που αναφέρθηκαν για $\geq 5\%$ των ασθενών ήταν θρομβοπενία (19,7%), αυξημένη ALT (14,6%), ουδετεροπενία (10,6%), διάρροια (10,6%), αναιμία (10,3%), αυξημένη λιπάση (10,1%), αυξημένη AST (6,7%) και εξάνθημα (5,0%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της βοσοουτινίμπης (Πίνακας 2). Αυτές αποτελούν μία εκτίμηση των δεδομένων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από 1.372 ασθενείς είτε με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ χρόνιας φάσης ή με ΧΜΛ χρόνιας, επιταχυνόμενης ή βλαστικής φάσης ανθεκτικοί ή μη ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία είτε με Ph+ ΟΛΛ οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση μονοθεραπείας με βοσοουτινίμπη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες για τη βοσοουτινίμπη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενούς λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), ρινοφαρυγγίτιδα
Συχνές	Πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης της άτυπης πνευμονίας, της βακτηριακής πνευμονίας, της μυκητιασικής πνευμονίας, της νεκρωτικής πνευμονίας, της στρεπτοκοκκικής πνευμονίας), γρίπη (συμπεριλαμβανομένης της γρίπης H1N1), βρογχίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	
Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Θρομβοπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων), ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων), αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης αιμοσφαιρίνης, του μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων)
Συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων)
Όχι συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία, κοκκιοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Υπερευαισθησία στο φάρμακο
Όχι συχνές	Αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Αφυδάτωση, υπερκαλιαιμία (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου καλίου αίματος), υποφωσφαταιμία (συμπεριλαμβανομένου μειωμένου φωσφόρου αίματος)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
Συχνές	Δυσγευσία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	

Συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Περικαρδιακή συλλογή
Όχι συχνές	Περικαρδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, της ιδιοπαθούς υπέρτασης, της υπερτασικής κρίσης)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	Υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχας
Συχνές	Πνευμονική υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αυξημένης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης), αναπνευστική ανεπάρκεια
Όχι συχνές	Οξύ πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου πνευμονικού οιδήματος)
Μη γνωστές	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής δυσφορίας, άλγους κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακής ευαισθησίας, γαστρεντερικού άλγους)
Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του πρωκτού, της γαστρορραγίας, της αιμορραγίας του εντέρου, της αιμορραγίας του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, της αιμορραγίας του ορθού, της αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα), παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της οξείας παγκρεατίτιδας), γαστρίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας, της τοξικής ηπατίτιδας, της ηπατικής διαταραχής), μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ηπατικών ενζύμων, των μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, της αυξημένης δοκιμασίας ηπατικής λειτουργίας και των αυξημένων τρανσαμινασών)
Όχι συχνές	Ηπατική βλάβη (συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης και της ηπατοκυτταρικής βλάβης)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους εξανθήματος, του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, του βλατιδώδους εξανθήματος, του κνησμώδους εξανθήματος), κνησμός
Συχνές	Αντίδραση από φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου εξανθήματος εκ φωτός) Κνίδωση, ακμή
Όχι συχνές	Πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson**, τοξική επιδερμική νεκρόλυση**
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία
Συχνές	Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος των βλεφάρων, του οιδήματος του προσώπου, του γενικευμένου οιδήματος, του εντοπισμένου οιδήματος, του περιφερικού οιδήματος, του περικογχικού οιδήματος, της περικογχικής διόγκωσης, της περιφερικής διόγκωσης, της διόγκωσης, της διόγκωσης του βλεφάρου), πυρεξία, κόπωση (συμπεριλαμβανομένης της εξασθένισης, του αισθήματος κακουχίας)
Συχνές	Θωρακικό άλγος (συμπεριλαμβανομένης θωρακικής δυσφορίας), άλγος

Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση (συμπεριλαμβανομένης της υπερλιπασαιμίας), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Συχνές	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου μακρού QT), αυξημένη αμυλάση (συμπεριλαμβανομένης της υπεραμυλασαιμίας), αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (συμπεριλαμβανομένης της υπερχολερυθριναιμίας, της αυξημένης συζευγμένης χολερυθρίνης, της αυξημένης μη συζευγμένης χολερυθρίνης)

****** Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι περιγραφές που περιλαμβάνονται παρακάτω βασίζονται στον πληθυσμό των 1.372 ασθενών που αναλύθηκε για την ασφάλεια οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της βοσουτινίμης και είχαν είτε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση είτε ήταν ανθεκτικοί ή μη ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με ΧΜΛ σε χρόνια, επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση ή με Ph+ ΟΛΛ.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Από τους 372 (27,1%) ασθενείς με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών αναιμίας, 6 ασθενείς διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμης λόγω αναιμίας. Μέγιστη τοξικότητα Βαθμού 1 εμφανίστηκε σε 95 (25,5%) ασθενείς, Βαθμού 2 σε 135 (36,3%) ασθενείς, Βαθμού 3 σε 113 ασθενείς (30,4%), και Βαθμού 4 σε 29 (7,8%) ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 29 ημέρες (εύρος: 1 έως 3.999 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά σύμβαμα ήταν 22 ημέρες (εύρος: 1 έως 3.682 ημέρες).

Από τους 209 (15,2%) ασθενείς με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών ουδετεροπενίας, 19 ασθενείς διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμης λόγω ουδετεροπενίας. Μέγιστη τοξικότητα Βαθμού 1 εμφανίστηκε σε 19 ασθενείς (9,1%), Βαθμού 2 σε 45 (21,5%) ασθενείς, Βαθμού 3 σε 95 (45,5%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 50 (23,9%) ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 56 ημέρες (εύρος 1 έως 1.769 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά σύμβαμα ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 913 ημέρες).

Από τους 472 (34,4%) ασθενείς με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών θρομβοπενίας, 42 ασθενείς διέκοψαν τη βοσουτινίμη λόγω θρομβοπενίας. Μέγιστη τοξικότητα Βαθμού 1 εμφανίστηκε σε 114 (24,2%) ασθενείς, Βαθμού 2 σε 88 (18,6%) ασθενείς, Βαθμού 3 σε 172 (36,4%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 98 (20,8%) ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 28 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.688 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά σύμβαμα ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 3.921 ημέρες).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μεταξύ των ασθενών με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήσεων είτε της ALT είτε της AST (όλων των βαθμών), ο διάμεσος χρόνος έναρξης που παρατηρήθηκε ήταν 29 ημέρες με εύρος από την έναρξη, 1 έως 3.995 ημέρες για ALT και AST. Η διάμεση διάρκεια ενός συμβάματος ήταν 17 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.148 ημέρες) και 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 803 ημέρες) για ALT και AST, αντίστοιχα.

Παρουσιάστηκαν δύο περιπτώσεις επαγόμενης από το φάρμακο ηπατικής βλάβης (η οποία ορίζεται ως ταυτόχρονες αυξήσεις των ALT ή AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ με ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$ και αλκαλική φωσφατάση $< 2 \times \text{ULN}$ χωρίς εναλλακτικές αιτίες, σε 2/1.711 (0,1%) άτομα που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKIs. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Από τους 1.103 (80,4%) ασθενείς στους οποίους παρουσιάστηκε διάρροια, 14 ασθενείς διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμης λόγω του συγκεκριμένου συμβάματος. Συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δόθηκαν για τη θεραπεία της διάρροιας σε 756 (68,5%) ασθενείς. Μέγιστη τοξικότητα Βαθμού 1 παρουσιάστηκε σε 575 (52,1%) ασθενείς, Βαθμού 2 σε 383 (34,7%) ασθενείς, Βαθμού 3 σε 144 (13,1%) ασθενείς, ενώ ένας ασθενής (0,1%) παρουσίασε ένα σύμβαμα Βαθμού 4. Μεταξύ των ασθενών με διάρροια, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 2.702 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια οποιουδήποτε βαθμού διάρροιας ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 4.247 ημέρες).

Μεταξύ των 1.103 ασθενών που εμφάνισαν διάρροια, 218 ασθενείς (19,8%) αντιμετωπίστηκαν με διακοπή της θεραπείας και σε 208 (95,4%) από αυτούς επαναχορηγήθηκε η βοσουτινίμη. Από αυτούς στους οποίους έγινε επαναχορήγηση, οι 201 (96,6%) δεν εμφάνισαν ένα μεταγενέστερο σύμβαμα ή δεν διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμης λόγω εμφάνισης μεταγενέστερου συμβάματος διάρροιας.

Καρδιακές διαταραχές

Επτά ασθενείς (0,5%) παρουσίασαν παράταση του διαστήματος QTcF (μεγαλύτερη από 500 ms). Έντεκα (0,8%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση του QTcF > 60 ms από την αρχική τιμή. Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc, κατά την έναρξη, δεν συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.3).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, η εμπειρία για την υπερδοσολογία με βοσουτινίμη περιορίστηκε σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερδοσολογία με βοσουτινίμη πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EA04.

Μηχανισμός δράσης

Η βοσουτινίμη ανήκει στη φαρμακολογική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστά ως αναστολείς κινάσης. Η βοσουτινίμη αναστέλλει την μη φυσιολογική κινάση BCR-ABL που επάγει τη ΧΜΛ. Μελέτες μοντελοποίησης καταδεικνύουν ότι η βοσουτινίμη δεσμεύει την περιοχή της κινάσης του BCR-ABL. Η βοσουτινίμη είναι επίσης αναστολέας των κινάσων της οικογένειας

Src, συμπεριλαμβανομένων των Src, Lyn και Hck· η βοσουτινίμη αναστέλλει ελάχιστα τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (platelet-derived growth factor, PDGF) και τον υποδοχέα c-Kit.

Σε *in vitro* μελέτες, η βοσουτινίμη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση καθορισμένων κυτταρικών σειρών ΧΜΛ, κυτταρικών σειρών Ph⁺ ΟΛΛ και πρωτογενών πρωτόγονων κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ. Η βοσουτινίμη ανέστειλε 16 από τις 18 ανθεκτικές στην ιματινίμη μορφές της BCR-ABL που εκφράζονται σε μυελοειδείς κυτταρικές σειρές μυός. Η θεραπεία με βοσουτινίμη μείωσε το μέγεθος των όγκων της ΧΜΛ που σχηματίζονται σε αθυμικούς μύες και ανέστειλε την ανάπτυξη μυελογενών όγκων μυών που εκφράζουν ανθεκτικές στην ιματινίμη μορφές της BCR-ABL. Η βοσουτινίμη αναστέλλει επίσης τους υποδοχείς με δράση τυροσινικής κινάσης c-Fms, τους υποδοχείς EphA και B, τις κινάσες της οικογένειας Trk, τις κινάσες της οικογένειας Axl, τις κινάσες της οικογένειας Tec, ορισμένα μέλη της οικογένειας ErbB, τον υποδοχέα χωρίς δράση τυροσινικής κινάσης Csk, τις κινάσες σερίνης/θρεονίνης της οικογένειας Ste20 και 2 εξαρτώμενες από την καλμοδουλίνη πρωτεϊνικές κινάσες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επίδραση της χορήγησης 500 mg βοσουτινίμης στο διορθωμένο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, άπαξ δόσης, διπλά τυφλή (όσον αφορά τη βοσουτινίμη), διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με μοξιφλοξασίνη ανοικτού τύπου μελέτη σε υγιή άτομα.

