

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
Žuta, ovalna (širina: 5,6 mm; duljina: 10,7 mm), bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
Narančasta, ovalna (širina: 8,8 mm; duljina: 16,9 mm), bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i „400“ na drugoj strani.

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
Crvena, ovalna (širina: 9,5 mm; duljina: 18,3 mm), bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bosulif je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

- novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ KML) u kroničnoj fazi (engl. *chronic phase*, CP)
- Ph+ KML u kroničnoj fazi, ubrzanoj fazi (engl. *accelerated phase*, AP) i blastičnoj fazi (engl. *blast phase*, BP) koji su prethodno liječeni s jednim ili više inhibitora tirozin kinaze [engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI] te u kojih se imatinib, nilotinib i dasatinib ne smatraju prikladnim opcijama liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik iskusan u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s KML-om.

Doziranje

Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi

Preporučena doza je 400 mg bosutiniba jedanput dnevno.

Ph+ KML u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju

Preporučena doza je 500 mg bosutiniba jedanput dnevno.

U kliničkim ispitivanjima za obje indikacije liječenje bosutinibom nastavljeno je do progresije bolesti ili intolerancije terapije.

Prilagođavanje doze

U kliničkom ispitivanju faze 1/2 na bolesnicima s KML-om koji su bili otporni ili nisu podnosili prethodnu terapiju, postupna povećavanja doze s 500 mg na 600 mg jedanput na dan s hranom bila su dozvoljena u bolesnika koji nisu uspjeli postići potpun hematološki odgovor (engl. *complete haematological response*, CHR) do 8. tjedna ili potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) do 12. tjedna i nisu imali štetne događaje 3. ili većeg stupnja za koje postoji mogućnost da su povezani s ispitivanim lijekom. Naprotiv, u ispitivanju faze 3 na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi liječenim bosutinibom u dozi od 400 mg, bila su dopuštena postupna povećavanja doze u koracima od 100 mg do maksimalne doze od 600 mg jedanput na dan s hranom ako u bolesnika nisu ustanovljeni transkripti BCR-ABL (engl. *breakpoint cluster region-Abelson*) $\leq 10\%$ u 3. mjesecu, ako bolesnik nije imao nuspojavu 3. ili 4. stupnja u vrijeme postupnog povećavanja doze te ako su se sve nehematološke toksičnosti 2. stupnja povukle barem na 1. stupanj.

U kliničkom ispitivanju faze 1/2 na bolesnicima s KML-om koji su bili otporni ili nisu podnosili prethodnu terapiju te koji su započeli liječenje s ≤ 500 mg, doza se postupno povećavala do 600 mg na dan u 93 (93/558; 16,7%) bolesnika.

U ispitivanju faze 3 na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi, koji su započeli liječenje bosutinibom u dozi od 400 mg, doza je postupno povećavana do 500 mg u ukupno 58 bolesnika (21,6%). Osim toga, u 10,4% bolesnika iz skupine liječene bosutinibom doza je dodatno postupno povećavana do 600 mg.

Doze veće od 600 mg/dan još nisu ispitivane i stoga se ne smiju davati.

Prilagođavanja doze zbog nuspojava

Nehematološke nuspojave

Ako se razvije klinički značajna umjerena ili teška nehematološka toksičnost, liječenje bosutinibom mora se prekinuti, a može se nastaviti dozom smanjenom za 100 mg uzetom jedanput dnevno nakon nestanka toksičnosti. Ako je klinički primjereno, treba razmotriti ponovno postupno povećanje doze koja se primjenjivala prije smanjivanja doze uzete jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4). Bolesnici su primali doze manje od 300 mg na dan, međutim njihova djelotvornost nije ustanovljena.

Porast jetrenih transaminaza: ako se javi porast jetrenih transaminaza $> 5 \times$ institucionalne gornje granice normale (GGN), liječenje bosutinibom mora se prekinuti do oporavka na $\leq 2,5 \times$ GGN, a

može se nastaviti nakon toga s 400 mg jedanput dnevno. Ako oporavak traje dulje od 4 tjedna, mora se razmisliti o prekidu liječenja bosutinibom. Ako se javi porast transaminaza $\geq 3 \times$ GGN istodobno s porastom bilirubina $> 2 \times$ GGN i alkalne fosfataze $< 2 \times$ GGN, mora se prekinuti liječenje bosutinibom (vidjeti dio 4.4).

Proljevi: kod proljeva stupnja 3-4 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Events*, NCI CTCAE), liječenje bosutinibom mora se prekinuti i može se nastaviti s 400 mg jedanput dnevno kad dođe do oporavka do stupnja ≤ 1 (vidjeti dio 4.4).

Hematološke nuspojave

Preporučuje se smanjivanje doza kod teških ili upornih neutropenija i trombocitopenija kao što je opisano u Tablici 1:

Tablica 1 – Prilagodavanja doze zbog neutropenije i trombocitopenije

ABN ^a $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Obustaviti bosutinib sve do ABN-a $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. Nastaviti liječenje bosutinibom istom dozom ako dođe do oporavka unutar 2 tjedna. Ako vrijednosti krvne slike ostaju niske > 2 tjedna, nakon oporavka smanjiti dozu za 100 mg i nastaviti liječenje. Ako se citopenija ponovno pojavi, smanjiti dozu za dodatnih 100 mg kad dođe do oporavka i nastaviti liječenje. Doze manje od 300 mg/dan su primjenjivane, ali njihova djelotvornost još nije ustanovljena.
--	--

^a ABN = apsolutni broj neutrofila

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu potrebne specifične preporuke za doze u starijih bolesnika. Budući da postoje samo ograničene informacije u starijih osoba, nužan je oprez u tih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Bolesnici sa serumskim kreatininom $> 1,5 \times$ GGN bili su isključeni iz ispitivanja KML-a. Tijekom ispitivanja zapaženo je povećanje izloženosti (površina ispod krivulje, [engl. *area under the curve*, AUC]) u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega.

Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina [CrCl] od 30 do 50 ml/min, procijenjen Cockcroft-Gaultovom formulom) preporučena doza bosutiniba je 300 mg na dan s hranom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl < 30 ml/min, procijenjen Cockcroft-Gaultovom formulom) preporučena doza bosutiniba je 200 mg na dan s hranom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Povećavanje doze na 400 mg jedanput na dan s hranom u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega ili na 300 mg jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, može se razmotriti ako se u njih ne pojave teške ili ustrajne umjerene nuspojave i ako ne postignu odgovarajući hematološki, citogenetski ili molekularni odgovor.

Ph+ KML u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl od 30 do 50 ml/min, izračunato Cockcroft-Gaultovom formulom), preporučena doza je 400 mg bosutiniba dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl <30 ml/min, izračunato Cockcroft-Gaultovom formulom), preporučena doza je 300 mg bosutiniba dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Povećanje doze na 500 mg jedanput dnevno u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega ili na 400 mg jedanput dnevno u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega može se razmotriti u bolesnika koji nisu imali teške ili ustrajne umjerene nuspojave i ako ne postignu odgovarajući hematološki, citogenetski ili molekularni odgovor.

Srčani poremećaji

Iz kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici s nekontroliranom ili značajnom srčanom bolešću (npr. nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca ili nestabilna angina). Nužan je oprez u bolesnika sa značajnim srčanim poremećajima (vidjeti dio 4.4).

Nedavni ili trenutačni klinički značajni poremećaj probavnog sustava

Iz kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem (npr. teško povraćanje i/ili proljev). Nužan je oprez u bolesnika s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bosutiniba u djece i adolescenata mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Bosulif se mora uzimati peroralno jedanput dnevno s hranom (vidjeti dio 5.2). Ako se propusti doza za više od 12 sati, bolesnik ne smije primiti dodatnu dozu. Bolesnik mora uzeti uobičajenu propisanu dozu sljedećeg dana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji funkcije jetre

Liječenje bosutinibom povezano je s porastom serumskih transaminaza (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST]).

Porast transaminaza većinom se javljao na početku liječenja (od bolesnika koji su imali porast transaminaza bilo kojeg stupnja, > 80% imalo je prvi događaj unutar prvih 3 mjeseca). Bolesnici koji primaju bosutinib moraju napraviti testove jetrene funkcije prije početka liječenja, zatim svaki mjesec tijekom prva 3 mjeseca liječenja i kad god je to klinički indicirano.

Bolesnici s porastom transaminaza moraju biti zbrinuti privremenim prekidom liječenja bosutinibom (nužno je razmotriti smanjivanje doze nakon oporavka do 1. stupnja ili do početne vrijednosti) i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom. Porast transaminaza, naročito kada je istodobno prisutno i povećanje bilirubina, može biti rani znak oštećenja jetre izazvanog lijekovima i te se bolesnike mora odgovarajuće zbrinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Proljev i povraćanje

Liječenje bosutinibom povezano je s proljevom i povraćanjem, stoga bolesnici s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem moraju koristiti ovaj lijek uz oprez i to samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika jer su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Bolesnike s proljevom i povraćanjem se mora zbrinuti liječenjem koje se temelji na standardnoj skrbi, uključujući antidijaroik ili antiemetik i/ili nadoknadu tekućina. Nadalje, proljev i povraćanje se mogu također zbrinuti privremenim prekidom bosutiniba, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Antiemetik domperidon ima potencijal produljiti QT interval (QTc) i izazvati aritmije "torsade de pointes", stoga je nužno izbjeći istodobnu primjenu domperidona. Smije se koristiti samo ako drugi lijekovi nisu bili djelotvorni. U tim je situacijama obavezna individualna procjena omjera koristi i rizika, a bolesnike se mora pratiti kako bi se uočila pojava produljenog QTc intervala.

