

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „100” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (ang. Ph+ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia) w fazie przewlekłej (ang. CP, chronic phase), fazie akceleracji (ang. AP, accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (ang. BP, blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę. W badaniach klinicznych leczenie bosutynibem kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia u pacjenta.

Dostosowanie dawki

W badaniu klinicznym fazy II dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej białaczką Ph+ zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę przyjmowanej z pokarmem było dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym, pod warunkiem zaistnienia którejkolwiek z sytuacji wymienionych poniżej. Dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg łącznie u 85 pacjentów (15,2%), którzy rozpoczęli leczenie od dawki $\leq$ 500 mg (n = 558).

Sytuacje pozwalające na zwiększenie dawki:

- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. CHR, complete haematologic response) do tygodnia 8.
- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR, complete cytogenetic response) do tygodnia 12.

Dawki powyżej 600 mg na dobę nie były badane i dlatego nie należy ich podawać.

Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych

Dostosowanie dawki w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie produktu od dawki 400 mg raz na dobę. W określonych stanach klinicznych należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: w przypadku ponadpięciokrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy ($> 5 \times \text{GGN}$) w danej instytucji, należy przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu tych aktywności do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, po czym wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę. Jeśli powrót do danych wartości trwa dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times \text{GGN}$ występuje jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$, należy przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkt 4.4).

Biegunka: w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 3.–4. według klasyfikacji działań niepożądanych NCI CTCAE (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) należy przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia ≤ 1 , można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki w przypadku hematologicznych działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej neutropenii i małopłytkowości zalecane jest zmniejszenie dawki według schematu opisanego w Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i (lub) płytki $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg. W przypadku nawrotu cytopenii, po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg. Nie przeprowadzono oceny dawek mniejszych niż 300 mg na dobę.
--	--

^a ANC, absolute neutrophil count = bezwzględna liczba neutrofilii

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na ograniczoną liczbę informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano tendencję zwiększania się ekspozycji (AUC).

Zaburzenia serca

Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca (np. niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca lub dusznicą bolesną niestabilną) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami serca należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niedawno przebyte lub utrzymujące się istotne klinicznie zaburzenia żołądka i jelit

Pacjenci z niedawno przeżytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit (np. nasilonymi wymiotami i (lub) biegunką) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z niedawno przeżytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bosutynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Bosulif należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków (patrz punkt 5.2). W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niewydolność wątroby (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT).

Zwiększona aktywność aminotransferaz zwykle występowała na wczesnym etapie leczenia (u ponad 80% pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz dowolnego stopnia, do pierwszego takiego zdarzenia doszło w ciągu pierwszych 3 miesięcy). U pacjentów otrzymujących bosutynib należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia i raz w miesiącu w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz należy tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu (biorąc pod uwagę zmniejszenie dawki po przywróceniu nasilenia zdarzenia niepożądanego do stopnia 1. lub stanu początkowego) i (lub) przerwać leczenie bosutynibem. Zwiększona aktywność aminotransferaz, zwłaszcza w przypadku równoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny, może stanowić wczesną oznakę polekowego uszkodzenia wątroby; takich pacjentów należy poddać odpowiedniemu leczeniu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Biegunka i wymioty

Leczenie bosutynibem wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki i wymiotów, dlatego w przypadku pacjentów z niedawno przeżytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy stosować ten produkt leczniczy z zachowaniem ostrożności i wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych.

U pacjentów, u których wystąpi biegunka i wymioty, należy zastosować standardowe leczenie, w tym podanie przeciwbiegunkowego lub przeciwwymiotnego produktu leczniczego i (lub) uzupełnienie płynów. Dodatkowo, w przypadku tych zdarzeń można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8). Lek przeciwwymiotny, domperidon, może powodować wydłużenie odstępu QT i wywoływać arytmie typu

„torsades de pointes”, dlatego należy unikać skojarzonego podawania z domperidonem. Należy go użyć wyłącznie w sytuacji, gdy inne leki są nieskuteczne. W takich sytuacjach wymagana jest indywidualna ocena korzyści i ryzyka dla każdego przypadku, a pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT.