Τα δεδομένα από αυτήν την μελέτη υποδεικνύουν ότι η βοσουτινίμη δεν παρατείνει το διάστημα QTc σε υγιή άτομα στη δόση των 500 mg ημερησίως με φαγητό και υπό συνθήκες που οδηγούν σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Μετά τη χορήγηση άπαξ από στόματος δόσης 500 mg βοσουτινίμης (θεραπευτική δόση) και 500 mg βοσουτινίμης σε συνδυασμό με 400 mg κετοκοναζόλης (με σκοπό την επίτευξη υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων βοσουτινίμης) σε υγιή άτομα, το ανώτερο όριο του μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) 95% γύρω από τη μέση μεταβολή του QTc ήταν λιγότερο από 10 ms σε όλα τα χρονικά σημεία μετά τη χορήγηση της δόσης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ενδεικτικές για παράταση του διαστήματος QTc.

Σε μία μελέτη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε αυξανόμενη συχνότητα παράτασης του διαστήματος QTc > 450 ms με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Στην κλινική μελέτη Φάσης 1/2 σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για Ph⁺ λευχαιμίες που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη 500 mg, παρατηρήθηκε αύξηση του διαστήματος QTcF > 60 ms από την αρχική τιμή σε 9 (1, 6%) από τους 570 ασθενείς. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη 400 mg, δεν υπήρχε κανένας ασθενής στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη (N=268) με αύξηση του διαστήματος QTcF > 60 ms συγκριτικά με την αρχική τιμή. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph⁺ χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν θεραπεία με 500 mg βοσουτινίμης, παρατηρήθηκε αύξηση του διαστήματος QTcF > 60 ms από την αρχική τιμή σε 2 (0,8%) από τους 248 ασθενείς που έλαβαν βοσουτινίμη. Στην κλινική μελέτη Φάσης 4 σε ασθενείς με Ph⁺ ΧΜΛ που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με 1 ή περισσότερους TKIs που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη 500 mg (N=163), δεν υπήρξαν ασθενείς με αύξηση του διαστήματος QTcF > 60 ms από την αρχική τιμή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το προαρρυθμικό δυναμικό της βοσουτινίμης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινική μελέτη σε μη προθεραπευμένη ΧΜΛ χρόνιας φάσης

Μελέτη βοσουτινίμης 400 mg

Πραγματοποιήθηκε μια ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη ανωτερότητας 2 σκελών, Φάσης 3, για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των 400 mg βοσουτινίμης μία φορά ημερησίως, μεμονωμένα, συγκριτικά με τα 400 mg ιματινίμης μία φορά ημερησίως μεμονωμένα, σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph⁺ ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η δοκιμή τυχαιοποίησε 536 ασθενείς (268 σε κάθε ομάδα θεραπείας) με νεοδιαγνωσθείσα Ph⁺ ή Ph⁻ ΧΜΛ (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία - intent-to-treat [ITT]) συμπεριλαμβανομένων 487 ασθενών με Ph⁺ ΧΜΛ που

φέρουν μετάγραφα b2a2 και/ή b3a2 και αρχικό αριθμό αντιγράφων BCR-ABL > 0 (τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία- [mITT]).

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό που παρουσίαζε μείζονα μοριακή ανταπόκριση (major molecular response - MMR) στους 12 μήνες (48 εβδομάδες) στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα θεραπείας με ιματινίμη, στον πληθυσμό mITT. Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 ABL μεταγράφων που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο.

Στα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συγκαταλέγονταν η πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (complete cytogenetic response - CCyR) έως τους 12 μήνες, η διάρκεια της CCyR, η διάρκεια της MMR, η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση (event-free survival - EFS) και η συνολική επιβίωση (overall survival - OS). Ως CCyR μέχρι τον Μήνα 12, ορίστηκε η απουσία Ph⁺ μεταφάσεων σε ανάλυση ζωνών χρωμοσωμάτων ≥ 20 μεταφάσεων που προήλθαν από υλικό αναρρόφησης μυελού των οστών ή με MMR, εάν δεν ήταν διαθέσιμη επαρκής κυτταρογενετική αξιολόγηση. Οι τιμές-p για τα άλλα καταληκτικά σημεία εκτός της MMR στους 12 μήνες και της CCyR έως τους 12 μήνες δεν έχουν προσαρμοστεί για πολλαπλές συγκρίσεις.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού mITT ήταν καλά εξισορροπημένα μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας όσον αφορά την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν τα 52 έτη για την ομάδα της βοσουτινίμης και τα 53 έτη για την ομάδα της ιματινίμης, με 19,5% και 17,4% των ασθενών να είναι 65 ετών και άνω, αντίστοιχα), το φύλο (γυναίκες 42,3% και 44,0%, αντίστοιχα), τη φυλή (Καυκάσια 78,0% και 77,6%, Ασιατική 12,2% και 12,4%, Μαύρη ή Αφροαμερικανική 4,1% και 4,1% και Άλλη 5,7% και 5,4%, αντίστοιχα και 1 άγνωστη στην ομάδα της ιματινίμης) και την κλίμακα επικινδυνότητας Sokal (χαμηλός κίνδυνος 35,0% και 39,4%, ενδιάμεσος κίνδυνος 43,5% και 38,2%, υψηλός κίνδυνος 21,5% και 22,4%, αντίστοιχα).

Μετά από 60 μήνες παρακολούθησης στον mITT πληθυσμό, 60,2% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με βοσουτινίμη (N=246) και 59,8% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ιματινίμη (N=239) εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία πρώτης γραμμής.

Μετά από 60 μήνες παρακολούθησης στον πληθυσμό mITT, οι διακοπές λόγω προόδου της νόσου σε ΧΜΛ επιταχυνόμενης ή βλαστικής φάσης για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βοσουτινίμη ήταν 0,8% συγκριτικά με 1,7% για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ιματινίμη. Έξι (2,4%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βοσουτινίμη και 7 (2,9%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ιματινίμη μετέπεσαν σε ΧΜΛ επιταχυνόμενης ή βλαστικής φάσης. Διακοπές λόγω υποβέλτιστης ανταπόκρισης ή αποτυχίας της θεραπείας, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή, συνέβησαν στο 5,3% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με το 15,5% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με ιματινίμη. Δώδεκα (4,9%) ασθενείς στην ομάδα της βοσουτινίμης και 14 (5,8%) ασθενείς στην ομάδα της ιματινίμης απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν προέκυψαν πρόσθετες μεταβολές στον πληθυσμό ITT, υπήρξαν 2 επιπλέον θάνατοι στο σκέλος της βοσουτινίμης στον πληθυσμό ITT.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των MMR and CCyR συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 - Σύνοψη των MMR στους Μήνες 12 και 18 και CCyR έως τον Μήνα 12, ανά ομάδα θεραπείας στον mITT πληθυσμό

Ανταπόκριση	Βοσουτινίμη (N=246)	Ιματινίμη (N=241)	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) ^a
Μείζων μοριακή ανταπόκριση MMR τον Μήνα 12, n (%) (95% CI)	116 (47,2) ^b (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	1,55 (1,07, 2,23)

Μονόπλευρη τιμή p	0,0100 ^β		
MMR τον Μήνα 18, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	1,45 (1,02, 2,07)
Μονόπλευρη τιμή p	0,0208 ^c		
Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση CCyR έως τον Μήνα 12, n (%) (95% CI)	190 (77,2) ^β (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	1,74 (1,16, 2,61)
Μονόπλευρη τιμή p	0,0037 ^β		

Σημείωση: Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 ABL μεταγράφων που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο. Ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση ορίστηκε η απουσία Ph+ μεταφάσεων σε ανάλυση ζωνών χρωμοσωμάτων ≥ 20 μεταφάσεων που προήλθαν από υλικό αναρρόφησης μυελού των οστών ή με MMR, εάν δεν ήταν διαθέσιμη επαρκής κυτταρογενετική αξιολόγηση.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR=πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση, mITT=τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, MMR=Μείζων μοριακή ανταπόκριση, N/n=αριθμός ασθενών, Ph+=θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας.

^α Προσαρμοσμένος για τη γεωγραφική περιοχή και τη βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

^β Στατιστικά σημαντική σύγκριση σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας, με βάση τη δοκιμασία CMH, στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή και βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

^γ Με βάση τη δοκιμασία CMH, στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή και βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

Τον Μήνα 12, το ποσοστό MR⁴ (που ορίζεται ως $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 4 από την τυποποιημένη αρχική τιμή] με ελάχιστο αριθμό 9.800 μεταγραφημάτων ABL) ήταν υψηλότερο στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμη στον mITT πληθυσμό (20,7% [95% CI: 15,7%, 25,8%] έναντι 12,0% [95% CI: 7,9%, 16,1%], αντίστοιχα, λόγος πιθανοτήτων (odds ratio - OR) 1,88 [95% CI: 1,15, 3,08], μονόπλευρη τιμή-p=0,0052).

Τους Μήνες 3, 6 και 9, το ποσοστό των ασθενών με MMR ήταν υψηλότερο στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμη (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 - Σύγκριση της MMR τους Μήνες 3, 6 και 9 ανά θεραπεία στον mITT πληθυσμό

Χρόνος	Αριθμός (%) ασθενών με MMR		Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) ^α
	Βοσουτινίμη (N=246)	Ιματινίμη (N=241)	
Μήνας 3 (95% CI)	10 (4,1) (1,6, 6,5)	4 (1,7) (0,0, 3,3)	2,48 (0,77, 7,98)
Μονόπλευρη τιμή p ^β	0,0578		
Μήνας 6 (95% CI)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	2,42 (1,59, 3,69)
Μονόπλευρη τιμή p ^β	<0,0001		
Μήνας 9 (95% CI)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	1,78 (1,22, 2,60)
Μονόπλευρη τιμή p ^β	0,0015		

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίστηκαν στον αριθμό των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας. Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 μεταγράφων ABL που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, mITT=τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, MMR=μείζων μοριακή ανταπόκριση, N=αριθμός ασθενών.

^α Προσαρμοσμένος για τη γεωγραφική περιοχή και τη βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

^β Με βάση τη δοκιμασία CMH, στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή και βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

Έως τον Μήνα 60 στον mITT πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών με MMR, MR⁴ και MR^{4,5} ήταν υψηλότερο στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμη (Πίνακας 5). Τα ποσοστά MMR έως τον Μήνα 60 σε όλες τις ομάδες κινδύνου Sokal συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5 - Σύνοψη της μοριακής ανταπόκρισης έως τον Μήνα 60 στον mITT πληθυσμό

Ανταπόκριση	Βοσουτινίμη (N=246)	Ιματινίμη (N=241)	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) ^a
Μοριακή ανταπόκριση έως τον Μήνα 60, n (%) (95% CI)			
MMR	182 (74,0) (68,5, 79,5)	158 (65,6) (59,6, 71,6)	1,52 (1,02, 2,25)
MR ⁴	145 (58,9) (52,8, 65,1)	120 (49,8) (43,5, 56,1)	1,46 (1,02, 2,09)
MR ^{4,5}	119 (48,4) (42,1, 54,6)	93 (38,6) (32,4, 44,7)	1,50 (1,05, 2,16)

Σημείωση: Ως MMR/MR⁴/MR^{4,5} ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση $\geq 3/4/4,5$ από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000/9.800/30.990 μεταγράφων ABL που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mITT=τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, MMR=μείζων μοριακή ανταπόκριση, MR=μοριακή ανταπόκριση, N/n=αριθμός ασθενών.