Mijelosupresija

Liječenje bosutinibom povezano je s mijelosupresijom koja se definira kao anemija, neutropenija i trombocitopenija. Tjedno se mora kontrolirati kompletnu krvnu sliku tijekom prvog mjeseca, zatim jedanput mjesečno nakon toga ili kad god je to klinički indicirano. Mijelosupresija se mora/smije zbrinjavati privremenim prekidom bosutiniba, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zadržavanje tekućine

Liječenje bosutinibom može biti povezano sa zadržavanjem tekućine, uključujući perikardijalni izljev, pleuralni izljev, plućni edem i/ili periferni edem. Bolesnici moraju biti praćeni i zbrinuti liječenjem koje se temelji na standardnoj skrbi. Nadalje, zadržavanje tekućine se može također zbrinjavati privremenim prekidom liječenja bosutinibom, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Serumska lipaza

Zapažen je porast serumske lipaze. Preporučuje se oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. Ako su porasti serumske lipaze popraćeni abdominalnim simptomima, mora se prekinuti primjena bosutiniba i razmotriti prikladne dijagnostičke mjere kako bi se isključio pankreatitis (vidjeti dio 4.2).

Infekcije

Bosutinib može uzrokovati povećanu sklonost bolesnika bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama.

Proaritmički potencijal

Zapaženo je produljenje QTc-a bez popratne aritmije, a očitano je automatskim uređajem. Bosutinib se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju produljenje QTc-a ili imaju za to predispoziciju, koji imaju nekontroliranu ili značajnu srčanu bolest uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu ili klinički značajnu bradikardiju ili koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc (npr. antiaritmici i drugi lijekovi koji mogu produljiti QTc [vidjeti dio 4.5]). Prisutnost hipokalijemije i hipomagnezijemije može dodatno pojačati taj učinak.

Preporučuje se praćenje učinka na QTc i preporučeno je snimanje ishodišnog elektrokardiograma (EKG-a) prije početka terapije bosutinibom te kad god je to klinički indicirano. Hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju se mora korigirati prije primjene bosutiniba te se povremeno mora pratiti tijekom terapije.

Oštećenje bubrega

Liječenje bosutinibom može rezultirati klinički značajnim smanjenjem funkcije bubrega u bolesnika s KML-om. U bolesnika liječenih bosutinibom u kliničkim ispitivanjima zabilježeno je smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) tijekom vremena. U bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi liječenih dozom od 400 mg, medijan smanjenja u odnosu na početne vrijednosti eGFR-a iznosio je 11,1 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana i 14,1 ml/min/1,73 m² nakon 5 godina za liječene bolesnike. Prethodno neliječeni bolesnici s KML-om liječeni dozom od 500 mg pokazali su medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a od 9,1 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana, 11,4 ml/min/1,73 m² nakon 5 godina i 16,1 ml/min/1,73 m² nakon 10 godina za liječene bolesnike. Bolesnici s prethodno liječenim i uznapredovalim KML-om liječeni dozom od 500 mg imali su medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a od 7,6 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana, 12,3 ml/min/1,73 m² nakon 5 godina i 15,9 ml/min/1,73 m² nakon 10 godina za liječene bolesnike. Važno je procijeniti funkciju bubrega prije početka liječenja i pažljivo je pratiti tijekom terapije bosutinibom, uz poseban oprez u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega ili u bolesnika koji imaju faktore rizika za disfunkciju bubrega, uključujući istodobnu primjenu lijekova s potencijalom nefrotoksičnosti poput diuretika, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora), antagonista angiotenzinskih receptora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).

U ispitivanju oštećenja bubrega, izloženost bosutinibu bila je povećana kod ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se smanjivanje doza u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici sa serumskim kreatininom > 1,5 × GGN bili su isključeni iz ispitivanja KML-a. Temeljem farmakokinetičke analize populacije, tijekom ispitivanja zapaženo je povećanje izloženosti lijeku (AUC) na početku liječenja bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Klinički podaci su vrlo ograničeni (n = 3) u bolesnika s KML-om i umjerenim oštećenjem bubrega koji primaju povećanu dozu od 600 mg bosutiniba.

Azijska rasa

Prema analizama populacijske farmakokinetike, osobe azijskog porijekla imale su niži klirens što je uzrokovalo povećanu izloženost. Stoga se ti bolesnici moraju pomno nadzirati radi mogućih nuspojava, osobito u slučaju povećanja doze.

Teške kožne reakcije

Bosutinib može izazvati teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Bosutinib treba trajno prekinuti u bolesnika koji su iskusili tešku kožnu reakciju tijekom liječenja.

Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora, prije početka terapije bosutinibom preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje visokih razina uratne kiseline (vidjeti dio 4.8).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B (HBV) pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja bosutinibom. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na HBV (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje HBV infekcije. Nositelje virusa HBV kojima

je potrebno liječenje bosutinibom potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Fotoosjetljivost

Izloženost direktnom sunčevom svjetlu ili ultraljubičastim zrakama, potrebno je izbjegavati ili smanjiti zbog rizika od fotoosjetljivosti povezane s liječenjem bosutinibom. Bolesnike je potrebno uputiti da koriste mjere zaštite poput zaštitne odjeće i sredstava za sunčanje sa visokim faktorom zaštite od sunca (engl. *sun protection factor*, SPF).

Inhibitori citokroma P450 (CYP)3A

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A jer će doći do porasta koncentracije bosutiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Ako je moguće, preporučuje se odabir zamjenskog istodobnog lijeka bez ili s minimalnim potencijalom inhibiranja CYP3A.

Ako se tijekom liječenja bosutinibom mora primijeniti snažni ili umjereni inhibitor CYP3A, mora se razmotriti prekid terapije bosutinibom ili smanjenje doze bosutiniba.

Induktori CYP3A

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A jer će doći do smanjenja koncentracije bosutiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Učinak hrane

Moraju se izbjegavati proizvodi od grejpa, uključujući sok od grejpa i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Unos natrija hranom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 100 mg, 400 mg ili 500 mg. Bolesnike na prehrani sa smanjenim unosom natrija treba obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na bosutinib

Inhibitori CYP3A

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A (uključujući, između ostalog itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir, proizvode od grejpa uključujući sok od grejpa) ili umjerenim inhibitorima CYP3A (uključujući, između ostalog flukonazol, ciprofloksacin, eritromicin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib) jer će doći do porasta koncentracije bosutiniba u plazmi.

Nužan je oprez ako se istodobno s bosutinibom koriste blagi inhibitori CYP3A.

Ako je moguće, preporučuje se odabir zamjenskog istodobnog lijeka bez ili s minimalnim potencijalom inhibiranja enzima CYP3A.

Ako se tijekom liječenja bosutinibom mora primijeniti snažni ili umjereni inhibitor CYP3A, mora se razmotriti prekid terapije bosutinibom ili smanjenje doze bosutiniba.

U ispitivanju provedenom u 24 zdrava ispitanika koji su natašte uzimali 5 dnevnih doza od 400 mg ketokonazola (snažan inhibitor CYP3A) istodobno s jednom dozom od 100 mg bosutiniba, ketokonazol je povisio C_{max} bosutiniba za 5,2 puta i AUC bosutiniba u plazmi za 8,6 puta, u usporedbi s primjenom samog bosutiniba.

U ispitivanju s 20 zdravih ispitanika, u kojih je jedna doza od 125 mg aprepitanta (umjerenog inhibitora CYP3A) primijenjena istodobno s jednom dozom od 500 mg bosutiniba u stanju sitosti, aprepitant je povećao C_{max} bosutiniba za 1,5 puta i AUC bosutiniba u plazmi za 2,0 puta u usporedbi s primjenom samog bosutiniba.

Induktori CYP3A

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim induktorima CYP3A (uključujući, između ostalog karbamazepin, fenitoin, rifampicin, gospinu travu) ili umjerenim induktorima CYP3A (uključujući, između ostalog bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) jer će doći do smanjenja koncentracije bosutiniba u plazmi.

Na temelju velikog smanjenja izloženosti bosutinibu koje se javilo kod istodobne primjene bosutiniba i rifampicina, nije izgledno da će povećavanje doze bosutiniba, pri istodobnoj primjeni sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A, u dovoljnoj mjeri nadoknaditi gubitak izloženosti lijeku.

Potreban je oprez ako se s bosutinibom istodobno primjenjuju blagi induktori CYP3A.

Nakon istodobne primjene jedne doze bosutiniba i 6 dnevnih doza od 600 mg rifampicina u 24 zdrava ispitanika u stanju sitosti, izloženost bosutinibu (C_{max} i AUC u plazmi) smanjila se na 14% odnosno 6% vrijednosti u odnosu na primjenu 500 mg samog bosutiniba.

Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Nužan je oprez kada se bosutinib primjenjuje istodobno s IPP. Kao zamjenu IPP-ma treba uzeti u obzir antacide kratkog djelovanja, a vremena primjene bosutiniba i antacida moraju biti odvojena (tj. bosutinib se uzima ujutro, a antacidi navečer) kadgod je to moguće. Bosutinib pokazuje *in vitro* topljivost u vodi u ovisnosti o pH. U ispitivanju u 24 zdrava ispitanika kod istodobne primjene natašte jedne peroralne doze bosutiniba (400 mg) s višekratnim peroralnim dozama lanzoprazola (60 mg), C_{max} i AUC bosutiniba smanjili su se na 54% odnosno 74% vrijednosti, u odnosu na primjenu bosutiniba (400 mg) samog.