Mielosupresja

Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem mielosupresji definiowanej jako niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Należy co tydzień wykonywać pełną morfologię krwi w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresję należy (można) leczyć przez tymczasowe wstrzymanie podawania bosutynibu, zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

Leczenie bosutynibem może wiązać się z zatrzymaniem płynów w organizmie, w tym wysiękiem osierdziowym, wysiękiem opłucnowym i obrzękiem płuc. Pacjenci powinni być monitorowani i objęci standardowym leczeniem. Dodatkowo, w przypadku tych zdarzeń można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Aktywność lipazy w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki, należy zachować szczególną ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy brzuszne, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Bosulif i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Przyjmowanie produktu leczniczego Bosulif może być przyczyną predyspozycji pacjentów do zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych lub pierwotniakowych.

Potencjał proarytmiczny

W automatycznym odczycie EKG stwierdzono wydłużenie odstępu QTc bez towarzyszących zaburzeń rytmu. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Bosulif pacjentom, u których występowało wydłużenie odstępu QTc lub tym, którzy są do tego predysponowani, pacjentom z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, dusznicą bolesną niestabilną lub istotną klinicznie bradykardią, oraz pacjentom przyjmującym produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT (np. przeciwyrtmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużać odstęp QT [patrz punkt 4.5]). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie.

Zalecane jest monitorowanie wpływu na odstęp QTc i wykonywanie wyjściowego badania EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Bosulif, oraz w przypadkach wskazanych klinicznie. Przed podaniem produktu leczniczego Bosulif należy wyleczyć hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu w trakcie terapii.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. W oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji wśród pacjentów z CML u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano tendencję zwiększania się ekspozycji (AUC) (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif i inhibitorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A, jeśli jest to możliwe.

Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosulif konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Bosulif lub zmniejszenie jego dawki.

Induktory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif i induktorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wpływ pożywienia

Należy unikać spożywania produktów zawierających grejpfruty, w tym soku grejpfrutowego oraz innych pokarmów hamujących CYP3A (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na bosutynib

Inhibitory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi inhibitorami CYP3A (np. rytonawirem, indynawirem, nelfinawirem, sakwinawirem, ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem, pozakonazolem, troleandomycyną, klarytromycyną, telitromycyną, boceprewirem, telaprewirem, mibefradylem, nefazodonem, koniwaptanem, produktami zawierającymi grejpfruty, w tym sokiem grejpfrutowym) lub inhibitorami CYP3A o średniej sile działania (np. flukonazolem, darunawirem, erytromycyną, diltiazemem, dronedaronem, atazanawirem, aprepitantem, amprenawirem, fosamprenawirem, imatynibem, werapamilem, tofisopamem, cyprofloksacyną), ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu.

W przypadku równoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi inhibitorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność.

Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym enzym CYP3A, jeśli jest to możliwe.

Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosulif konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Bosulif lub zmniejszenie jego dawki.

Podczas badania 24 zdrowych osobników, którym równocześnie podano na czczo pięć dobowych dawek 400 mg ketokonazolu z jedną dawką 100 mg bosutynibu, wykazano, że ketokonazol powoduje 5,2-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu oraz 8,6-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.

Induktory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, zielem dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*, ryfabutyliną, fenobarbitem) lub induktorami CYP3A o średniej sile działania (np. bozentanem, nafcyliną, efawirenzem, modafinilem, etrawiryną), ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu.

Z powodu dużego zmniejszenia ekspozycji na bosutynib występującego podczas równoczesnego podawania bosutynibu z ryfampicyną mało prawdopodobne jest, aby zwiększenie dawki produktu leczniczego Bosulif podawanego w skojarzeniu z induktorami CYP3A silnie działającymi lub o średniej sile działania mogło wystarczająco zrekompensować zmniejszenie ekspozycji.