^a Προσαρμοσμένος για τη γεωγραφική περιοχή και τη βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

Πίνακας 6 – Σύνοψη της MMR έως τον Μήνα 60 σύμφωνα με την κλίμακα επικινδυνότητας Sokal στον mITT πληθυσμό

Ανταπόκριση	Βοσουτινίμη	Ιματινίμη	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)
MMR χαμηλού κινδύνου κατά Sokal, n (%) (95% CI)	N=86 67 (77,9) (69,1, 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5, 80,6)	1,40 (0,71, 2,76)
MMR ενδιάμεσου κινδύνου κατά Sokal, n (%) (95% CI)	N=107 79 (73,8) (65,5, 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8, 77,0)	1,37 (0,74, 2,52)
MMR υψηλού κινδύνου κατά Sokal, n (%) (95% CI)	N=53 36 (67,9) (55,4, 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5, 65,2)	1,97 (0,90, 4,32)

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίστηκαν στον αριθμό των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας. Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 μεταγράφων ABL που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mITT=τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, MMR=μείζων μοριακή ανταπόκριση, N/n=αριθμός ασθενών.

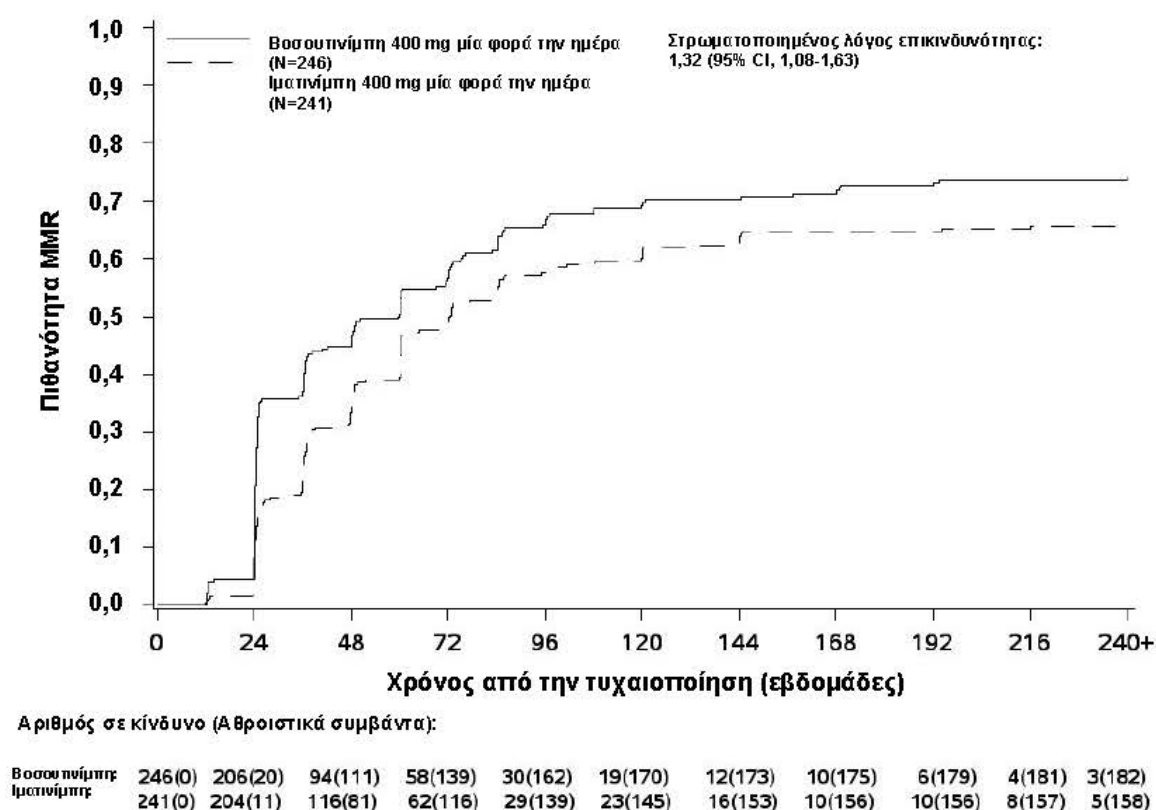
Η αθροιστική επίπτωση της CCyR, προσαρμοσμένη με βάση τον συναγωνιστικό κίνδυνο διακοπής της θεραπείας χωρίς CCyR, ήταν υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμη στον mITT πληθυσμό (83,3% [95% CI: 78,1%, 87,4%] έναντι 76,8% [95% CI: 70,9%, 81,6%] τον Μήνα 60, αναλογία κινδύνου (hazard ratio [HR]) από ένα στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων υποκατανομής: 1,35 [95% CI: 1,11, 1,64]). Ο διάμεσος χρόνος έως την CCyR (για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο) ήταν 24,0 εβδομάδες (εύρος: 11,4

έως 120,7) στην ομάδα της βοσουτινίμπης συγκριτικά με 24,3 εβδομάδες (εύρος: 11,4 έως 96,6) στην ομάδα της ιματινίμπης.

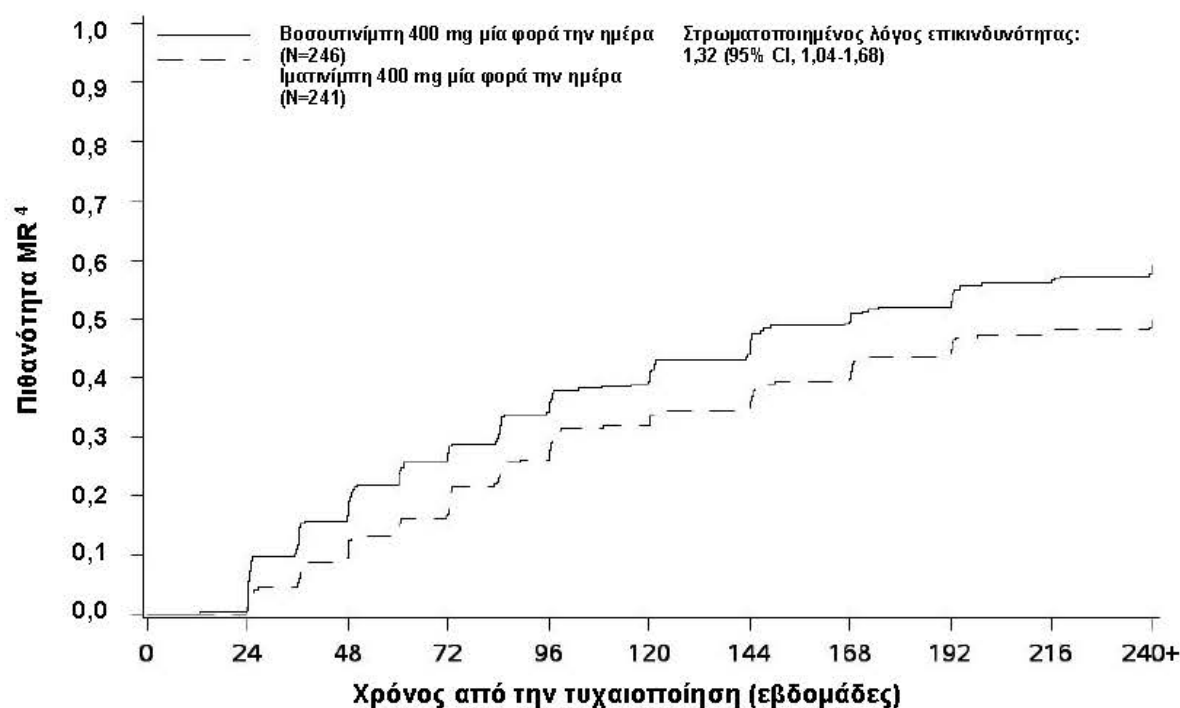
Ο διάμεσος χρόνος έως την MMR, την MR⁴ και την MR^{4,5} (για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο) ήταν 36,1 εβδομάδες (εύρος: 11,9 έως 241,9), 83,7 εβδομάδες (εύρος: 12,4 έως 244,3) και 108,0 εβδομάδες (εύρος: 24,1 έως 242,1), αντίστοιχα, για την ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμπη έναντι 47,7 εβδομάδων (εύρος: 12,1 έως 216,1), 84,4 εβδομάδες (εύρος: 23,6 έως 241,9) και 120,4 εβδομάδες (εύρος: 24,6 έως 240,7), αντίστοιχα, για την ομάδα θεραπείας με ιματινίμπη στον mITT πληθυσμό.

Η αθροιστική επίπτωση των MMR, MR⁴ και MR^{4,5}, προσαρμοσμένη με βάση τον συναγωνιστικό κίνδυνο διακοπής της θεραπείας χωρίς συμβάν ήταν υψηλότερη με τη βοσουτινίμπη σε σύγκριση με την ιματινίμπη, όπως φαίνεται στις Εικόνες 1 έως 3.