Učinci bosutiniba na druge lijekove

U ispitivanju provedenom u 27 zdravih ispitanika, u kojih je jedna doza od 500 mg bosutiniba primijenjena istodobno s jednom dozom od 150 mg dabigatraneteksilatmesilata (supstrata p-glikoproteina [P-gp]) u stanju sitosti, bosutinib nije povećao C_{max} niti AUC dabigatrana u plazmi, u usporedbi s primjenom samog dabigatraneteksilatmesilata. Rezultati ispitivanja upućuju na to da bosutinib ne pokazuje klinički značajne učinke inhibicije P-gp-a.

Jedno *in vitro* ispitivanje pokazuje da pri terapijskim dozama nije izgledna pojava interakcija između lijekova kao posljedica inducijskog učinka bosutiniba na metabolizam lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da pri terapijskim dozama nije izgledna pojava kliničkih interakcija između lijekova kao posljedica inhibicijskog učinka bosutiniba na metabolizam lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP3A4/5.

In vitro ispitivanja pokazuju da bosutinib ima niski potencijal za inhibiciju proteina rezistencije raka dojke (BCRP, sistemski), polipeptida koji prenose organske anione (OATP)1B1, OATP1B3,

transportera organskih aniona (OAT)1, OAT3, transportera organskih kationa (OCT)2 pri klinički značajnim koncentracijama, ali može imati potencijal inhibirati BCRP u gastrointestinalnom traktu i OCT1.

Antiaritmici i ostale tvari koje mogu produljiti QT interval

Bosutinib se mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produljeni QT interval, uključujući bolesnike koji uzimaju antiaritmike kao što su amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol ili druge lijekove koji mogu dovesti do produljenja QT intervala kao što su klorokin, halofantrin, klaritromicin, domperidon, haloperidol, metadon i moksifloksacin (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja bosutinibom i do najmanje mjesec dana nakon zadnje doze te da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja bosutinibom. Nadalje, bolesnicu je nužno upozoriti da povraćanje ili proljev mogu smanjiti djelotvornost oralne kontracepcije sprječavajući potpunu apsorpciju.

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni bosutiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti bosutinib tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica koristi bosutinib tijekom trudnoće, ili zatrudni za vrijeme uzimanja bosutiniba, mora biti obaviještena o potencijalnom riziku za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se bosutinib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanje s radioaktivno [¹⁴C] obilježenim bosutinibom na štakorima pokazalo je izlučivanje radioaktivnosti izvedene iz bosutiniba u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti mogući rizik za dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja bosutinibom.

Plodnost

Na temelju nekliničkih rezultata, bosutinib ima potencijal oštećenja reproduktivne funkcije i plodnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Muškarcima koji su liječeni bosutinibom savjetuje se da potraže savjet oko pohranjivanja sperme prije početka liječenja zbog mogućeg smanjenja plodnosti uslijed terapije bosutinibom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bosutinib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se u bolesnika koji uzima bosutinib pojave omaglica, umor, oštećenje vida ili druge nuspojave s potencijalnim utjecajem na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, bolesnik se mora suzdržati od tih aktivnosti dokle god traju nuspojave.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 1372 bolesnika s leukemijom primila su najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Medijan trajanja terapije iznosio je 23,9 mjeseci (raspon: 0,03 do 155,3 mjeseca). To su bili ili novodijagnosticirani bolesnici s KML-om u kroničnoj fazi, ili oni koji su imali rezistenciju ili intoleranciju na prethodnu terapiju KML-a u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi, ili oni s Ph+ akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL). Od tih ukupnog broja bolesnika, 268 (s početnom dozom od 400 mg) i 248 (s početnom dozom od 500 mg) bilo je iz 2 ispitivanja faze 3 u prethodno

neliječenih bolesnika s KML-om, 60 (s početnom dozom od 400 mg) bilo je iz ispitivanja faze 2 u prethodno neliječenih bolesnika s KML-om, 570 i 63 (faza 2: s početnom dozom od 500 mg) bilo je iz 2 ispitivanja faze 1/2 s prethodno liječenim Ph+ leukemijama i 163 (s početnom dozom od 500 mg) je bilo iz ispitivanja faze 4 s prethodno liječenim KML-om. Medijan trajanja terapije bio je 55,1 mjesec (raspon: 0,3 do 60,1 mjesec), 61,6 mjeseci (0,03 do 130,7 mjeseci), 15,3 mjeseca (raspon: 0,3 do 21,9 mjeseci), 11,1 mjesec (raspon: 0,03 do 155,3 mjeseca), 30,2 mjeseca (raspon: 0,3 do 85,6 mjeseci), odnosno 23,7 mjeseci (raspon: 0,2 do 42,2 mjeseca). Analize podataka o sigurnosti primjene uključivale su podatke dobivene tijekom nastavka ispitivanja koje još traje.

Najmanje 1 nuspojava bilo kojeg stupnja toksičnosti bila je prijavljena u 1358 (99,0%) bolesnika. Najčešće prijavljivane nuspojave u $\geq 20\%$ bolesnika bile su proljev (80,2%), mučnina (41,2%), trombocitopenija (34,3%), povraćanje (33,6%), osip (29,3%), porast ALT-a (27,7%), anemija (26,8%), pireksija (23,2%), porast AST-a (22,3%), bol u abdomenu (21,8%), umor (20,4%) i glavobolja (20,1%). Najmanje jedna nuspojava 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljena je u 1058 (77,1%) bolesnika. Nuspojave 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljene u $\geq 5\%$ bolesnika bile su trombocitopenija (19,7%), porast ALT-a (14,4%), neutropenija (10,6%), proljev (10,5%), anemija (10,3%), porast lipaze (9,6%) i porast AST (6,7%).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja bosutiniba (Tablica 2). One predstavljaju procjenu podataka o nuspojavama u 1372 bolesnika s bilo novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi ili s KML-om u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi rezistentnim ili intolerantnim na prethodno liječenje ili s Ph+ ALL-om koji su primili najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Te su nuspojave navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava unutar skupina učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 - Nuspojave bosutiniba

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcija dišnih puteva (uključujući infekciju donjih dišnih putova, virusnu infekciju dišnih putova, infekciju gornjih dišnih putova, virusnu infekciju gornjih dišnih putova), nazofaringitis
Često	Pneumonija (uključujući atipičnu pneumoniju), influenza, bronhitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često	Sindrom lize tumora**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Trombocitopenija (uključujući smanjenje broja trombocita), neutropenija (uključujući smanjenje broja neutrofila), anemija (uključujući snižene vrijednosti hemoglobina)
Često	Leukopenija (uključujući smanjenje broja leukocita)
Manje često	Febilna neutropenija, granulocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	Preosjetljivost na lijek
Manje često	Anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit
Često	Dehidracija, hiperkalijemija (uključujući povećanu razinu kalija u krvi), hipofosfatemija (uključujući smanjenu razinu fosfora u krvi)
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja, omaglica

Često	Disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Tinitus
Srčani poremećaji	
Često	Perikardijalni izljev, produljenje QT intervala u elektrokardiogramu (uključujući sindrom dugog QT intervala)
Manje često	Perikarditis
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija (uključujući povišeni krvni tlak, povišeni sistolički tlak, esencijalnu hipertenziju, hipertenzivnu krizu)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Pleuralni izljev, dispneja, kašalj
Često	Plućna hipertenzija (uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, povišen plućni arterijski tlak)
Manje često	Zatajenje disanja, akutni plućni edem (uključujući plućni edem)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu (uključujući nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena, bol u gastrointestinalnom sustavu)
Često	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje (uključujući analno krvarenje, krvarenje iz želuca, krvarenje iz crijeva, krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, rektalno krvarenje, krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava), pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis)
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze
Često	Hepatotoksičnost (uključujući hepatitis, toksični hepatitis, poremećaj jetre), poremećaj jetrene funkcije (uključujući porast jetrenog enzima, odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije, povećanja vrijednosti u testovima jetrene funkcije, povišene transaminaze), porast bilirubina u krvi (uključujući hiperbilirubinemiju), porast gama glutamiltransferaze
Manje često	Oštećenje jetre (uključujući oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, hepatocelularno oštećenje)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip (uključujući generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip), svrbež
Često	Urtikarija, akne, reakcija fotoosjetljivosti
Manje često	Multiformni eritem, ekfolijativni osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom**, toksična epidermalna nekroliza**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Artralgija, bol u leđima
Često	Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Pireksija, astenija, edem (uključujući edem lica, lokalizirani edem, periferni edem), umor (uključujući malaksalost)
Često	Bol u prsištu (uključujući nelagodu u prsištu), bol

Pretrage	
Vrlo često	Porast lipaze (uključujući hiperlipazemiju)
Često	Porast kreatinina u krvi, porast amilaze u krvi (uključujući hiperamilazemiju), porast kreatin fosfokinaze u krvi

** Nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Opisi koji se nalaze u nastavku temelje se na populaciji uključenoj u ispitivanju sigurnosti lijeka koja se sastojala od 1372 bolesnika koji su dobili najmanje jednu dozu bosutiniba za novodijagnosticirani KML u kroničnoj fazi ili koji su bili rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju u kroničnoj, aktivnoj ili blastičnoj fazi kronične mijeloične leukemije, ili za Ph+ ALL.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Od 368 (27%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama anemije, 6 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog anemije. Od tih bolesnika, maksimalna toksičnost 1. ili 2. stupnja pojavila se u 227 (62%) bolesnika, 3. stupnja u 112 bolesnika (30%) i 4. stupnja u 29 (8%) bolesnika. Među tim bolesnicima, medijan vremena do prvog događaja bio je 29 dana (raspon: 1 do 3856 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 21 dan (raspon: 1 do 3682 dana).