W przypadku równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif z łagodnymi induktorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność. Po równoczesnym podawaniu jednej dawki bosutynibu z sześcioma dobowymi dawkami 600 mg ryfampicyny 24 zdrowym osobnikom po posiłku, ekspozycja na bosutynib (C_{max} i AUC w osoczu) zmniejszyła się odpowiednio do 14% i 6% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko 500 mg bosutynibu.

Inhibitory pompy protonowej

W przypadku równoczesnego podawania produktu leczniczego Bosulif z inhibitorami pompy protonowej należy zachować szczególną ostrożność. Należy rozważyć stosowanie krótko działających produktów zobojętniających zamiast inhibitorów pompy protonowej, i w miarę możliwości, należy również rozdzielić w czasie podanie bosutynibu i produktów zobojętniających (np. bosutynib przyjmować rano, a środki zobojętniające — wieczorem). W warunkach *in vitro* bosutynib wykazuje zależną od pH rozpuszczalność w wodzie. Po równoczesnym podawaniu doustnie jednej dawki bosutynibu (400 mg) z wieloma dawkami lanzoprazolu (60 mg) 24 zdrowym osobnikom będącym na czczo wartości C_{max} i AUC bosutynibu zmniejszyły się odpowiednio do 54% i 74% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko bosutynibu (400 mg).

Wpływ bosutynibu na inne produkty lecznicze

W przypadku podawania bosutynibu wraz z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny P należy zachować szczególną ostrożność. Badania *in vitro* wskazują, że bosutynib może powodować zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P (np. digoksyny, kolchicyny, takrolimus i chinidyny); chemioterapeutyków (np. etopozytu, doksorubicyny i winblastyny); leków immunosupresyjnych, glikokortykosteroidów (np. deksametazonu); produktów stosowanych do leczenia przeciwretrowirusowego w zakażeniach wirusem HIV-1 (np. inhibitorów proteazy i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku indukcji przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 wystąpiły jakiekolwiek interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych.

Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku hamowania przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 wystąpiły istotne klinicznie interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych.

Przeciwarytmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużyć odstęp QT

Należy zachować ostrożność podczas stosowania bosutynibu u pacjentów, u których występowało lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym pacjentów przyjmujących przeciwaritmiczne produkty lecznicze, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol, lub inne produkty lecznicze mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, domperidon, haloperydol, metadon i moksyflokscyna (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Bosulif. Dodatkowo, należy poinstruować pacjentki, że wymioty i biegunka mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez uniemożliwienie całkowitego wchłonięcia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Bosulif u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Bosulif nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. W przypadku stosowania produktu leczniczego Bosulif w okresie ciąży lub zajścia pacjentki w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosulif, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bosutynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badanie z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie bosutynibu [^{14}C] u samic szczurów wykazało przenikanie radioaktywności pochodzącej od bosutynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia bosutynibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że bosutynib może potencjalnie zaburzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bosulif nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, jeśli u pacjenta przyjmującego bosutynib występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne działania niepożądane mogące mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, powinien on powstrzymać się od wykonywania tych czynności do czasu ustąpienia działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii otrzymało 870 pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+. Byli to zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną białaczką CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, jak i pacjenci z CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. ALL, acute lymphoblastic leukaemia) z chromosomem Ph+ wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję. Grupa ta obejmowała 248 nieleczonych wcześniej pacjentów z CML, którzy brali udział w badaniu fazy III, oraz 570 i 52 leczonych wcześniej pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+, którzy brali udział w dwóch badaniach fazy I/II. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 16,6 miesiąca (0,03–30,4 miesiąca), 11 miesięcy (0,03–55,1 miesiąca) i 5,5 miesiąca (0,3–30,4 miesiąca).