Εικόνα 1 - Αθροιστική επίπτωση της MMR (mITT πληθυσμός)



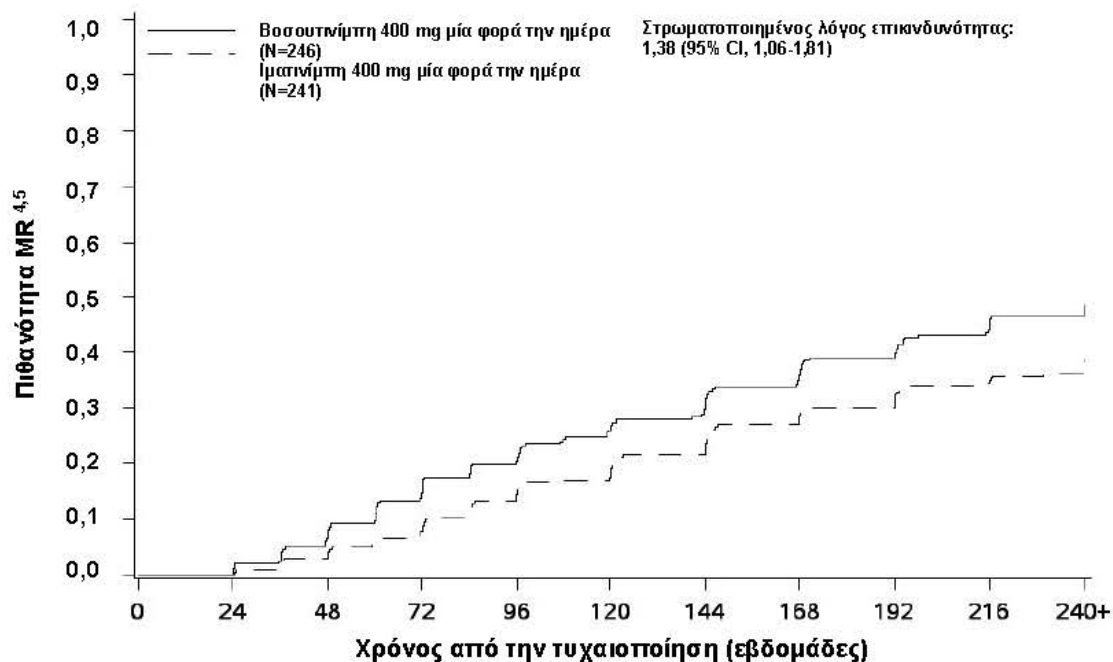
Εικόνα 2 - Αθροιστική επίπτωση της MR⁴ (mITT πληθυσμός)



Αριθμός σε κίνδυνο (Αθροιστικά συμβάντα):

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

Εικόνα 3 - Αθροιστική επίπτωση της MR^{4.5} (mITT πληθυσμός)



Αριθμός σε κίνδυνο (Αθροιστικά συμβάντα):

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

Στον mITT πληθυσμό, μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν CCyR, η εκτίμηση Kaplan-Meier για τη διατήρηση μιας ανταπόκρισης στο Έτος 4 ήταν 97,4% (95% CI: 93,9%, 98,9%) και 93,7% (95% CI: 88,9%, 96,5%) στις ομάδες βοσουτινίμπης και ιματινίμπης (HR 0,39 [95% CI: 0,14, 1,13]), αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν MMR, η εκτίμηση Kaplan-Meier για τη διατήρηση μιας ανταπόκρισης στο Έτος 4 ήταν 92,2% (95% CI: 86,8%, 95,4%) και 92,0% (95% CI: 85,9%, 95,5%) στις ομάδες βοσουτινίμπης και ιματινίμπης (HR 1,09 [95% CI: 0,49, 2,44]), αντίστοιχα.

Έως τον Μήνα 60, 43,9% (95% CI: 37,7%, 50,1%) και 38,6% (95% CI: 32,4%, 44,7%) από τους ασθενείς που λάμβαναν βοσουτινίμπη και ιματινίμπη (OR 1,24 [95% CI: 0,87, 1,78]) στον mITT πληθυσμό, αντίστοιχα, είχαν διαρκή MR⁴ οριζόμενη σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια: θεραπεία για τουλάχιστον 3 έτη με τουλάχιστον MR⁴ σε όλες τις αξιολογήσεις, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 1 έτους.

Η αθροιστική επίπτωση συμβάντων EFS με λήψη θεραπείας τον Μήνα 60 στον mITT πληθυσμό ήταν 6,9% (95% CI: 4,2%, 10,5%) στο σκέλος της βοσουτινίμπης και 10,4% (95% CI: 6,9%, 14,6%) στο σκέλος της ιματινίμπης (HR 0,64, 95% CI: 0,35, 1,17).

Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier της OS στον Μήνα 60 για ασθενείς που λάμβαναν βοσουτινίμπη και ιματινίμπη στον mITT πληθυσμό ήταν 94,9% (95% CI: 91,1%, 97,0%) και 94,0% (95% CI: 90,1%, 96,4%), αντίστοιχα (HR 0,80, 95% CI: 0,37, 1,73).

Σε μια αναδρομική ανάλυση, μεταξύ των ασθενών με δυνατότητα αξιολόγησης στον πληθυσμό ITT, περισσότεροι ασθενείς στο σκέλος της βοσουτινίμπης 200/248 (80,6%) πέτυχαν πρώιμη μοριακή ανταπόκριση (μετάγραφα BCR-ABL $\leq$ 10% στους 3 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς του σκέλους της ιματινίμπης 153/253 (60,5%), OR 2,72 (95% CI: 1,82, 4,08). Οι MMR και EFS στον Μήνα 60 στους ασθενείς που λάμβαναν βοσουτινίμπη με και χωρίς πρώιμη μοριακή ανταπόκριση συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 - Εκβάσεις τον Μήνα 60 στους ασθενείς που λάμβαναν βοσουτινίμπη με BCR-ABL $\leq$ 10% έναντι > 10% τον Μήνα 3 στον ITT πληθυσμό

Βοσουτινίμπη (N=248)	Ασθενείς με BCR-ABL $\leq$ 10% στους 3 Μήνες (N=200)	Ασθενείς με BCR-ABL > 10% στους 3 Μήνες (N=48)	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)^a
Αθροιστική επίπτωση MMR, % (95% CI)	84,0 (78,1, 88,4)	56,5 (41,1, 69,4)	2,67 (1,90, 3,75)
Αθροιστική επίπτωση συμβάντων EFS, % (95% CI)	5,5 (2,9, 9,3)	12,5 (5,1, 23,4)	0,40 (0,14, 1,17)

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ITT=πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, MMR=μείζων μοριακή ανταπόκριση, EFS= ελεύθερη συμβάντων επιβίωση, N=αριθμός ασθενών με $\geq$ 3000 μετάγραφα ABL τον Μήνα 3.

^a Προσαρμοσμένος για τη γεωγραφική περιοχή και τη βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

Λιγότεροι ασθενείς στο σκέλος της βοσουτινίμπης [6 (2,4%) στο σκέλος της βοσουτινίμπης και 12 (5,0%) στο σκέλος της ιματινίμπης] είχαν νεοανιχνεύσιμες μεταλλάξεις στους 60 μήνες στον mITT πληθυσμό.

Κλινική μελέτη Φάσης 1/2 σε ΧΜΛ σε χρόνια φάση, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική φάση με αντοχή ή μη ανεκτικότητα σε ιματινίμπη

Διεξήχθη μια πολυκεντρική, ανοιχτή δοκιμή μονού σκέλους, Φάσης 1/2, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της βοσουτινίμπης 500 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή μη ανεκτικότητα σε ιματινίμπη με διαφορετικές κοόρτες για νόσο σε χρόνια, επιταχυνόμενη και βλαστική φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 TKI (ιματινίμπη) ή περισσότερους από 1 TKI (ιματινίμπη ακολουθούμενη από δασατινίμπη και/ή νιλοτινίμπη).

Υπήρχαν 570 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη σε αυτή τη μελέτη συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 μόνο TKI (ιματινίμη), ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη και τουλάχιστον 1 επιπλέον TKI (δασατινίμη και/ή νιλοτινίμη), ασθενών με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 τουλάχιστον TKI (ιματινίμη) και ασθενών με Ph+ ΟΛΛ που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 τουλάχιστον TKI (ιματινίμη).

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό της μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (Major Cytogenetic Response - MCyR) κατά την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση με αντοχή στην ιματινίμη, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 μόνο TKI (ιματινίμη). Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλαμβάνουν τα αθροιστικά ποσοστά κυτταρογενετικής και μοριακής ανταπόκρισης, τον χρόνο έως και τη διάρκεια της κυτταρογενετικής και της μοριακής ανταπόκρισης, την ανταπόκριση στις μεταλλάξεις κατά την έναρξη, τη μεταβολή σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική φάση, την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση και την OS για όλες τις κοορτές.

Οι ασθενείς που εξακολουθούσαν να λαμβάνουν βοσουτινίμη κατά το τέλος της μελέτης Φάσης 1/2 και ωφελούνταν από τη θεραπεία με τη βοσουτινίμη κατά την κρίση του ερευνητή, καθώς και οι ασθενείς που είχαν ήδη διακόψει τη βοσουτινίμη ως μέρος της μελέτης Φάσης 1/2 και βρίσκονταν σε μακροχρόνια παρακολούθηση για την επιβίωση ή είχαν ολοκληρώσει τη μελέτη Φάσης 1/2, ήταν επιλέξιμοι για ένταξη στη μελέτη επέκτασης. Ο κάθε ασθενής παρέμεινε στη μελέτη επέκτασης, είτε σε θεραπεία με βοσουτινίμη είτε σε μακροχρόνια παρακολούθηση για την επιβίωση, ωστόσο ο/η τελευταίος/α ασθενής έφθασε τα 10 έτη παρακολούθησης, όπως υπολογίστηκε από την ημερομηνία που έλαβε την πρώτη δόση βοσουτινίμης που του/της χορηγήθηκε στη μελέτη Φάσης 1/2.

Στα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης επέκτασης συμπεριλαμβάνονταν η διάρκεια της κυτταρογενετικής και της μοριακής ανταπόκρισης, η μεταβολή σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική φάση, η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση και η OS.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας συμπεριέλαβαν δεδομένα από αυτή την ολοκληρωθείσα μελέτη επέκτασης.

Ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη και τουλάχιστον 1 επιπλέον TKI (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 120 μηνών, διάμεση διάρκεια θεραπείας 9 μηνών (εύρος: 0,23 έως 164,28 μηνών) και 20,2% και 7,6% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 60 και 120 μήνες, αντίστοιχα) και τα αποτελέσματα για ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη μόνο (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 120 μηνών, διάμεση διάρκεια θεραπείας 26 μηνών (εύρος: 0,16 έως 170,49 μηνών) και 40,5% και 19,4% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 60 και 120 μήνες, αντίστοιχα) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Ασθενείς με ΧΜΛ επιταχυνόμενης και βλαστικής φάσης

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ασθενών με Ph+ ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση (ελάχιστη παρακολούθηση 120 μηνών, διάμεση διάρκεια θεραπείας 10 μηνών (εύρος: 0,10 έως 156,15 μηνών) και 12,7 και 7,6% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 60 και 120 μήνες, αντίστοιχα) και σε βλαστική φάση (ελάχιστη παρακολούθηση 120 μηνών και διάμεση διάρκεια θεραπείας 2,8 μηνών (εύρος: 0,03 έως 71,38 μηνών) και 3,1% και 0% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 60 και 120 μήνες, αντίστοιχα) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8 - Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια και προχωρημένη φάση*