Od 210 (15%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama neutropenije, 19 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog neutropenije. Događaji maksimalne toksičnosti 1. ili 2. stupnja pojavili su se u 64 (30%) bolesnika. Neutropenija maksimalne toksičnosti 3. stupnja pojavila se u 97 (46%) bolesnika, a 4. stupnja u 49 (23%) bolesnika. Medijan vremena do prvog događaja bio je 56 dana (raspon: 1 do 1769 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 913 dana).

Od 471 (34%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama trombocitopenije, 42 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog trombocitopenije. Događaji maksimalno 1. ili 2. stupnja pojavili su se u 201 (43%) bolesnika. Trombocitopenija maksimalne toksičnosti 3. stupnja pojavila se u 172 (37%) bolesnika, a 4. stupnja u 98 (21%) bolesnika. Među bolesnicima s nuspojavama u obliku trombocitopenije, medijan vremena do prvog događaja bio je 28 dana (raspon: 1 do 1688 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 2009 dana).

Poremećaji jetre i žuči

Među bolesnicima s prijavljenim nuspojavama porasta ALT-a ili AST-a (svih stupnjeva), medijan vremena do početka koji je opažen bio je 29 dana, s rasponom do početka od 1 do 3605 dana za ALT i AST. Medijan trajanja događaja bio je 17 dana (raspon: 1 do 1001 dana) i 15 dana (raspon: 1 do 803 dana) za ALT, odnosno za AST.

U cijelom razvojnom programu, javio se istodobni porast transaminaza $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $> 2 \times$ GGN s alkalnom fosfatazom $< 2 \times$ GGN bez alternativnih uzroka u 2/1711 (0,1%) ispitanika liječenih bosutinibom.

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Od 1101 (80%) bolesnika koji su imali proljev, 13 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog tog događaja. Istodobno su davani lijekovi za liječenje proljeva u 754 (69%) bolesnika. Maksimalna toksičnost proljeva bila je 1. ili 2. stupnja u 957 (87%) bolesnika, 3. stupnja u 143 (13%) bolesnika, a 1 bolesnik ($< 0,1\%$) imao je događaj 4. stupnja. Među bolesnicima s proljevom medijan vremena do prvog događaja bio je 2 dana (raspon: 1 do 2702 dana), a medijan trajanja proljeva bilo kojeg stupnja bio je 2 dana (raspon: 1 do 2551 dana).

Među 1101 bolesnikom s proljevom, 217 bolesnika (20%) bilo je zbrinuto prekidom liječenja, a od toga je 207 (95%) ponovno izloženo bosutinibu. Od bolesnika koji su ponovno izloženi lijeku, 201 (97%) nije imao ponovno taj događaj ili nije prekinulo liječenje bosutinibom zbog posljedičnog događaja proljeva.

Srčani poremećaji

Šest bolesnika (0,5%) imala su produljenje QTcF intervala (više od 500 ms). Deset (0,8%) bolesnika imalo je porast QTcF intervala u odnosu na početne vrijednosti preko 60 ms. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali nekontroliranu ili značajnu kardiovaskularnu bolest, uključujući produljeni QTc, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem bosutinibom u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolirane slučajeve. Bolesnike koji su predozirani bosutinibom mora se promatrati i pružiti im odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01XE14.

Mehanizam djelovanja

Bosutinib pripada farmakološkoj skupini lijekova poznatih kao inhibitori kinaze. Bosutinib inhibira abnormalnu BCR-ABL kinazu koja pospješuje KML. Ispitivanja modela upućuju na to da se bosutinib vezuje s kinaznom domenom BCR-ABL-a. Bosutinib također inhibira obitelj Src kinaza, uključujući Src, Lyn i Hck. Bosutinib minimalno inhibira receptor trombocitnog čimbenika rasta (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF) i c-Kit.

U *in vitro* ispitivanjima bosutinib inhibira proliferaciju i preživljenje odabranih staničnih linija KML-a, staničnih linija Ph+ ALL i primarnih primitivnih stanica KML-a dobivenih od bolesnika. Bosutinib je inhibirao 16 od 18 oblika BCR-ABL-a rezistentnih na imatinib izraženih u mijeloidnim staničnim linijama miševa. Liječenje bosutinibom smanjilo je veličinu tumora KML-a u atimičnih miševa i inhibiralo rast mišjih mijeloidnih tumora koji su izrazili oblike BCR-ABL-a rezistentne na imatinib. Nadalje, bosutinib inhibira receptorske tirozin-kinaze c-Fms, receptore EphA i B, obitelj Trk kinaza, obitelj Axl kinaza, obitelj Tec kinaza, određene članove obitelji ErbB kinaza, nereceptorsku tirozin-kinazu Csk, serin/teonin kinaze obitelji Ste20 i 2 proteinske kinaze ovisne o kalmodulinu.

Farmakodinamički učinci

Učinak primjene bosutiniba 500 mg na korigirani QTc procijenjen je u randomiziranom, dvostruko slijepom (što se tiče bosutiniba) ispitivanju s jednokratnom dozom i križnom zamjenom skupina, kontrolirano placeboom i moksifloksacinom kao poznatim lijekom u zdravih ispitanika.

Podaci iz navedenog ispitivanja upućuju da bosutinib ne produljuje QTc u zdravih ispitanika pri dozi od 500 mg dnevno s hranom i u uvjetima koji uzrokuju suprat terapijske koncentracije u plazmi. Nakon primjene jedne peroralne doze bosutiniba 500 mg (terapijska doza) i bosutiniba 500 mg s ketokonazolom 400 mg (za postizanje suprat terapijskih koncentracija bosutiniba) u zdravih ispitanika, gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) oko aritmetičke sredine promjene QTc-a bila je manja od 10 ms u svim vremenskim točkama nakon doze i nisu zapažene nuspojave koje bi upućivale na produljenje QTc.

U ispitivanju na ispitanicima s oštećenjem jetre zapaženo je povećavanje učestalosti produljenja QTc-a > 450 ms s pogoršavanjem jetrene funkcije. U kliničkom ispitivanju faze 1/2 u bolesnika s prethodno liječenim Ph+ leukemijama promjene QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti zapažene su u 6 (1,1%) od 562 bolesnika. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi liječenih bosutinibom u dozi od 400 mg, nijedan bolesnik u skupini liječenoj bosutinibom nije imao zabilježen porast od > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti kada je QT interval korigiran prema Fridericijinoj formuli (QTcF). U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi, liječenih bosutinibom u dozi od 500 mg, promjene QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti zapažene su u 2 (0,8%) od 248 bolesnika koja su primala bosutinib. Ne može se isključiti proaritmički potencijal bosutiniba.

Klinička djelotvornost

Kliničko ispitivanje prethodno neliječenog KML-a u kroničnoj fazi

Ispitivanje bosutiniba u dozi od 400 mg

Otvoreno, multicentrično ispitivanje superiornosti faze 3 s dvije skupine bolesnika provedeno je kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost primjene samo bosutiniba u dozi od 400 mg jedanput na dan u usporedbi s primjenom samo imatiniba u dozi od 400 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi. U ispitivanju je randomizirano 536 bolesnika (268 u svakoj liječenoj skupini) s Ph+ ili Ph- novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi (populacija planirana za liječenje [engl. *intent-to-treat population*, ITT]) uključujući 487 bolesnika s Ph+ KML-om koji imaju transkripte b2a2 i/ili b3a2 i broj kopija BCR-ABL na početku > 0 (modificirana populacija planirana za liječenje [engl. *modified intent-to-treat population*, mITT]).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji pokazuje značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) nakon 12 mjeseci (48 tjedana) u skupini liječenoj bosutinibom u usporedbi s onim zabilježenim u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji. Značajan molekularni odgovor definiran je kao omjer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju ≥ 3 od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij.

Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) unutar 12 mjeseci, trajanje CCyR-a, trajanje MMR-a, preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). CCyR do 12. mjeseca definiran je kao odsutnost Ph+ metafaza u analizi tehnikom pruganja kromosoma ≥ 20 metafaza dobivenih iz aspirata koštane srži ili MMR ako odgovarajuća citogenetska procjena nije bila dostupna. Za mjere ishoda koje nisu bile MMR nakon 12 mjeseci i CCyR do 12 mjeseci, p-vrijednosti nisu bile prilagođene za višestruke usporedbe.

Početne karakteristike mITT populacije bile su uravnotežene između 2 liječene skupine s obzirom na dob (medijan dobi bio je 52 godine za skupinu koja je primala bosutinib i 53 godine za skupinu koja je primala imatinib, s tim da je 19,5% odnosno 17,4% bolesnika imalo 65 ili više godina), spol (žene 42,3% odnosno 44,0%), rasu (bijelci 78,0% odnosno 77,6%, osobe azijskog porijekla 12,2%, odnosno

12,4%, crnci ili Afroamerikanci 4,1% odnosno 4,1% i ostali 5,7% odnosno 5,4% te 1 osoba nepoznate rase u skupini koja je primala imatinib) i rezultat za rizik prema Sokalu (nizak rizik 35,0% odnosno 39,4%, srednji rizik 43,5% odnosno 38,2%, visok rizik 21,5% odnosno 22,4%).

Nakon 60 mjeseci praćenja u mITT populaciji 60,2% bolesnika liječenih bosutinibom (N = 246) i 59,8% bolesnika liječenih imatinibom (N = 239) još su primali prvu liniju liječenja.