W przypadku 848 (97,5%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego dowolnego stopnia toksyczności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego zgłoszonymi przez $\geq 20\%$ pacjentów były biegunka (78,5%), nudności (42,1%), małopłytkowość (38,5%), wymioty (37,1%), ból brzucha (33,4%), wysypka (32,4%), niedokrwistość (27,4%), gorączka (23,4%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (22,3%).

W przypadku 531 (61,0%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego stopnia 3. lub 4. Działaniami niepożądanymi produktu leczniczego stopnia 3. lub 4. zgłoszonymi przez $\geq 5\%$ pacjentów były małopłytkowość (25,4%), niedokrwistość (12,3%), neutropenia (11,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (10,2%), biegunka (9,1%), wysypka (6,1%), zwiększenie aktywności lipazy (5,2%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (5,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania bosutynibu (tabela 2). Poniższy wykaz powstał na podstawie oceny danych dotyczących działań niepożądanych uzyskanych od 870 pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, jak i pacjenci z CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Ph+ wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Wszystkich stopni n (%)</i>	<i>Stopnia 3. n (%)</i>	<i>Stopnia 4. n (%)</i>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu oddechowego ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Często	Zapalenie płuc ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Grypa	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Zapalenie oskrzeli	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Zapalenie nosogardzieli	81 (9,3)	0	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Niedokrwistość	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leukopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Często	Gorączka neutropeniczna	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Granulocytopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
	Często	Nadwrażliwość na leki	12 (1,4)	7 (0,8)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Wstrząs anafilaktyczny	2 (0,2)	0	2 (0,2)
	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	109 (12,5)	4 (0,5)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Odwodnienie	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hiperkaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Ból głowy	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Często	Zawroty głowy	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Zaburzenia smaku	18 (2,1)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Szumy uszne	8 (0,9)	0	0
	Często	Wysiłek osierdziowy	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Wydłużenie odstępu QT w EKG ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Niezbyt często	Zapalenie osierdzia	1 (0,1)	1 (0,1)	0

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Wszystkich stopni n (%)</i>	<i>Stopnia 3. n (%)</i>	<i>Stopnia 4. n (%)</i>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel	125 (14,4)	0	0	
	Często	Duszność	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)	
		Wysięk opłucnowy	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)	
	Niezbyst często	Niewydolność oddechowa	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	
		Ostry obrzęk płuc	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	
		Nadciśnienie płucne	4 (0,5)	1 (0,1)	0	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)	
		Wymioty	323 (37,1)	25 (2,9)	0	
		Nudności	366 (42,1)	10 (1,1)	0	
		Ból brzucha ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0	
	Często	Nieżyt żołądka	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)	
	Niezbyst często	Ostre zapalenie trzustki	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)	
		Krwawienie z przewodu pokarmowego ^e	6 (0,7)	5 (0,6)	0	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)	
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)	
	Często	Hepatotoksyczność ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)	
		Nieprawidłowa funkcja wątroby	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)	
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	33 (3,8)	8 (0,9)	0	
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	29 (3,3)	7 (0,8)	0	
	Niezbyst często	Uszkodzenie wątroby	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^g	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
		Często	Pokrzywka	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
			Trądzik	25 (2,9)	0	0
Świąd			71 (8,2)	3 (0,3)	0	
Niezbyst często			Rumień wielopostaciowy	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Złuszczająca się wysypka	6 (0,7)	1 (0,1)	0	
		Wysypka polekowa	5 (0,6)	1 (0,1)	0	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	96 (11,0)	3 (0,3)	0	
	Często	Ból mięśni	49 (5,6)	3 (0,3)	0	
		Ból pleców	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)	
	Niezbyst często	Ostra niewydolność nerek	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)	

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Wszystkich stopni n (%)</i>	<i>Stopnia 3. n (%)</i>	<i>Stopnia 4. n (%)</i>
		Zaburzenia czynności nerek	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Obrzęk ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Zmęczenie ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Często	Ból w klatce piersiowej ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Ból	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność lipazy	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Zwiększona aktywność amylazy we krwi	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Następujące określenia zostały połączone:

^a Zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie układu oddechowego.