	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη μόνο	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη και δασατινίμπη ή νιλοτινίμπη	Επιταχυνόμενη Φάση με προηγούμενη θεραπεία τουλάχιστον με ιματινίμπη	Βλαστική Φάση με προηγούμενη θεραπεία τουλάχιστον με ιματινίμπη
Αθροιστική κυτταρογενετική ανταπόκριση^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% CI)	59,9 (53,7, 65,9)	42,0 (32,7, 51,7)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
CCyR, % (95% CI)	49,6 (43,4, 55,8)	32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
Αθροιστική μοριακή ανταπόκριση^a	N=197	N=107	N=54	N=48
MMR, % (95% CI)	42,1 (35,1, 49,4)	17,8 (11,0, 26,3)	16,7 (7,9, 29,3)	10,4 (3,5, 22,7)
MR⁴, % (95% CI)	37,1 (30,3, 44,2)	15,0 (8,8, 23,1)	13,0 (5,4, 24,9)	10,4 (3,5, 22,7)
Χρόνος έως τη MCyR για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο^b, διάμεση (εύρος), εβδομάδες	12,3 (14,0,346,0)	12,3 (3,9, 550,6)	12,0 (3,9, 144,7)	8,2 (3,9, 25,1)
Διάρκεια της MCyR^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M το έτος 5, % (95% CI)	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 το έτος 10, % (95% CI)	65,3 (56,6, 74,0)	55,3 (36,3, 74,4)	40,8 (20,9, 60,7)	N/E
Διάμεση, εβδομάδες (95% CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9, 38,3)
Χρόνος έως την CCyR για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο^b, διάμεση (εύρος), εβδομάδες	24,0 (7,7, 240,6)	24,0 (11,6, 216,0)	23,8 (4,1, 120,0)	8,4 (3,9, 25,1)
Διάρκεια CCyR^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M το έτος 5, % (95% CI)	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 το έτος 10, % (95% CI)	63,4 (54,0, 72,8)	40,8 (22,0, 59,6)	40,0 (18,5, 61,5)	N/E
Διάμεση, εβδομάδες (95% CI)	N/R	252,0 (24,0, N/E)	72,0 (36,1, N/E)	20,0 (9,1, 29,6)
Χρόνος έως την MMR για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο^b, διάμεση (εύρος), εβδομάδες	35,6 (3,1, 367,1)	12,4 (4,0, 171,7)	36,1 (12,1, 144,1)	4,7 (3,9, 168,9)
Διάρκεια MMR^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M το έτος 5, % (95% CI)	74,1 (64,2, 83,9)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	60,0 (17,1, 100,0)
K-M το έτος 10, % (95% CI)	63,4 (50,2, 76,6)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	N/E
Διάμεση, εβδομάδες (95% CI)	N/R	N/R	N/R	N/R

	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη μόνο	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη και δασατινίμπη ή νιλοτινίμπη	Επιταχυνόμενη Φάση με προηγούμενη θεραπεία τουλάχιστον με ιματινίμπη	Βλαστική Φάση με προηγούμενη θεραπεία τουλάχιστον με ιματινίμπη
Χρόνος έως την MR ⁴ για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο ^β , διάμεση (εύρος), εβδομάδες	28,0 (3,1, 583,1)	23,8 (4,0, 240,1)	24,1 (22,9, 96,0)	4,7 (3,9, 284,9)
Διάρκεια MR ^{4β,ε} K-M το έτος 5, % (95% CI) K-M το έτος 10, % (95% CI) Διάμεση, εβδομάδες (95% CI)	N=73 74,7 (64,2, 85,2) 60,8 (46,1, 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
Μεταβολή σε Επιταχυνόμενη Φάση/Βλαστική Φάση ^γ Μετάλλαξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/A
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ^γ CumInc το έτος 5, % (95% CI) ^γ CumInc το έτος 10, % (95% CI) ^δ	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
Ολική Επιβίωση ^γ K-M το έτος 5, % (95% CI) K-M το έτος 10, % (95% CI) Διάμεση, μήνες (95% CI)	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=64 122,5 (7,1, 37,9) 22,5 (7,1, 37,9) 10,9 (8,7, 19,7)

Ημερομηνία λήψης των δεδομένων: Μελέτη Φάσης 1/2 02Οκτ2015, Μελέτη Επέκτασης 02Σεπτ2020.

Κριτήρια Κυτταρογενετικής Ανταπόκρισης: η MCyR περιλάμβανε Πλήρεις [0% Ph+ μεταφάσεις του μυελού των οστών ή < 1% θετικά κύτταρα από φθορίζουσα in situ υβριδοποίηση (fluorescent in situ hybridization - FISH)] ή μερικές (1%-35%) κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις. Οι κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις βασίστηκαν στο ποσοστό των Ph+ μεταφάσεων μεταξύ ≥ 20 μεταφασικών κυττάρων σε κάθε δείγμα μυελού των οστών. Η ανάλυση FISH (≥ 200 κύτταρα) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για κυτταρογενετικές αξιολογήσεις μετά την έναρξη εάν ≥ 20 μεταφάσεις δεν ήταν διαθέσιμες. Στη μελέτη επέκτασης, η CCyR αποδιδόταν από την MMR εάν δεν υπήρχε διαθέσιμη έγκυρη αξιολόγηση κυτταρογένεσης σε κάποια συγκεκριμένη ημερομηνία.

Κριτήρια μοριακής ανταπόκρισης: στη Μελέτη Φάσης 1/2, η MMR/MR⁴ ορίστηκε ως μετάγραφα BCR-ABL $\leq 0,1/0,01\%$ όπως αξιολογήθηκαν από κεντρικό εργαστήριο (όχι στη διεθνή κλίμακα). Στη μελέτη επέκτασης, για τα άτομα που ανταποκρίθηκαν οι MMR/MR⁴ σημειώθηκαν στην αναφορά περίπτωσης, όπως αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο.

Συντμήσεις: AP=επιταχυνόμενη φάση, BP=βλαστική φάση, Ph+=θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, CP=χρόνια φάση, ΧΜΛ=χρόνια μυελογενής λευχαιμία, K-M=Kaplan-Meier, N/n=αριθμός ασθενών, N/A=δεν εφαρμόζεται, N/R=δεν επιτεύχθηκε μέχρι το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης, N/E=μη εκτιμήσιμο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MCyR=μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση, CCyR=πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση, CumInc=αθροιστική επίπτωση, MMR=μείζων μοριακή ανταπόκριση, BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson.

^α. Περιλαμβάνει ασθενείς (N) με έγκυρη αξιολόγηση αναφοράς για κυτταρογενετική ανταπόκριση και τους ασθενείς που δεν προέρχονται από την Κίνα, τη Νότια Αφρική, την Ινδία ή τη Ρωσία για μοριακή ανταπόκριση, καθώς δεν μπόρεσε να γίνει εξαγωγή των δειγμάτων για μοριακή αξιολόγηση σε αυτές τις χώρες. Οι αναλύσεις επιτρέπουν σε αυτούς που ανταποκρίνονταν κατά την έναρξη και οι οποίοι

διατήρησαν την ανταπόκριση μετά την έναρξη να ορίζονται ως ανταποκρινόμενοι. Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (χρόνος από την πρώτη δόση του τελευταίου ασθενούς έως την ημέρα λήψης των δεδομένων) 120 μηνών.

^β Περιλαμβάνει ασθενείς (N) στους οποίους επιτεύχθηκε ή διατηρήθηκε η ανταπόκριση.

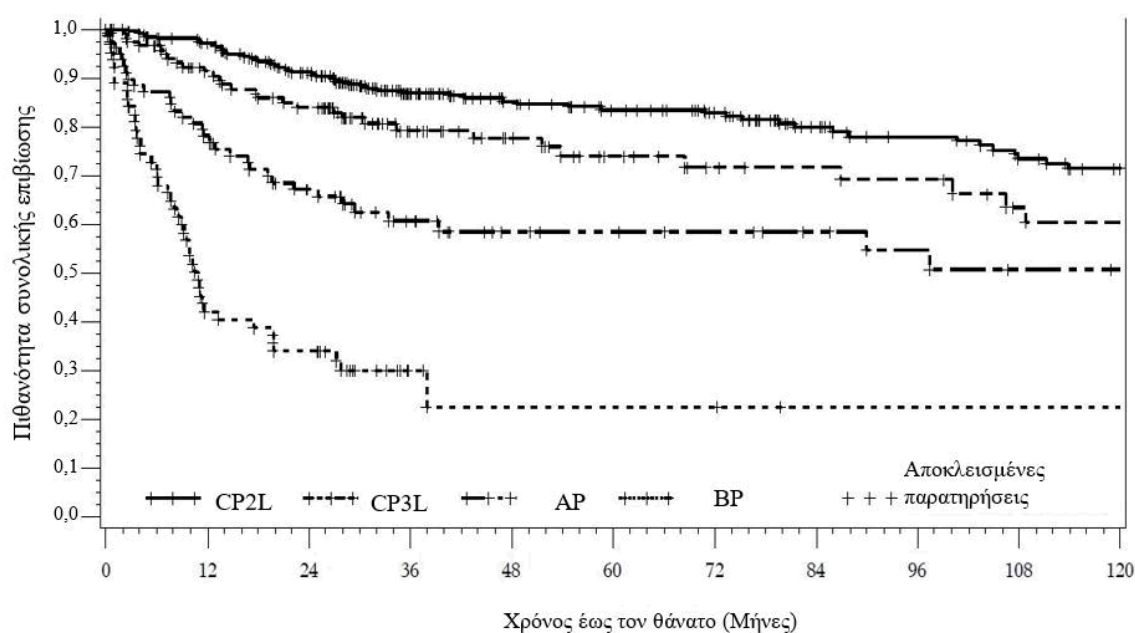
^γ Περιλαμβάνει ασθενείς (N) που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση βοσουτινίμπης.

^δ Ανάλυση αθροιστικής επίπτωσης προσαρμοσμένη με βάση τον συναγωνιστικό κίνδυνο διακοπής της θεραπείας χωρίς το συμβάν.

^ε Δεν αναλύθηκε για ομάδες με περιορισμένους αριθμούς.

Η Συνολική Επιβίωση στις κοορτές χρόνιας φάσης, επιταχυνόμενης φάσης και βλαστικής φάσης παρουσιάζεται σε μορφή γραφήματος στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4 – Εκτίμηση Kaplan-Meier Συνολικής Επιβίωσης (OS) σε CP2L, CP3L, επιταχυνόμενη φάση (AP) και βλαστική φάση (BP)



Συμμετέχων σε κίνδυνο/Αθροιστικά συμβάντα (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	84/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	24/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Βάσει των περιορισμένων κλινικών δεδομένων από τη μελέτη Φάσης 1/2, παρατηρήθηκαν κάποιες ενδείξεις κλινικής δραστηριότητας σε ασθενείς με BCR-ABL μεταλλάξεις (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9 – Ανταπόκριση με βάση την κατάσταση BCR-ABL μετάλλαξης κατά την έναρξη της θεραπείας σε αξιολογήσιμο πληθυσμό με ΧΜΛ σε χρόνια φάση: προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη και δασατινίμη ή/και νιλοτινίμη (τρίτης γραμμής)

BCR-ABL κατάσταση μετάλλαξης κατά την έναρξη της θεραπείας	Επίπτωση κατά την έναρξη της θεραπείας n (%)^a	MCyR που επιτεύχθηκε ή διατηρήθηκε Resp/Eval^b (%) N=112
Μετάλλαξη που αξιολογήθηκε	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Καμία μετάλλαξη	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Τουλάχιστον 1 μετάλλαξη	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Μεταλλάξεις αντοχής σε δασατινίμη	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Μεταλλάξεις αντοχής σε νιλοτινίμη ^γ	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)

Ημερομηνία λήψης δεδομένων: Μελέτη Φάσης 1/2 02Οκτ2015, Μελέτη Επέκτασης 02Σεπτ2020

Σημείωση: Οι μεταλλάξεις κατά την έναρξη εντοπίστηκαν πριν την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης των ασθενών.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CP=χρόνια φάση, ΧΜΛ=χρόνια μυελογενής λευχαιμία, MCyR=μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση, N/n=αριθμός ασθενών, Resp=ανταποκρινόμενοι, Eval=αξιολογήσιμοι.