Nakon 60 mjeseci praćenja u mITT populaciji prekidi primjene lijeka zbog progresije bolesti do ubrzane faze ili blastične faze KML-a u bolesnika liječenih bosutinibom iznosili su 0,8% naspram 1,7% u bolesnika liječenih imatinibom. U šest (2,4%) bolesnika liječenih bosutinibom i 7 (2,9%) bolesnika liječenih imatinibom bolest se transformirala u KML u ubrzanoj fazi ili KML u blastičnoj fazi. Do prekida primjene lijeka zbog suboptimalnog odgovora ili neuspješnog liječenja prema procjeni ispitivača došlo je u 5,3% bolesnika u skupini liječenoj bosutinibom, u usporedbi sa 15,5% bolesnika u skupini liječenoj imatinibom. Dvanaest (4,9%) bolesnika liječenih bosutinibom i 14 (5,8%) bolesnika liječenih imatinibom umrli su tijekom sudjelovanja u ispitivanju. Nije bilo naknadnih transformacija u ITT populaciji, ali su bila 2 naknadna slučaja smrti u skupini koja je primala bosutinib u ITT populaciji.

Rezultati djelotvornosti za MMR i CCyR sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3 – Sažeti prikaz značajnog molekularnog odgovora (MMR) u 12. i 18. mjesecu te potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) do 12. mjeseca, prema liječenoj skupini u mITT populaciji

Odgovor	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Omjer izgleda (95% CI) ^a
Značajan molekularni odgovor			
MMR u 12. mjesecu, n (%) (95% CI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Jednostrana p-vrijednost	0,0100 ^b		
MMR u 18. mjesecu, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Jednostrana p-vrijednost	0,0208 ^c		
Potpun citogenetski odgovor			
CCyR do 12. mjeseca, n (%) (95% CI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Jednostrana p-vrijednost	0,0037 ^b		

Napomena: MMR je definiran kao omjer BCR-ABL/ABL \leq 0,1% prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara smanjenju za \geq 3 log od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij. Potpun citogenetski odgovor definiran je kao odsutnost Ph+ metafaza u analizi tehnikom pruganja kromosoma \geq 20 metafaza dobivenih iz aspirata koštane srži ili MMR ako odgovarajuća citogenetska procjena nije bila dostupna.

Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CcyR = potpun citogenetski odgovor; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

^b Statistički značajna usporedba na unaprijed određenoj razini značajnosti; na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

^c Na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

U 12. mjesecu stopa MR⁴ (definirana kao $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [što odgovara smanjenju za ≥ 4 log od standardizirane početne vrijednosti] s najmanje 9800 ABL transkripata) bila je veća u skupini koja je liječena bosutinibom u usporedbi sa skupinom koja je liječena imatinibom u mITT populaciji (20,7% [95% CI: 15,7%; 25,8%] naspram 12,0% [95% CI: 7,9%; 16,1%], omjer izgleda 1,88 [95% CI: 1,15; 3,08], jednostrana p-vrijednost = 0,0052).

U 3., 6. i 9. mjesecu udio bolesnika s MMR-om bio je veći u skupini koja je liječena bosutinibom nego u skupini koja je liječena imatinibom (Tablica 4).

Tablica 4 - Usporedba značajnog molekularnog odgovora (MMR) u 3., 6. i 9. mjesecu prema liječenju u mITT populaciji

Vrijeme	Broj (%) ispitanika s MMR-om		Omjer izgleda (95% CI) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
3. mjesec (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Jednostrana p-vrijednost ^b	0,0578		
6. mjesec (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Jednostrana p-vrijednost ^b	<0,0001		
9. mjesec (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Jednostrana p-vrijednost ^b	0,0015		

Napomena: Postotci se temelje na broju bolesnika u svakoj od liječenih skupina. MMR je definiran kao omjer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara smanjenju za ≥ 3 log od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij.

Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti;

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; N = broj bolesnika.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

^b Na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Do 60. mjeseca su u mITT populaciji udjeli bolesnika s MMR-om, MR-om⁴ i MR-om^{4,5} bili veći u skupini koja je primala bosutinib u odnosu na skupinu koja je primala imatinib (Tablica 5). Stope MMR-a do 60. mjeseca u podskupinama rizika prema Sokal rezultatu sažeto su prikazane u Tablici 6.

Tablica 5 – Sažetak molekularnog odgovora do 60. mjeseca u mITT populaciji

Odgovor	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Omjer izgleda (95% CI) ^a
Molekularni odgovor do 60. mjeseca, 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)

Commented [RWS1]: Note from RWS: Please note that the additional format changes applied to this table where needed to implement the new format changes from the English version. The content has not been modified and has not been affected by those changes.

Commented [UI2R1]: Ok.

Napomena: MMR/MR⁴/MR^{4.5} su definirani kao omjer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju $\geq 3/4/4,5$ od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000/9800/30 990 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij.
 Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; MR = molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Tablica 6 - Sažetak MMR-a do 60. mjeseca prema rezultatu za rizik prema Sokalu u mITT populaciji

Odgovor	Bosutinib	Imatinib	Omjer izgleda (95% CI)
Nizak rizik prema Sokalu MMR, 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)
Srednji rizik prema Sokalu MMR, 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)
Visok rizik prema Sokalu MMR, 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)

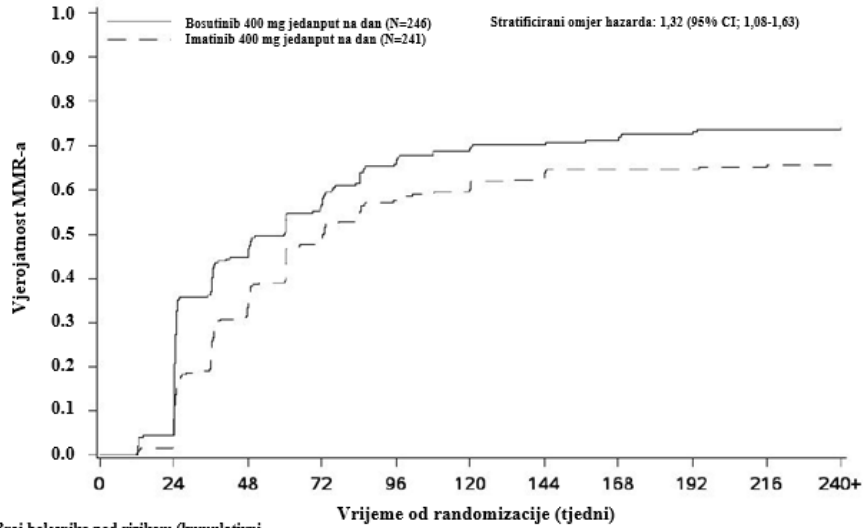
Napomena: Postoci se temelje na broju bolesnika u svakoj od liječenih skupina. MMR je definiran kao omjer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara smanjenju za ≥ 3 log od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij.
 Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika.

Kumulativna incidencija CCyR-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez CCyR-a bila je veća u skupini liječenoj bosutinibom nego u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji (83,3% [95% CI: 78,1%; 87,4%] naspram 76,8% [95% CI: 70,9%; 81,6%] u 60. mjesecu; omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda za podraspodjelu: 1,35; (95% CI: 1,11; 1,64). Medijan vremena do CCyR-a (samo za bolesnike s odgovorom na terapiju) iznosio je 24,0 tjedana (raspon: 11,4 do 120,7) u skupini liječenoj bosutinibom u usporedbi s 24,3 tjedna (raspon: 11,4 do 96,6) u skupini liječenoj imatinibom.

Medijan vremena do MMR-a, MR⁴-a i MR^{4.5}-a (samo za bolesnike s odgovorom na terapiju) iznosio je 36,1 tjedan (raspon: 11,9 do 241,9), 83,7 tjedana (raspon: 12,4 do 244,3) odnosno 108,0 tjedana (raspon: 24,1 do 242,1) za skupinu liječenu bosutinibom naspram 47,7 tjedana (raspon: 12,1 do 216,1), 84,4 tjedna (raspon: 23,6 do 241,9) odnosno 120,4 tjedna (raspon: 24,6 do 240,7) za skupinu liječenu imatinibom u mITT populaciji.

Kumulativna incidencija MMR-a, MR⁴-a i MR^{4.5}-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez događaja bila je veća uz primjenu bosutiniba u odnosu na primjenu imatiniba kako je prikazano na Slikama 1 do 3.