^b Zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, pierwotne atypowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc.

^c Wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół wydłużonego odstępu QT.

^d Ból brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, tkiwość brzucha, ból żołądka i jelit.

^e Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z żołądka, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

^f Hepatotoksyczność, polekowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby.

^g Wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka ze świądem, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa.

^h Obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.

ⁱ Zmęczenie, złe samopoczucie.

^j Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przedstawione poniżej opisy są oparte na populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa składającej się z 870 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu w ramach badania fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, bądź jednoramiennych badań klinicznych fazy I/II obejmujących pacjentów z CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Ph+ wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Spośród 224 (26%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z niedokrwistością 5 przerwało leczenie bosutynibem z powodu niedokrwistości. W grupie tych pacjentów maksymalna toksyczność stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 125 (56%) pacjentów, stopnia 3. — u 76 (34%) pacjentów, a stopnia 4. — u 23 (10%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (1–658 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 12 dni (1–502 dni).

Spośród 135 (16%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z neutropenią, 13 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia neutropenii. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 37 (27%) pacjentów. Maksymalna toksyczność neutropenii stopnia 3. wystąpiła u 66 (49%) pacjentów, a stopnia 4. — u 32 (24%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 56 dni (2–840 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 14 dni (1–454 dni).

Spośród 326 (38%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z małopłytkowością 29 (9%) przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia małopłytkowości. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 115 (35%) pacjentów. Maksymalna toksyczność małopłytkowości stopnia 3. wystąpiła u 124 (38%) pacjentów, a stopnia 4. — u 87 (27%) pacjentów. Wśród pacjentów zgłaszających działania niepożądane związane z małopłytkowością mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (1–968 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 14 dni (1–666 dni).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy AlAT lub AspAT (wszystkich stopni) mediana czasu początku choroby obserwowana w ramach badania wynosiła 28 dni (AlAT: 6–841 dni; AspAT: 1–680 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła odpowiednio 15 dni (1–336 dni) dla aminotransferazy AlAT i 14 dni (1–595 dni) dla aminotransferazy AspAT.

W ramach całego programu badań jednoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times$ GGN i stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times$ GGN nastąpiło bez oczywistych przyczyn u 1/1209 ($< 0,1\%$) pacjentów leczonych bosutynibem. Ten wynik został uzyskany w ramach badania dotyczącego stosowania bosutynibu w połączeniu z letrozolem u pacjentki z przerzutowym rakiem piersi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Spośród 681 (78%) pacjentów, u których wystąpiła biegunka, u 665 biegunka była związana z przyjmowaniem produktu leczniczego; 8 pacjentów przerwało leczenie bosutynibem z powodu tego zdarzenia. W celu wyleczenia biegunki 461 (68%) pacjentom zostały podane skojarzone leki. Maksymalna toksyczność biegunki stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 89% pacjentów, stopnia 3. — u 11% pacjentów, a jeden pacjent (< 1%) miał biegunkę stopnia 4. Wśród pacjentów z biegunką mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 2 dni (1–594 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni (1–910 dni).

Spośród 681 pacjentów z biegunką 104 (15%) musiało przerwać leczenie, jednak 98 (94%) z nich zostało ponownie poddanych leczeniu bosutynibem. Spośród pacjentów ponownie poddanych leczeniu 95 (97%) nie miało kolejnego zdarzenia związanego z biegunką ani nie przerwało leczenia bosutynibem z powodu kolejnego wystąpienia biegunki.

Zaburzenia serca

U trzech pacjentów (0,3%) wystąpił wydłużony odstęp QTcF (trwający ponad 500 ms). U ośmiu (0,9%) pacjentów, w tym u dwóch, u których wystąpił wydłużony odstęp QTcF trwający ponad 500 ms, wystąpiło zwiększenie QTcF od wartości początkowej przekraczające 60 ms. Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą układu krążenia, w tym wydłużonym odstępem QT w wyjściowym badaniu EKG, nie zostali włączeni do badań klinicznych (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania bosutynibu w badaniach klinicznych ograniczyły się do odosobnionych sytuacji. Pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę bosutynibu, należy obserwować i zastosować u nich odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE14.