^a Το ποσοστό βασίζεται στον αριθμό των ασθενών για τους οποίους υπήρξε αξιολόγηση της μετάλλαξης κατά την έναρξη της θεραπείας.

^b Ο αξιολογήσιμος πληθυσμός περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι είχαν μία αξιόπιστη αξιολόγηση της νόσου κατά την έναρξη.

^γ 2 ασθενείς είχαν περισσότερες από 1 μεταλλάξεις σε αυτή την κατηγορία.

Σε ένα ασθενή με E255V μετάλλαξη, που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με νιλοτινίμη επιτεύχθηκε CHR ως η καλύτερη ανταπόκριση.

In vitro έλεγχος έδειξε ότι η βοσοτινίμη είχε περιορισμένη δραστηριότητα έναντι της T315I ή της V299L μετάλλαξης. Επομένως, δεν αναμένεται κλινική δραστηριότητα σε ασθενείς με τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις.

Κλινική μελέτη Φάσης 4 σε Ph+ ΧΜΛ που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με 1 ή περισσότερους TKIs)

Πραγματοποιήθηκε μια ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους Φάσης 4 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της βοσοτινίμης 500 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ΧΜΛ ανθεκτικούς ή μη ανεκτικούς στους TKIs με ξεχωριστές κοορτές για τη νόσο χρόνιας φάσης, επιταχυνόμενης φάσης ή βλαστικής φάσης που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με 1 ή περισσότερους TKIs.

Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 163 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βοσοτινίμη, συμπεριλαμβανομένων 46 ασθενών με Ph+ ΧΜΛ χρόνιας φάσης και είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με 1 προηγούμενο TKI (ιματινίμη ή δασατινίμη ή νιλοτινίμη), 61 ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ χρόνιας φάσης που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με 2 προηγούμενους TKIs (ιματινίμη ή/και δασατινίμη ή/και νιλοτινίμη), 49 ασθενείς με Ph+ CML χρόνιας φάσης που είχαν λάβει θεραπεία με 3 προηγούμενους TKIs (ιματινίμη και δασατινίμη και νιλοτινίμη), 4 ασθενείς με Ph+ CML επιταχυνόμενης φάσης που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με τουλάχιστον 1 TKI (2 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με 2 προηγούμενους TKIs και 2 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με 3 προηγούμενους TKIs) και 3 ασθενείς με Ph- ΧΜΛ που είχαν λάβει θεραπεία με τουλάχιστον 1 προηγούμενο TKI.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αθροιστική επιβεβαιωμένη MCyR έως το έτος 1 (Εβδομάδα 52) στους ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ χρόνιας φάσης που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με 1 ή 2 προηγούμενους TKIs και τους ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ χρόνιας φάσης που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με 3 προηγούμενους TKIs. Για τους ασθενείς Ph+ ΧΜΛ επιταχυνόμενης φάσης και βλαστικής φάσης με οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία με TKI, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αθροιστική επιβεβαιωμένη συνολική αιματολογική ανταπόκριση (OHR) έως το έτος 1 (Εβδομάδα 52). Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ χρόνιας φάσης περιλαμβάνουν τη συνολική κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση, τη διάρκεια της κυτταρογενετικής και της μοριακής ανταπόκρισης, την ανταπόκριση στις μεταλλάξεις κατά την έναρξη, τη μεταβολή σε επιταχυνόμενης φάσης/βλαστικής φάσης, την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS). Πρόσθετα καταληκτικά σημεία στην κοόρτη Ph+ επιταχυνόμενης/βλαστικής φάσης είναι τα αθροιστικά ποσοστά κυτταρογενετικής και μοριακής ανταπόκρισης, η PFS και η OS.

Ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης

Το κύριο καταληκτικό σημείο του αθροιστικού επιβεβαιωμένου ποσοστού MCyR (95% CI) έως το έτος 1 (52 εβδομάδες) ήταν 76,5% (66,9, 84,5) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 1 ή 2 προηγούμενους TKIs και 62,2% (46,5, 76,2) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 3 προηγούμενους TKIs.

Τα πρόσθετα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, μετά από ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 3 ετών, σε ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ χρόνιας φάσης που είχαν λάβει θεραπεία με 1 [διάμεση διάρκεια θεραπείας 47,5 μηνών (εύρος: 0,9 έως 50,1 μηνών) και 60,9% να παραμένει σε θεραπεία], 2 [διάμεση διάρκεια θεραπείας 41,9 μηνών (εύρος: 0,4 έως 48,9 μηνών) και 45,9% να παραμένει σε θεραπεία] και 3 [διάμεση διάρκεια θεραπείας 20,0 μηνών (εύρος: 0,2 έως 48,9 μηνών) και 38,8% να παραμένει σε θεραπεία] προηγούμενους TKIs παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε προθεραπευμένους ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση

	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με 1 TKI	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με 2 TKI	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με 3 TKI	Συνολική κοόρτη Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση
Αθροιστική επιβεβαιωμένη MCyR^a έως το έτος 1, % (95% CI)	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)
Αθροιστική κυτταρογενετική ανταπόκριση^{a,β}	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95% CI)	88,4 (74,9, 96,1)	85,5 (73,3, 93,5)	77,8 (62,9, 88,8)	83,9 (76,9, 89,5)
CCyR, % (95% CI)	86,0 (72,1, 94,7)	83,6 (71,2, 92,2)	73,3 (58,1, 85,4)	81,1 (73,7, 87,2)

Αθροιστική μοριακή ανταπόκριση^{α,β}	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95% CI)	82,6 (68,6, 92,2)	76,4 (63,0, 86,8)	56,3 (41,2, 70,5)	71,8 (63,9, 78,9)
MR⁴, % (95% CI)	73,9 (58,9, 85,7)	63,6 (49,6, 76,2)	41,7 (27,6, 56,8)	59,7 (51,4, 67,7)
MR^{4,5}, % (95% CI)	58,7 (43,2, 73,0)	50,9 (37,1, 64,6)	35,4 (22,2, 50,5)	48,3 (40,1, 56,6)
Χρόνος έως την κυτταρογενετική ανταπόκριση για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο^β, διάμεση (εύρος), μήνες				
MCyR	3,0 (1,0, 11,8)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 11,8)
CCyR	3,0 (1,0, 17,6)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 17,6)
Διάρκεια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης^β				
MCyR, K-M το έτος 3, % (95% CI)	96,6 (77,9, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	96,9 (79,8, 99,6)	95,6 (88,7, 98,4)
CCyR, K-M το έτος 3, % (95% CI)	96,4 (77,2, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	100,0 (100,0, 100,0)	96,5 (89,5, 98,9)
Χρόνος έως τη μοριακή ανταπόκριση για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο, διάμεση (εύρος), μήνες				
MMR	3,0 (2,8, 23,3)	3,0 (1,0, 35,9)	3,1 (1,8, 9,3)	3,0 (1,0, 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8, 47,4)	3,1 (1,0, 36,1)	3,2 (1,8, 47,9)	5,5 (1,0, 47,9)
MR^{4,5}	9,2 (2,8, 47,6)	6,0 (2,8, 36,2)	5,8 (1,8, 18,0)	6,0 (1,8, 47,6)
Διάρκεια μοριακής ανταπόκρισης^β				
MMR, K-M το έτος 3, % (95% CI)	90,7 (73,9, 96,9)	81,5 (63,2, 91,3)	90,2 (65,9, 97,5)	87,2 (78,0, 92,7)
MR⁴, K-M το έτος 3, % (95% CI)	89,5 (70,9, 96,5)	68,7 (48,0, 82,5)	85,2 (51,9, 96,2)	80,7 (69,4, 88,1)

Ημερομηνία λήψης των δεδομένων: 23 Νοεμ 2020.

Συντμήσεις: Ph+ = θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, CP = χρόνια φάση, ΧΜΛ = χρόνια μυελογενής λευχαιμία, K-M = Kaplan-Meier, N = αριθμός ασθενών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, MCyR = μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση, CCyR = πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση, MMR = μείζων μοριακή ανταπόκριση, MR⁴ = ≥ 4 μείωση log των μεταγράφων BCR-ABL από την τυποποιημένη τιμή έναρξης, MR^{4,5} = $\geq 4,5$ μείωση log των μεταγράφων BCR-ABL από την τυποποιημένη τιμή έναρξης.

Κριτήρια αθροιστικής επιβιωμένης MCyR: Η ανταπόκριση επιβεβαιώνεται με 2 διαδοχικές αξιολογήσεις σε διάστημα τουλάχιστον 28 ημερών μεταξύ τους. Προκειμένου να θεωρείται ότι έχει ανταποκριθεί, ο ασθενής πρέπει

να έχει διατηρήσει ανταπόκριση έναρξης επί τουλάχιστον 52 εβδομάδες ή να έχει βελτιωθεί από την τιμή έναρξης. Οι ασθενείς με μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση (PCyR) κατά την έναρξη πρέπει να επιτύχουν CCyR κατά τη θεραπεία, προκειμένου να υπολογιστούν ως κυτταρογενετικά ανταποκριθέντες. Οι ασθενείς με τουλάχιστον MMR και βαθύτερη μοριακή ανταπόκριση από την έναρξη υπολογίζονται ως με επιβεβαιωμένη CCyR.

Κριτήρια αθροιστικής επιβεβαιωμένης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: Στη Μείζονα Κυτταρογενετική Ανταπόκριση συμπεριλήφθηκαν οι πλήρεις [0% μεταφάσεις Ph+ από τον μυελό των οστών ή < 1% θετικά κύτταρα από φθορίζουσα in situ υβριδοποίηση (FISH)] ή οι μερικές (1%-35%) κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις. Οι κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις βασίστηκαν στο ποσοστό των Ph+ μεταφάσεων μεταξύ ≥ 20 κυττάρων μετάφασης σε κάθε δείγμα μυελού των οστών. Η FISH (≥ 200 κύτταρα) μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση της CCyR εάν δεν ήταν διαθέσιμες ≥ 20 μεταφάσεις. Οι ασθενείς χωρίς έγκυρη αξιολόγηση του μυελού των οστών ή FISH και με τουλάχιστον MMR υπολογίζονται ως CCyR.