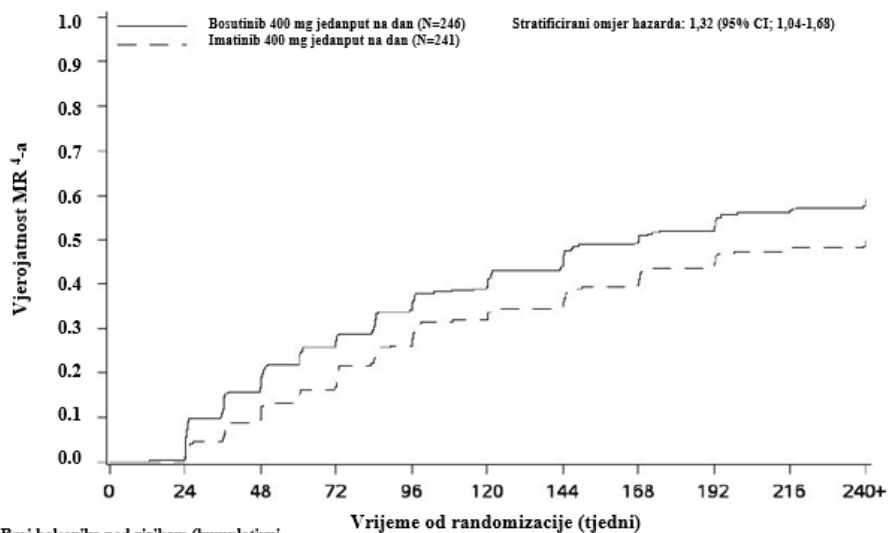
Slika 1 - Kumulativna incidencija MMR-a (mITT populacija)



Broj bolesnika pod rizikom (kumulativni događaji):

Bosutinib:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib:	241(0)	204(11)	116(61)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

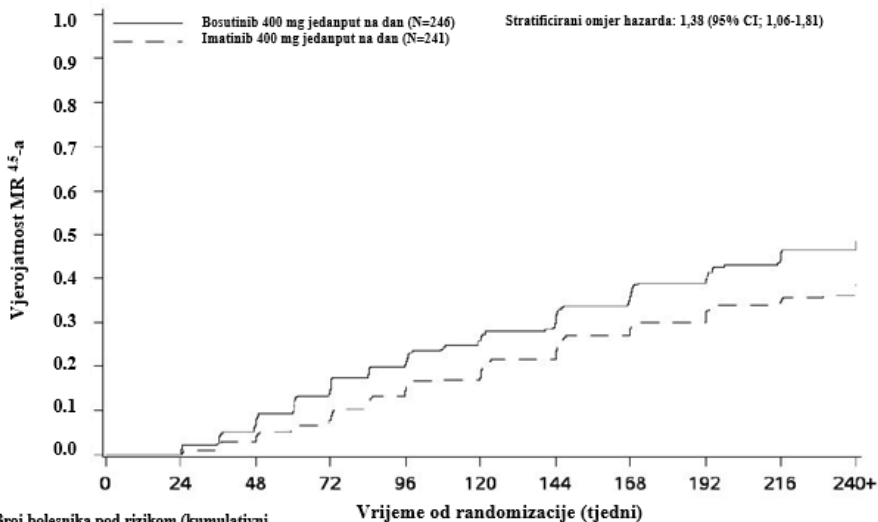
Slika 2 - Kumulativna incidencija MR⁴-a (mITT populacija)



Broj bolesnika pod rizikom (kumulativni događaji):

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

Slika 3 - Kumulativna incidencija MR^{4.5}-a (mITT populacija)



Broj bolesnika pod rizikom (kumulativni događaji):

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

U mITT populaciji za bolesnike koji su postigli CCyR Kaplan-Meierova procjena održavanja odgovora u 4. godini iznosila je 97,4% (95% CI: 93,9%; 98,9%) i 93,7% (95% CI: 88,9%; 96,5%) u skupini koja je primala bosutinib odnosno imatinib (omjer hazarda 0,39 [95% CI: 0,14; 1,13]). Među bolesnicima koji su postigli MMR Kaplan-Meierova procjena održavanja odgovora u 4. godini iznosila je 92,2% (95% CI: 86,8%; 95,4%) i 92,0% (95% CI: 85,9%; 95,5%) u skupini koja je primala bosutinib odnosno imatinib (omjer hazarda 1,09 [95% CI: 0,49; 2,44]).

Do 60. mjeseca je 43,9% (95% CI: 37,7%; 50,1%) i 38,6% (95% CI: 32,4%; 44,7%) bolesnika koji su bili liječeni bosutinibom odnosno imatinibom (ukupan odgovor 1,24 [95% CI: 0,87; 1,78]) u mITT populaciji imalo održan MR⁴ definiran sljedećim kriterijima: liječenje najmanje 3 godine s barem MR⁴-om u svim ocjenama tijekom jednogodišnjem razdoblja.

Kumulativna incidencija događaja EFS-a tijekom liječenja u 60. mjesecu u mITT populaciji iznosila je 6,9% (95% CI: 4,2%; 10,5%) u skupini koja je primala bosutinib i 10,4% (95% CI: 6,9%; 14,6%) u skupini koja je primala imatinib (omjer hazarda 0,64, 95% CI: 0,35; 1,17).

Kaplan-Meierove procjene ukupnog preživljenja u 60. mjesecu u bolesnika liječenih bosutinibom i imatinibom u mITT populaciji iznosile su 94,9% (95% CI: 91,1%; 97,0%) odnosno 94,0% (95% CI: 90,1%; 96,4%) (omjer hazarda 0,80, 95% CI: 0,37; 1,73).

U retrospektivnoj analizi među ocjenjivim bolesnicima u ITT populaciji više je bolesnika iz skupine koja je primala bosutinib (200/248 (80,6%)) postiglo rani molekularni odgovor (BCR-ABL transkripti $\leq 10\%$ u 3. mjesecu) u odnosu na bolesnike iz skupine koja je primala imatinib (153/253 (60,5%)), uz ukupni odgovor 2,72 (95% CI: 1,82; 4,08). MMR i EFS u 60. mjesecu u bolesnika koji su primali bosutinib sa i bez ranog molekularnog odgovora sažeto su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7 – Ishodi u 60. mjesecu u bolesnika koji su primali bosutinib s BCR-ABL $\leq 10\%$ naspram $> 10\%$ u 3. mjesecu u ITT populaciji

Bosutinib (N=248)	Bolesnici s BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu (N=200)	Bolesnici s BCR-ABL $> 10\%$ u 3. mjesecu (N=48)	Omjer hazarda (95% CI) ^a
Kumulativna incidencija MMR-a, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulativna incidencija događaja EFS-a, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; EFS = preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*); N = broj bolesnika s ≥ 3000 ABL kopija u 3. mjesecu.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Manje bolesnika u skupini koja je primala bosutinib [6 (2,4%) bosutinib i 12 (5,0%) imatinib] imalo je prepoznate nove mutacije u 60. mjesecu u mITT populaciji.

Kliničko ispitivanje u bolesnika s KML-om u kroničnoj, ubrzanoj i blastičnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib

Provedeno je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 1/2, s jednom skupinom bolesnika zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti bosutiniba 500 mg jedanput dnevno u bolesnika s KML-om i rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, s odvojenim kohortama za kroničnu, ubranu i blastičnu fazu bolesti, a koji su prethodno liječeni s 1 inhibitorom tirozin kinaze (TKI-om) (imatinib) ili više od 1 TKI-a (imatinib nakon kojeg je slijedio dasatinib i/ili nilotinib).

U navedenom ispitivanju sudjelovalo je 570 bolesnika liječenih bosutinibom, uključujući bolesnike s CP KML-om prethodno liječene samo 1 TKI-om (imatinib), bolesnike s CP KML-om prethodno liječene imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om (dasatinib i/ili nilotinib), bolesnike s KML-om u ubrzanjoj ili blastičnoj fazi prethodno liječene najmanje 1 TKI-om (imatinib) i bolesnike s Ph+ ALL-om prethodno liječene najmanje 1 TKI-om (imatinib).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u navedenom ispitivanju bila je stopa velikog citogenetskog odgovora (engl. *major cytogenetic response*, MCyR) u 24. tjednu u bolesnika s CP KML-om rezistentnim na imatinib, koji su prethodno liječeni 1 TKI-om (imatinib). Druge mjere ishoda djelotvornosti uključuju kumulativnu stopu MCyR-a, vrijeme do MCyR-a i njegovo trajanje, vrijeme do CHR-a i njegovo trajanje u bolesnika s CP KML-om koji su prethodno liječeni samo 1 TKI-om (imatinib). U bolesnika koji su prethodno liječeni imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om, mjere ishoda uključuju kumulativnu stopu MCyR-a, vrijeme do MCyR-a i njegovo trajanje te vrijeme do CHR-a i njegovo trajanje. U bolesnika s AP i BP KML-om (engl. *accelerated phase*, AP, i *blast phase*, BP) koji su prethodno liječeni najmanje 1 TKI-om (imatinib), mjere ishoda bile su kumulativni ukupni hematološki odgovor (engl. *overall hematologic response*, OHR), vrijeme do OHR-a i njegovo trajanje. Druge mjere ishoda djelotvornosti uključuju transformaciju u AP/BP, preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupno preživljenje u svim kohortama.

Kronična faza

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s Ph+ CP KML-om koji su prethodno liječeni imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om (minimalno praćenje 48 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 9 mjeseci i 24,4% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 48 mjeseci) i rezultati djelotvornosti u bolesnika s Ph+ CP KML-om koji su prethodno liječeni samo imatinibom (minimalno praćenje 60 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 26 mjeseci i 40,5% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 60 mjeseci) prikazani su u Tablici 8.