Mechanizm działania

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy Bcr-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy Bcr-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck; bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora PDGF oraz c-Kit.

W badaniach *in vitro* bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych CML, linii komórkowych ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Ph⁺ oraz pobranych od pacjentów pierwotnych prymitywnych komórek CML. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu Bcr-Abl opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów CML rozwijających się u nagich myszy i hamowało wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci Bcr-Abl opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, niektórych kinaz należących do rodziny ErbB, niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz dwóch kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wpływ podania 500 mg bosutynibu na skorygowany odstęp QT (QTc) oceniono w randomizowanym, jednodawkowym, krzyżowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (względem bosutynibu), z grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmującym fazę otwartą z grupą kontrolną otrzymującą moksyflokscynę prowadzonym u zdrowych osób.

Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że produkt leczniczy Bosulif nie powoduje wydłużenia odstępu QT u zdrowych osób podczas stosowania zalecanej dawki 500 mg na dobę podawanej podczas posiłku oraz w warunkach prowadzących do powstania ponadterapeutycznego stężenia bosutynibu w osoczu. Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej doustnej dawki 500 mg bosutynibu (dawka terapeutyczna) oraz dawki 500 mg bosutynibu w skojarzeniu z 400 mg ketokonazolu (w celu uzyskania ponadterapeutycznych stężeń bosutynibu), górna granica 95-procentowego przedziału ufności (CI) dla średniej zmiany QTc wynosiła mniej niż 10 ms we wszystkich punktach czasowych po podaniu dawki i nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na wydłużenie odstępu QTc.

W badaniu z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby zaobserwowano rosnącą częstość wydłużenia odstępu QTc > 450 ms wraz ze zmniejszeniem czynności wątroby. W badaniu klinicznym fazy I/II z udziałem pacjentów uprzednio leczonych w związku z białaczką z chromosomem Philadelphia (Ph+) zaobserwowano zmiany odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania u 6 (1,1%) z 562 pacjentów. W badaniu klinicznym fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ zmianę odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania zaobserwowano u 2 (0,8%) z 248 pacjentów otrzymujących bosutynib. Nie można wykluczyć proarytmicznego działania bosutynibu.

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów chorych na białaczkę CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego leku

Przeprowadzono jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę u pacjentów z CML wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego produktu z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego poddawanych wcześniej leczeniu jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. TKI, tyrosine kinase inhibitor) (imatynibem) lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem, a następnie dasatynibem i (lub) nilotynibem).

W badaniu brało udział 570 pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Bosulif, w tym pacjenci z CML w fazie CP poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko jednego TKI (imatynibu), pacjenci z CML w fazie CP poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (dasatynibem i (lub) nilotynibem), pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem), oraz pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu była częstość występowania większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. MCyR, major cytogenetic response) w tygodniu 24. u pacjentów z CML w fazie przewlekłej oporną na imatynib poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR u pacjentów z CML w fazie przewlekłej poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do punktów końcowych dotyczących pacjentów leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR. Punktami końcowymi dotyczącymi pacjentów cierpiących na CML w fazie akceleracji i w fazie przełomu blastycznego leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI (imatynibem) były:

skumulowana ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. OHR, overall haematologic response) oraz czas do wystąpienia i czas trwania OHR. Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: transformacja do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie dla wszystkich kohort.

Faza przewlekła

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (minimalny czas kontroli wynoszący 25 miesięcy i mediana czasu leczenia wynosząca 8,6 miesiąca), oraz wyniki u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ leczonych wcześniej wyłącznie imatynibem (minimalny czas kontroli wynoszący 24 miesiące i mediana czasu leczenia wynosząca 22,1 miesiąca) przedstawiono w tabeli 3. Wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów w zatwierdzonym wskazaniu zostały opisane poniżej.