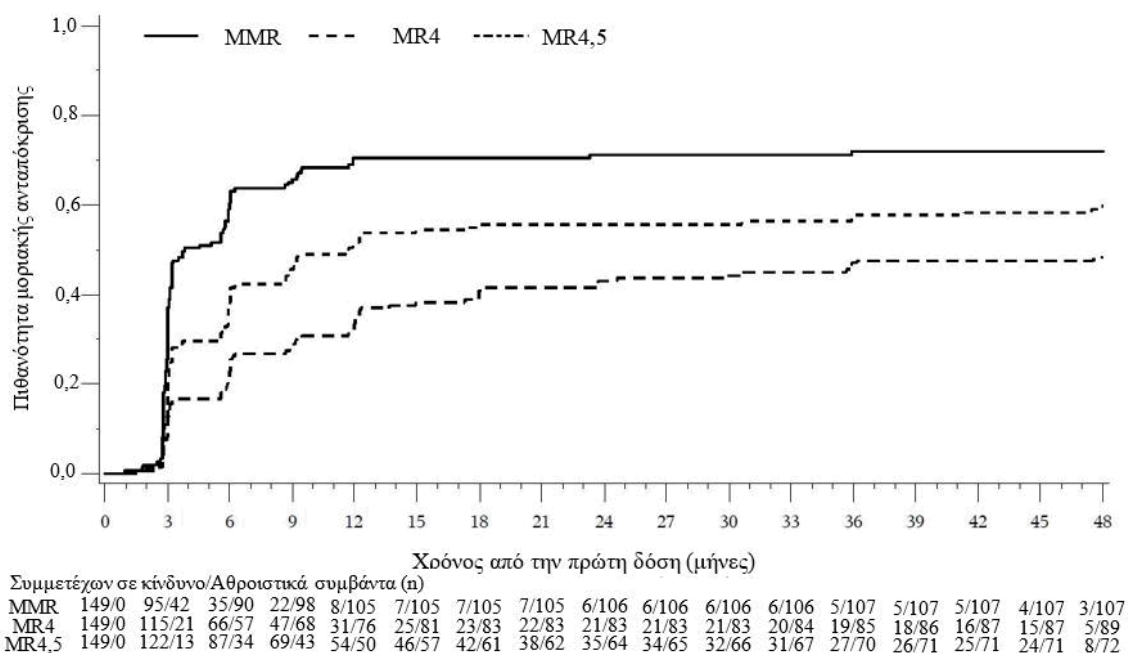
Κριτήρια αθροιστικής μοριακής ανταπόκρισης: Οι MMR, MR⁴ και MR^{4,5} ορίστηκαν ως λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ και $\leq 0,0032\%$ σε διεθνή κλίμακα, αντίστοιχα (αντιστοιχεί σε μείωση log ≥ 3 , ≥ 4 και $\geq 4,5$ από την τυποποιημένη τιμή έναρξης) με αξιολόγηση τουλάχιστον 10.000, 10.000 και 32.000 μεταγραφών ABL από το κεντρικό εργαστήριο, αντίστοιχα.

^a Περιλαμβάνει ασθενείς (N) με έγκυρη αξιολόγηση αναφοράς. Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (χρόνος από την πρώτη δόση του τελευταίου ασθενούς έως την ημέρα λήξης των δεδομένων) 36 μηνών.

^b Περιλαμβάνει ασθενείς (N) στους οποίους επιτεύχθηκε ή διατηρήθηκε η ανταπόκριση.

Η αθροιστική επίπτωση MMR, MR⁴ και MR^{4,5} προσαρμοσμένη με βάση τον συναγωνιστικό κίνδυνο διακοπής της θεραπείας χωρίς το συμβάν παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

Εικόνα 5 – Αθροιστική Επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης (πληθυσμός σε χρόνια φάση με δυνατότητα αξιολόγησης)



Οι τιμές μοριακής ανταπόκρισης που επιτεύχθηκαν ανά γραμμή θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 – Μοριακή ανταπόκριση που επιτεύχθηκε

	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με 1 TKI	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με 2 TKIs	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με 3 TKIs	Συνολική κοόρτη Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση
Ασθενείς χωρίς MMR στην έναρξη^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95% CI)	76,0 (54,9, 90,6)	64,3 (44,1, 81,4)	38,5 (20,2, 59,4)	59,5 (47,9, 70,4)
Ασθενείς χωρίς MR⁴ κατά την έναρξη^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95% CI)	70,3 (53,0,84,1)	55,3 (38,3,71,4)	32,4 (18,0, 49,8)	52,7 (43,0, 62,2)
Ασθενείς χωρίς MR^{4,5} κατά την έναρξη^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4,5}, % (95% CI)	54,8 (38,7, 70,2)	43,5 (28,9, 58,9)	30,2 (17,2, 46,1)	42,7 (34,1, 51,7)
Ασθενείς με MMR κατά την έναρξη^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Βαθύτερη MR, % (95% CI)	85,7 (63,7, 97,0)	66,7 (46,0, 83,5)	63,6 (40,7, 82,8)	71,4 (59,4, 81,6)
Ημερομηνία λήψης των δεδομένων: 23Νοεμ2020. Συντμήσεις: Ph+= θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, CP=χρόνια φάση, ΧΜΛ=χρόνια μυελογενής λευχαιμία, N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MMR= μείζων μοριακή ανταπόκριση, MR=μοριακή ανταπόκριση, MR⁴≥ 4 μείωση log στα μετάγραφα BCR-ABL από την τυποποιημένη τιμή έναρξης, MR^{4,5}≥ 4,5 μείωση log στα μετάγραφα BCR-ABL από την τυποποιημένη τιμή έναρξης. ^a Περιλαμβάνει ασθενείς (N) με έγκυρη αξιολόγηση αναφοράς. Προκειμένου να θεωρείται ότι έχουν ανταποκριθεί, οι ασθενείς πρέπει να έχουν βελτιωμένη ανταπόκριση από την έναρξη. Κριτήρια μοριακής ανταπόκρισης: Οι MMR, MR⁴ και MR^{4,5} ορίστηκαν ως λόγος BCR-ABL/ABL ≤ 0,1%, ≤ 0,01% και ≤ 0,0032% σε διεθνή κλίμακα, αντίστοιχα (αντιστοιχεί σε μείωση log ≥ 3, ≥ 4 και ≥ 4,5 από την τυποποιημένη τιμή έναρξης) με αξιολόγηση τουλάχιστον 10.000, 10.000 και 32.000 μεταγραφών ABL από το κεντρικό εργαστήριο, αντίστοιχα.				

Στους ασθενείς σε χρόνια φάση, δεν υπήρξε πρόοδος σε ΧΜΛ επιταχυνόμενης φάσης ή βλαστικής φάσης κατά τη θεραπεία.

Ασθενείς με ΧΜΛ επιταχυνόμενης φάσης

Στους ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 22,1 μήνες (εύρος: 1,6 έως 50,1 μηνών), η αθροιστική επιβεβαιωμένη OHR έως το έτος 1 (52 εβδομάδες) ήταν 75,0% (95% CI: 19,4, 99,4), όπως και το αθροιστικό ποσοστό CCyR, και οι 3 ασθενείς διατήρησαν την CCyR τους κατά τη θεραπεία.

Ανταπόκριση σύμφωνα με τις μεταλλάξεις BCR-ABL στην έναρξη

Δέκα ασθενείς στην κοόρτη χρόνιας φάσης είχαν μεταλλάξεις κατά την έναρξη [A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V (n=1 καθεμία), Y253F και G250E (n=2 καθεμία)]. Ένας ασθενής στην κοόρτη χρόνιας φάσης είχε μια μετάλλαξη F359I που ανιχνεύτηκε την ημέρα 8 της μελέτης. Ένας ασθενής στην κοόρτη επιταχυνόμενης φάσης είχε 2 μεταλλάξεις (F311L και L387F) κατά την έναρξη. Στην κοόρτη χρόνιας φάσης, μεταξύ των ασθενών με μεταλλάξεις, παρατηρήθηκαν μοριακές ανταποκρίσεις σε 4/11 (36,4%) ασθενείς, 1 ασθενής με μετάλλαξη E255V πέτυχε MMR και

3 ασθενείς με F359I, Y253F και A365V αντίστοιχα πέτυχαν MR^{4,5}. Ο ασθενής με μεταλλάξεις στην κοόρτη επιταχυνόμενης φάσης δεν πέτυχε καμία ανταπόκριση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Bosulif σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη ΧΜΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση άπαξ δόσης βοσουτινίμπης (500 mg) με τροφή σε υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 34%. Η απορρόφηση ήταν σχετικά αργή, ενώ ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) επιτεύχθηκε μετά από 6 ώρες. Η βοσουτινίμπη παρουσιάζει δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις της AUC και της C_{max} στο δοσολογικό εύρος από 200 έως 600 mg. Η λήψη τροφής αύξησε τη C_{max} της βοσουτινίμπης κατά 1,8 φορές και την AUC της βοσουτινίμπης κατά 1,7 φορές σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Σε ασθενείς με ΧΜΛ σε σταθερή κατάσταση, η C_{max} (γεωμετρικός μέσος, συντελεστής διακύμανσης [CV]%) ήταν 145 (14) ng/ml και η AUC_{ss} (γεωμετρικός μέσος, CV%) ήταν 2.700 (16) ng·h/ml μετά από καθημερινή χορήγηση βοσουτινίμπης σε δόση 400 mg μαζί με φαγητό. Μετά τη λήψη 500 mg βοσουτινίμπης καθημερινά μαζί με φαγητό, η C_{max} ήταν 200 (6) ng/ml και η AUC_{ss} ήταν 3,640 (12) ng·h/ml. Η υδατοδιαλυτότητα της βοσουτινίμπης είναι εξαρτώμενη από το pH και η απορρόφηση μειώνεται όταν το γαστρικό pH αυξάνεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατανομή

Μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας άπαξ δόσης βοσουτινίμπης των 120 mg σε υγιή άτομα, η βοσουτινίμπη είχε μέσο (% συντελεστής διακύμανσης [CV]) όγκο κατανομής 2.331 (32) l, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βοσουτινίμπη κατανέμεται ευρέως στον εξωαγγειακό ιστό.

Η βοσουτινίμπη συνδέθηκε εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* (94%) και *ex vivo* σε υγιή άτομα (96%), ενώ η σύνδεση δεν ήταν εξαρτημένη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

In vitro και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βοσουτινίμπη (μητρική ουσία) υφίσταται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό στους ανθρώπους. Μετά από χορήγηση άπαξ ή πολλαπλών δόσεων βοσουτινίμπης (400 ή 500 mg) σε ανθρώπους, οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες φάνηκε ότι είναι το αποχλωριωμένο οξείδιο της βοσουτινίμπης (M2) και η N-απομεθυλιωμένη (M5) βοσουτινίμπη, ενώ το N-οξείδιο (M6) της βοσουτινίμπης ήταν δευτερεύων κυκλοφορών μεταβολίτης. Η συστηματική έκθεση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη αποτελούσε το 25% της μητρικής ουσίας, ενώ το αποχλωριωμένο οξείδιο του μεταβολίτη αποτελούσε το 19% της μητρικής ουσίας. Και οι 3 μεταβολίτες εμφάνισαν δράση που αντιστοιχούσε με το ≤ 5% της δράσης της βοσουτινίμπης σε μία δοκιμασία πολλαπλασιασμού ανεξάρτητη από την προσκόλληση των Src-μετασχηματισμένων ινοβλαστών. Στα κόπρανα, η βοσουτινίμπη και η N-απομεθυλιωμένη βοσουτινίμπη ήταν τα κύρια σχετιζόμενα με το φάρμακο συστατικά. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το κύριο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της βοσουτινίμπης είναι το CYP3A4 και μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξαν ότι η κετοконаζόλη και ριφαμπικίνη είχαν έντονη επίδραση στη φαρμακοκινητική της βοσουτινίμπης (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολισμός της βοσουτινίμπης από τα ισοένζυμα CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A5.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας άπαξ δόσης βοσουτινίμπης των 120 mg σε υγιή άτομα, ο μέσος (%CV) τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 35,5 (24) ώρες, ενώ η μέση (%CV) κάθαρση ήταν 61,9 (26) l/h. Σε μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με από στόματος βοσουτινίμπης, ανακτήθηκε κατά μέσο όρο το 94,6% της συνολικής δόσης μέσα σε 9 ημέρες· τα κόπρανα (91,3%) ήταν η κύρια οδός απέκκρισης, ενώ το 3,29% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό της δόσης ανακτήθηκε εντός 96 ωρών. Η απέκκριση της αμετάβλητης βοσουτινίμπης στα ούρα ήταν χαμηλή,