Bolesnici s KML-om u ubrzanjoj i blastičnoj fazi

Rezultati djelotvornosti za AP (minimalno praćenje 48 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 10 mjeseci i 17,7% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 48 mjeseci) i BP (minimalno praćenje 48 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 2,8 mjeseca i 3,1% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 48 mjeseci) u bolesnika s Ph+ KML-om prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 - Rezultati djelotvornosti u prethodno liječenih bolesnika s KML-om u kroničnoj i uznapredovaloj fazi*

	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom	Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom	Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom
Kumulativni citogenetski odgovor^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% CI)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	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)

	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom	Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom	Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom
Vrijeme do MCyR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje ^b , u tjednima (95% CI)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
Trajanje MCyR-a ^b K-M u 1./2. godini % (95% CI) ^c K-M u 4./5. godini % (95% CI) ^c Medijan, u tjednima (95% CI)	N=156 76,4 (68,5; 82,5) 71,1 (62,6; 78,0) N/D	N=45 72,0 (55,1; 83,4) 69,3 (52,3; 81,3) N/D	N=29 62,2 (41,1; 77,6) 46,7 (27,1; 64,1) 84,0 (24,0; N/E)	N=20 21,2 (5,2; 44,2) 21,2 (5,2; 44,2) 29,1 (11,9; 38,3)
Kumulativni hematološki odgovor ^d Ukupni, % (95% CI) Veliki, % (95% CI) Potpuni, % (95% CI)	N=283 N/P N/P 86,6 (82,0; 90,3)	N=117 N/P N/P 73,5 (64,5; 81,2)	N=72 56,9 (44,7; 68,6) 47,2 (35,3; 59,3) 33,3 (22,7; 45,4)	N=60 28,3 (17,5; 41,4) 18,3 (9,5; 30,4) 16,7 (8,3; 28,5)
Vrijeme do OHR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje, u tjednima (95% CI)	N/P	N/P	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Trajanje CHR/OHR-a ^c K-M u 1./2. godini % (95% CI) ^c K-M u 4./5. godini, % (95% CI) ^c Medijan, u tjednima (95% CI)	N=245 71,9 (65,1; 77,6) 66,0 (58,8; 72,3) N/D	N=86 73,4 (61,7; 82,1) 62,9 (50,1; 73,3) N/D	N=41 78,2 (59,4; 89,0) 52,0 (32,3; 68,5) 207,0 (63,1; N/E)	N=17 28,4 (7,8; 53,9) 19,0 (3,3; 44,5) 32,0 (29,0; 54,6)
Transformacija u AP/BP ^f Transformacija tijekom liječenja, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/P

	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom	Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom	Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom
Preživljenje bez progresije^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M u 1./2. godini, % (95% CI)^c	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
K-M u 4./5. godini, % (95% CI)^c	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
Medijan, mjeseci (95% CI)	N/D	N/D	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)
Ukupno preživljenje^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M u 1./2. godini, % (95% CI)^c	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
K-M u 4./5. godini, % (95% CI)^c	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
Medijan, mjeseci (95% CI)	N/D	N/D	N/D	10,9 (8,7; 19,7)

* Za rezultate djelotvornosti u podskupini bolesnika prema odobrenoj indikaciji, vidjeti gornji tekst.

Datum prikazanog stanja: 2. listopada 2015.

Kriteriji citogenetskog odgovora: veliki citogenetski odgovor uključivao je potpune [0% Ph+ metafaza u koštanoj srži ili < 1% pozitivnih stanica u fluorescentnoj *in situ* hibridizaciji (FISH)] ili parcijalne (1%-35%) citogenetske odgovore. Citogenetski odgovori su bili temeljeni na postotku Ph+ metafaza među ≥ 20 metafaznih stanica u svakom uzorku koštane srži. FISH analiza (≥ 200 stanica) može se koristiti za citogenetske procjene nakon početka ako nije bilo dostupno ≥ 20 metafaza.

Ukupni hematološki odgovor (OHR) = veliki hematološki odgovor (potpuni hematološki odgovor i bez dokaza leukemije) ili povratak u kroničnu fazu. Svi su odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna. Potpuni hematološki odgovor (CHR) za AP i BP KML: broj leukocita manji ili jednak institucionalnoj gornjoj granici normale (GGN), broj trombocita veći ili jednak 100 000/mm³ i manji od 450 000/mm³, apsolutni broj neutrofila (ABN) veći ili jednak 1,0×10⁹/l, odsustvo blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, manje od 5% mijelocita + metamijelocita u koštanoj srži, manje od 20% bazofila u perifernoj krvi i odsustvo ekstramedularne zahvaćenosti. Bez dokaza leukemije: zadovoljava sve ostale kriterije za CHR osim što može imati trombocitopeniju (broj trombocita veći ili jednak 20 000/mm³ i manji od 100 000/mm³) i/ili neutropeniju (ABN veći ili jednak 0,5×10⁹/l i manji od 1,0×10⁹CrC). Povratak u kroničnu fazu = nestanak obilježja koja određuju ubrzanu ili blastičnu fazu, ali još uvijek u kroničnoj fazi.

Kratice: AP = ubrzana faza; BP = blastična faza; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom; CP = kronična faza; KML = kronična mijeloična leukemija; K-M = Kaplan-Meier; N/n = broj bolesnika; N/P = nije primjenjivo; N/D = nije dostignuto u minimalnom praćenju; N/E = nije moguće procijeniti; CI = interval pouzdanosti; McyR = veliki citogenetski odgovor; CcyR = potpun citogenetski odgovor; OHR = ukupni hematološki odgovor; CHR = potpun hematološki odgovor.

^a Uključuje bolesnike (N) s važećom početnom procjenom. Analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje. Minimalno vrijeme praćenja (vrijeme od prve doze zadnjem bolesniku do datuma podataka prikazanog stanja) od 60 mjeseci u bolesnika u CP-u liječenih samo imatinibom i 48 mjeseci u bolesnika u CP-u liječenih imatinibom i najmanje 1 drugim TKI-om, u bolesnika u AP-u i u bolesnika u BP-u.

^b Uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali McyR.

^c 2. godina (24. mjesec) i 5. godina (60 mjeseci) za kroničnu fazu liječenu samo imatinibom i 1. godina (12. mjesec) i 4. godina (48 mjeseci) za kroničnu fazu liječenu imatinibom i najmanje jednim drugim TKI-om u ubrazanoj i blastičnoj fazi.

- ^d Veličina uzorka (N) uključuje bolesnike s važećom početnom hematološkom procjenom. Te analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje.
- ^e Uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali CHR za bolesnike u CP-u i OHR za bolesnike u AP-u i BP-u.
- ^f Uključujući bolesnike (N) koji su primili najmanje 1 dozu bosutiniba.

Temeljeno na ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja iz faze 1/2, zapaženo je nešto dokaza kliničke aktivnosti u bolesnika s mutacijama BCR-ABL-a (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9 - Odgovor prema statusu mutacije BCR-ABL-a na početku u procenjivoj populaciji s CP KML-om: prije toga liječeni imatinibom i dasatinibom i /ili nilotinibom (treća linija)

Status mutacije BCR-ABL-a na početku	Incidencija na početku n (%) ^a	Dostignut ili održan MCyR Resp/Eval ^b (%) N=112
Utvrđena mutacija	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Bez mutacije	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Najmanje jedna mutacija	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutacije rezistentne na dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutacije rezistentne na nilotinib ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/L/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Datum prikazanog stanja: 2. listopada 2015.

Napomena: mutacije na početku identificirane su prije bolesnikove prve doze ispitivanog lijeka.

Kratice: BCR ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CP = kronična faza; KML = kronična mijeloična leukemija; MCyR= veliki citogenetski odgovor, N/n = broj bolesnika; Resp = bolesnici koji su odgovorili na liječenje (engl. *responders*), Eval = procenjivo (engl. *evaluable*).

^a Postotak se temelji na broju bolesnika s utvrđenom mutacijom na početku.

^b Procenjiva populacija uključuje bolesnike koji su imali važeću početnu procjenu bolesti.

^c Dva bolesnika imala su više od jedne mutacije u ovoj kategoriji.

Jedan bolesnik s mutacijom E255V, prethodno liječen nilotinibom, postigao je CHR kao najbolji odgovor.

In vitro ispitivanje pokazalo je da je bosutinib imao ograničenu aktivnost protiv mutacije T315I ili V299L. Stoga se u bolesnicima s tim mutacijama ne očekuje klinička aktivnost.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bosulif u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s KML-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog "uvjetnog odobrenja". To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze bosutiniba (500 mg) s hranom u zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost je bila 34%. Apsorpcija je bila relativno spora, a medijan vremena do vršne koncentracije (t_{max}) dostignut je nakon 6 sati. Bosutinib pokazuje poraste AUC-a i C_{max} proporcionalne dozi u rasponu doze od 200 do 600 mg. Hrana je povećala C_{max} bosutiniba za 1,8 puta, a AUC bosutiniba za 1,7 puta u usporedbi sa stanjem natašte. U bolesnika s KML-om u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} (geometrijska sredina, koeficijent varijacije [CV]%) bio je 145 (14) ng/ml, a AUC_{ss} (geometrijska sredina, CV%) bio je 2700 (16) ng•h/ml nakon svakodnevne primjene bosutiniba u dozi od 400 mg s hranom. Nakon svakodnevne primjene 500 mg bosutiniba s hranom, C_{max} je iznosio 200 (6) ng/ml, a AUC_{ss} je iznosio 3640 (12) ng•h/ml. Topljivost bosutiniba je ovisna o pH, a apsorpcija se smanjuje s povećanjem želučanog pH (vidjeti dio 4.5).

Distribucija

Nakon intravenske primjene jedne doze od 120 mg bosutiniba u zdravih ispitanika, bosutinib je imao srednju vrijednost (% koeficijent varijacije, CV) volumena distribucije od 2331 (32) l, što upućuje da se bosutinib opsežno distribuira u ekstravaskularno tkivo.

Bosutinib se izrazito vezivao za ljudske proteine plazme *in vitro* (94%) i *ex vivo* u zdravih ispitanika (96%), a vezivanje nije ovisilo o koncentraciji.

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da se metabolizam bosutiniba (ishodišnog lijeka) u ljudi pretežno odvija preko jetre. Nakon primjene jedne ili višekratnih doza bosutiniba (400 ili 500 mg) u ljudi, čini se da su glavni cirkulirajući metaboliti bili oksidekloriniran (M2) i *N*-desmetiliran (M5) bosutinib, a bosutinib *N*-oksid (M6) bio je sporedni cirkulirajući metabolit. Sistemska izloženost *N*-desmetiliranog metabolita bila je 25% ishodišnog lijeka, dok je oksidekloriniran metabolit bio 19% ishodišnog lijeka. Sva 3 metabolita pokazala su aktivnost koja je bila $\leq 5\%$ od aktivnosti bosutiniba u analizi proliferacije fibroblasta koje je transformirao Src i koji nisu bili vezani za čvrstu podlogu. U fecesu su glavne komponente povezane uz lijek bile bosutinib i *N*-desmetil bosutinib. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da je CYP3A4 bio glavni izoenzim citokroma P450 uključen u metabolizam bosutiniba, a ispitivanja interakcije lijekova pokazala su da ketokonazol i rifampicin imaju značajni učinak na farmakokinetiku bosutiniba (vidjeti dio 4.5). Metabolizam bosutiniba nije zapažen s enzimima CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A5.

Eliminacija

U zdravih ispitanika koji su intravenski primili jednu dozu od 120 mg bosutiniba, srednja vrijednost (% CV) terminalnog poluvijeka eliminacije bila je 35,5 (24) sata, a srednja vrijednost (% CV) klirensa 61,9 (26) l/h. U ispitivanju masene bilance nakon peroralne primjene bosutiniba, prosječno 94,6% od ukupne doze nađeno je u roku od 9 dana, glavni put ekskrecije bio je feces (91,3%), a 3,29% doze nađeno je u urinu. U roku od 96 sati nađeno je sedamdesetpet posto doze. Ekskrecija nepromijenjenog bosutiniba u urinu je bila niska, približno 1% doze, kako u zdravih ispitanika tako i u onih s uznapredovalim malignim solidnim tumorima.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje jetre

Doza od 200 mg bosutiniba primijenjena s hranom procijenjena je u kohorti od 18 ispitanika s oštećenjem jetre (Child-Pugh stadiji A, B i C) i 9 odgovarajućih zdravih ispitanika. C_{max} bosutiniba u plazmi porastao je za 2,4 puta, odnosno 2 puta i 1,5 puta u Child-Pugh stadiju A, B odnosno C, a AUC bosutiniba u plazmi porastao je za 2,3 puta, odnosno 2 puta i 1,9 puta. U bolesnika s oštećenjem jetre $t_{1/2}$ bosutiniba porastao je u odnosu na zdrave ispitanike.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju oštećenja bubrega, jedna doza od 200 mg primijenjena je s hranom u 26 ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega i u 8 odgovarajućih zdravih dobrovoljaca. Oštećenje bubrega temeljeno je na CrCl (izračunato Cockcroft-Gaultovom formulom) <30 ml/min (teško oštećenje bubrega), $30 \leq \text{CrCl} \leq 50$ ml/min (umjereni oštećenje bubrega), ili $50 < \text{CrCl} \leq 80$ ml/min (blago oštećenje bubrega). Ispitanici s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega imali su 35%-tno, odnosno 60%-tno povećanje AUC-a u odnosu na zdrave ispitanike. Maksimalna izloženost C_{\max} porasla je u skupinama s umjerenim i teškim oštećenjem za 28%, odnosno 34%. Izloženost bosutinibu nije porasla u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega. Poluvijek eliminacije bosutiniba u ispitanika s oštećenjem bubrega sličan je poluvijeku eliminacije u zdravih ispitanika.

Prilagodbe doze za oštećenje bubrega temelje se na rezultatima ovog ispitivanja te poznatoj linearnoj farmakokinetici bosutiniba u rasponu doze od 200 do 600 mg.

Dob, spol i rasa

Nisu provedena formalna ispitivanja radi procjene učinaka navedenih demografskih čimbenika. Analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s Ph+ leukemijom ili malignim solidnim tumorom i u zdravih ispitanika upućuju da nema klinički značajnih učinaka dobi, spola ili tjelesne težine. Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da su osobe azijskog porijekla imale 18 % niži klirens što je odgovaralo povećanju izloženosti bosutinibu (AUC) od približno 25 %.

Pedijatrijska populacija

Bosulif još nije ispitan u djece i adolescenata mlađe od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bosutinib je procijenjen u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

Sigurnosna farmakologija

Bosutinib nije imao učinaka na respiratorne funkcije. U ispitivanju središnjeg živčanog sustava, štakori liječeni bosutinibom imali su smanjene zjenice i poremećeni hod. Razina kod koje se ne opaža učinak (engl. *no observed effect level*, NOEL) na veličinu zjenice nije ustanovljena, ali NOEL za poremećaj hoda pojavio se kod izloženosti približno 11 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 8 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju C_{\max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Aktivnost bosutiniba *in vitro* u analizama hERG upućuje na potencijal produljenja repolarizacije srčanih klijetki (QTc interval). U ispitivanju peroralne primjene bosutiniba u pasa bosutinib nije izazvao promjene u krvnom tlaku, abnormalne atrijske ili ventrikularne aritmije, ili produljenje PR, QRS ili QTc u EKG-u kod izloženosti do 3 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 2 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju C_{\max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Opažen je odgođeni porast srčane frekvencije. U ispitivanju intravenske primjene u pasa, zapaženi su prolazni porast srčane frekvencije i smanjenje krvnog tlaka te minimalno produljenje QTc (<10 msec) kod izloženosti u rasponu približno 6 do 20 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 4 do 15 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju C_{\max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Odnos između opaženih učinaka i liječenja lijekom nije bilo moguće utvrditi sa sigurnošću.

Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora u trajanju do 6 mjeseci i u pasa u trajanju do 9 mjeseci pokazala su da je primarni ciljni organ toksičnosti bosutiniba gastrointestinalni sustav.

Klinički znakovi toksičnosti uključivali su promjene fecesa i bili su povezani sa smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine koji su ponekad doveli do smrti ili elektivne eutanazije.

Opažene histopatološke promjene bile su dilatacija lumena, hiperplazija vrčastih stanica, krvarenje, erozija i edem intestinalnog trakta te sinusna eritrocitoza i krvarenje u mezenterijalnim limfnim čvorovima. Jetra je također identificirana kao ciljni organ u štakora. Toksičnosti su bile obilježene povećanjem težine jetre u korelaciji s hepatocelularnom hipertrofijom koja se pojavila u odsustvu povišenih jetrenih enzima ili mikroskopskih znakova hepatocelularne citotoksičnosti te je važnost u ljudi nepoznata. Usporedba izloženosti među vrstama upućuje da su izloženosti koje nisu izazvale štetne događaje u 6-mjesečnom i 9-mjesečnom ispitivanju toksičnosti u štakora i u pasa bile slične izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg ili 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama).

Genotoksičnost

Ispitivanja genotoksičnosti u bakterijskim *in vitro* sustavima te u sisavaca u *in vitro* i *in vivo* sustavima, sa i bez metaboličke aktivacije, nisu pokazala mutageni potencijal bosutiniba.

Reproduktivna toksičnost i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti na štakorima plodnost je bila nešto smanjena u mužjaka. U ženki su zabilježeni porast embrionalnih resorpcija, smanjenja implantacija i vijabilnih embrija. Doza pri kojoj nije bilo opaženih štetnih učinaka na reprodukciju u mužjaka (30 mg/kg/dan) i ženki (3 mg/kg/dan) rezultirala je izloženosti lijeku jednako 0,6 puta, odnosno 0,3 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 0,5 puta odnosno 0,2 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Učinak na plodnost u mužjaka ne može se isključiti (vidjeti dio 4.6).

Fetalna izloženost radioaktivnosti izvedenoj iz bosutiniba tijekom trudnoće dokazana je u ispitivanju transplacentarnog prijenosa u gravidnih Sprague-Dawley štakora. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakora zabilježen je smanjen broj mladunčadi okočene pri ≥ 30 mg/kg/dan te je došlo do povećane incidencije ukupnog gubitka okota i smanjenja rasta mladunčadi nakon okota pri 70 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije bilo opaženih štetnih učinaka na razvoj (10 mg/kg/dan) rezultirala je izloženosti lijeku jednako 1,3 puta, odnosno 1,0 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg, odnosno 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). U ispitivanju razvojne toksičnosti na kunićima, pri dozi toksičnoj za majku, zapažene su anomalije na fetusu (okoštavanje sternerbra, a na 2 fetusa opažene su razne visceralne promjene) i lagano smanjenje fetalne tjelesne težine. Izloženost najvišoj dozi ispitanoj u kunića (10 mg/kg/dan) koja nije rezultirala štetnim učincima na fetusu bila je 0,9 puta odnosno 0,7 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg, odnosno 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama).

Nakon jedne peroralne (10 mg/kg) primjene radioaktivno [¹⁴C] obilježenog bosutiniba u Sprague-Dawley štakora tijekom laktacije, radioaktivnost se odmah izlučila u majčino mlijeko nakon samo pola sata od doze. Koncentracija radioaktivnosti u mlijeku bila je do 8 puta veća nego u plazmi. To je omogućilo pojavu mjerljivih koncentracija radioaktivnosti u plazmi okota tijekom dojenja.

Kancerogenost

Bosutinib nije bio kancerogen u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti provedenom na rasH2 miševima.

Fototoksičnost

Bosutinib je pokazao sposobnost apsorpcije svjetlosti u rasponima UV-B i UV-A te se distribuirao u kožu i srednju očnu ovojnicu pigmentiranih štakora. Međutim, bosutinib nije pokazao potencijal za fototoksičnost kože ili očiju u pigmentiranih štakora koji su izloženi bosutinibu u prisutnosti UV

zračenja pri izloženostima bosutinibu do 3 puta odnosno 2 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg odnosno 500 mg (na temelju C_{max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij (E468)
poloksamer 188
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli, neprozirni, troslojni PVC/poliklorotrifluoroeten/PVC blister zatvoren folijom kroz koju se protisnu tablete, koji sadrži 14 ili 15 tableta.

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28, 30 ili 112 tableta.

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta.

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA: 07/2021.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.