κινούμενη περίπου στο 1% της δόσης, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις συμπαγείς όγκους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Εκτιμήθηκε η χορήγηση δόσης βοσουτινίμπης 200 mg μαζί με τροφή σε μία κοόρτη 18 ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A, B και C κατά Child-Pugh) και 9 αντίστοιχα υγιή άτομα. Η C_{max} της βοσουτινίμπης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 2,4 φορές, 2 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα, στις κατηγορίες A, B και C κατά Child-Pugh, ενώ η AUC της βοσουτινίμπης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 2,3 φορές, 2 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα. Ο $t_{1/2}$ της βοσουτινίμπης αυξήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη της νεφρικής δυσλειτουργίας χορηγήθηκε άπαξ δόση βοσουτινίμπης 200 mg με τροφή σε 26 άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε 8 αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Η νεφρική δυσλειτουργία εκτιμήθηκε με βάση την τιμή CL_{Cr} (υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) < 30 ml/min (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) ή $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (ήπια νεφρική δυσλειτουργία). Τα άτομα με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση της AUC έναντι των υγιών εθελοντών κατά 35% και 60%, αντίστοιχα. Η μέγιστη έκθεση C_{max} αυξήθηκε κατά 28% και 34% στις ομάδες με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η έκθεση στη βοσουτινίμπη δεν αυξήθηκε στα άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής της βοσουτινίμπης στα άτομα με νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιος με εκείνον στα υγιή άτομα.

Οι προσαρμογές της δόσης για νεφρική δυσλειτουργία βασίστηκαν στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης και τη γνωστή γραμμική φαρμακοκινητική της βοσουτινίμπης στο εύρος δόσεων από 200 έως 600 mg.

Ηλικία, φύλο και φυλή

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων των συγκεκριμένων δημογραφικών παραγόντων. Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε ασθενείς με Ph+ λευχαιμία ή κακοήγη συμπαγή όγκο και σε υγιή άτομα δείχνουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου ή του σωματικού βάρους. Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι οι Ασιάτες παρουσίαζαν μικρότερη κάθαρση κατά 18% που αντιστοιχεί σε αύξηση της έκθεσης στη βοσουτινίμπη (AUC) κατά 25%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Bosulif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βοσουτινίμπη έχει εκτιμηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και φωτοτοξικότητας.

Φαρμακολογική ασφάλεια

Η βοσουτινίμπη δεν επηρέασε την αναπνευστική λειτουργία. Σε μία μελέτη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), οι επίμυες που έλαβαν βοσουτινίμπη παρουσίασαν μειωμένο μέγεθος της κόρης του οφθαλμού και διαταραχές της βάδισης. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) για το μέγεθος της κόρης του οφθαλμού, ενώ το NOEL για τις διαταραχές της βάδισης σημειώθηκε σε περίπου 11 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 8 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 500 mg (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος). Η *in vitro* δράση της βοσουτινίμπης σε δοκιμασίες hERG έδειξε ότι υπάρχει πιθανότητα παράτασης της καρδιακής κοιλιακής επαναπόλωσης (QTc). Σε μία μελέτη χορήγησης βοσουτινίμπης από το στόμα σε σκύλους, η βοσουτινίμπη δεν προκάλεσε μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, παθολογικές κολπικές ή

κοιλιακές αρρυθμίες ή επιμήκυνση του διαστήματος PR, QRS ή QTc στο ΗΚΓ σε εκθέσεις έως και 3 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 2 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 500 mg (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος). Παρατηρήθηκε καθυστερημένη αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Σε μια μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης σε σκύλους, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας και μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, καθώς επίσης ελάχιστη επιμήκυνση του διαστήματος QTc (< 10 msec) σε εκθέσεις περίπου 6 φορές έως 20 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 4 φορές έως 15 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 500 mg (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος). Η σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων επιδράσεων και της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν ασαφής.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες διάρκειας έως 6 μηνών και σε σκύλους διάρκειας έως 9 μηνών κατέδειξαν το γαστρεντερικό σύστημα ως το κύριο όργανο-στόχο της τοξικότητας της βοσουτινίμπης. Τα κλινικά σημεία τοξικότητας περιελάμβαναν μεταβολές στα κόπρανα και συσχετίστηκαν με μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους που μερικές φορές οδήγησε σε θάνατο ή προαιρετική ευθανασία.

Ιστοπαθολογικά παρατηρήθηκαν διαστολή του αυλού, υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, αιμορραγία, διάβρωση και οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα και ερυθροκυττάρωση λεμφοειδών κόλπων, καθώς επίσης και αιμορραγία στους μεσεντέριους λεμφαδένες. Το ήπαρ επίσης εντοπίστηκε ως όργανο-στόχος σε επίμυες. Οι τοξικότητες χαρακτηρίστηκαν από μία αύξηση στο βάρος του ήπατος σε συσχέτιση με ηπατοκυτταρική υπερτροφία η οποία εμφανίστηκε απουσία των αυξημένων ηπατικών ενζύμων ή μικροσκοπικών σημείων ηπατοκυτταρικής κυτταροτοξικότητας, ενώ είναι αγνώστου συσχέτισης στον άνθρωπο. Η σύγκριση της έκθεσης σε όλα τα είδη δείχνει ότι η έκθεση που δεν προκάλεσε ανεπιθύμητα συμβάντα στις εξάμηνες και εννιάμηνες μελέτες τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, αντίστοιχα, ήταν παρόμοια με την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση 400 mg ή 500 mg (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος).

Γονοτοξικότητα

Οι μελέτες γονοτοξικότητας σε βακτηριακά *in vitro* συστήματα και σε *in vitro* και *in vivo* συστήματα θηλαστικών με ή χωρίς ενεργοποίηση του μεταβολισμού δεν παρείχε ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης της βοσουτινίμπης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή ικανότητα και στην ανάπτυξη

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επίμυες, η γονιμότητα ήταν ελαφρώς μειωμένη στα αρσενικά. Στα θηλυκά παρατηρήθηκαν αφενός αυξημένες απορροφήσεις εμβρύων και αφετέρου μείωση των εμφυτεύσεων στη μήτρα και των βιώσιμων εμβρύων. Η δόση στην οποία δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα των αρσενικών (30 mg/kg/ημέρα) και των θηλυκών (3 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε εκθέσεις 0,6 φορές και 0,3 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, ενώ η ανθρώπινη έκθεση είναι αποτέλεσμα της χορήγησης κλινικής δόσης 400 mg και 0,5 φορές και 0,2 φορές μικρότερες, αντίστοιχα, ενώ η ανθρώπινη έκθεση είναι αποτέλεσμα της χορήγησης κλινικής δόσης 500 mg (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος). Η επίδραση στην γονιμότητα των ανδρών δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Η έκθεση του εμβρύου σε ραδιενέργεια προερχόμενη από τη βοσουτινίμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προσδιορίστηκε σε μία μελέτη μεταφοράς μέσω του πλακούντα σε εγκυμονούντες επίμυες Sprague-Dawley. Σε μια μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση σε επίμυες, παρουσιάστηκε μειωμένος αριθμός γεννήσεων νεογνών στη δόση των ≥ 30 mg/kg/ημέρα, ενώ παρουσιάστηκε αυξημένη επίπτωση συνολικής απώλειας των νεογνών και μειωμένης ανάπτυξης των απογόνων μετά τη γέννηση στη δόση των 70 mg/kg/ημέρα. Η δόση στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στην ανάπτυξη (10 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε εκθέσεις ίσες με 1,3 φορές και 1,0 φορά μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 500 mg, αντίστοιχα (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος). Σε μία μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε κονίλους όπου χορηγήθηκαν δόσεις τοξικές για τη μητέρα, παρατηρήθηκαν εμβρυικές ανωμαλίες (συνενωμένα στερνίδια και 2 έμβρυα με διάφορες σπλαχνικές

ανωμαλίες) και ελαφρά ελαττωμένο εμβρυικό σωματικό βάρος. Η έκθεση στην υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε κονίκλους (10 mg/kg/ημέρα) και δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ήταν 0,9 φορές και 0,7 φορές μικρότερη από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg ή 500 mg, αντίστοιχα, (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος).

Μετά από άπαξ χορήγηση (10 mg/kg) ραδιοσημασμένης με [¹⁴C] βοσουτινίμης από το στόμα σε θηλάζοντες επίμυες Sprague-Dawley, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εύκολα στο μητρικό γάλα σε διάστημα μόλις μισής ώρας μετά τη χορήγηση. Η συγκεντρώση της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν έως και 8 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη στο πλάσμα. Αυτό κατέστησε δυνατή την εμφάνιση μετρήσιμων συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο πλάσμα θηλαζόντων νεογνών.

Καρκινογένεση

Η βοσουτινίμη δεν ήταν καρκινογόνος στην 2-ετή μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες και στην 6μηνη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς rasH2.

Φωτοτοξικότητα

Η βοσουτινίμη επέδειξε την ικανότητα να απορροφά φως στο φάσμα UV-A και UV-B και κατανέμεται στο δέρμα και το ραγοειδή χιτώνα των μελαχρωστικών επιμύων. Ωστόσο, η βοσουτινίμη δεν επέδειξε φωτοτοξική δράση στο δέρμα ή τους οφθαλμούς μελαχρωστικών επιμύων που εκτέθηκαν στη βοσουτινίμη ταυτόχρονα με υπεριώδη ακτινοβολία (UV), ενώ η έκθεση στη βοσουτινίμη ήταν έως και 3 φορές και 2 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 ή των 500 mg, αντίστοιχα (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
Πολοξαμερές 188
Ποβιδόνη (E1201)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή, αδιαφανής κυψέλη (blister) τριών επιστρώσεων από Πολυβινυλοχλωρίδιο/Πολυ-χλωρο-τριφθορο-αιθυλένιο/Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC/PCTFE/PVC), σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος διαμέσου του οποίου αποσπώνται τα δισκία με πίεση, η οποία περιέχει είτε 14 ή 15 δισκία.

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε κουτί περιέχει 28, 30 ή 112 δισκία.

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε κουτί περιέχει 28 ή 30 δισκία.

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε κουτί περιέχει 28 ή 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/818/001
EU/1/13/818/002
EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/818/006
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαρτίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.