Sprawdzono skuteczność u pacjentów wyodrębnionych z populacji badania fazy I/II, u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotinibem), i w przypadku których, ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie są uznawane za odpowiednie opcje leczenia. Spośród 52 wyodrębnionych w ten sposób pacjentów 36 znajdowało się w subpopulacji pacjentów z CML w fazie przewlekłej (21 z nich otrzymywało wcześniej 2 TKI, zaś 15 otrzymywało wcześniej 1 TKI).

Spośród 21 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, których poddano terapii produktem leczniczym Bosulif po niepowodzeniu leczenia imatynibem i 1 dodatkowym TKI drugiej generacji, u 9 wystąpiła odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (ang. CMR, complete molecular response), u 1 pacjenta — większa odpowiedź molekularna (ang. MMR, major molecular response), u 4 pacjentów — CCyR, a u 2 pacjentów częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. PCyR, partial cytogenetic response). U pacjentów tych czas leczenia przekraczał 24 tygodnie. Co więcej, u 7 innych pacjentów wystąpiła CHR na terapię produktem leczniczym Bosulif. Spośród 9 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, czas trwania MCyR wahał się od 8 do 204 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 35 do ponad 215 tygodni.

Kryteria te spełniało 15 pacjentów, którzy otrzymywali imatynib, jednak nie przyjmowali żadnego innego TKI drugiej generacji. Spośród tych 15 pacjentów otrzymujących wcześniej sam imatynib, u których leczenie nie przyniosło oczekiwanego skutku, u 9 stwierdzono odpowiedź na terapię produktem leczniczym Bosulif na poziomie MCyR lub większym, w tym u 3 pacjentów wystąpiła CMR, u 1 pacjenta — MMR, u 4 pacjentów — CCyR, a u 1 pacjenta — PCyR. U pacjentów tych czas trwania MCyR wahał się od 12 do 155 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 24 do ponad 197 tygodni.

Pacjenci z CML w fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego

Wyniki dotyczące skuteczności dla CML z chromosomem Ph+ w fazie akceleracji (minimalny czas kontroli wynoszący 12 miesięcy i mediana czasu leczenia wynosząca 10 miesięcy) i w fazie przełomu blastycznego (minimalny czas kontroli wynoszący 18 miesięcy i mediana czasu leczenia wynosząca 2,8 miesiąca) przedstawiono w tabeli 3. Wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów w zatwierdzonym wskazaniu zostały opisane poniżej.

W badaniu wydzielono również subpopulację 16 pacjentów z chorobą w zaawansowanej fazie (5 pacjentów z CML w fazie akceleracji i 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego), u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotinibem), i w przypadku których ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia. U 4 z 5 pacjentów z tej grupy z chorobą w fazie akceleracji uzyskano znaczny czas leczenia, od 46 do 114 tygodni, z odpowiedziami na leczenie obejmującymi CMR (1 pacjent), CCyR

(2 pacjentów) oraz większa odpowiedź hematologiczna (ang. MaHR, major haematologic response) (1 pacjent), przy czym 1 pacjent nadal jest poddawany leczeniu. Trzech spośród 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego poddawano leczeniu przez ponad 24 tygodnie, uzyskując znaczny poziom odpowiedzi (2 pacjentów z CCyR oraz 1 pacjent z MaHR); czas leczenia wahał się od 46 do 118 tygodni, przy czym jeden pacjent nadal jest poddawany leczeniu.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności u leczonych wcześniej pacjentów z CML w fazie przewlekłej i zaawansowanej*

	CML Ph+ w fazie przewlekłej z wcześniejszy m leczeniem wyłącznie imatynibem	CML Ph+ w fazie przewlekłej z wcześniejszym leczeniem imatynibem oraz dasatynibem lub nilotynibem	Faza akceleracji z wcześniejszy m leczeniem co najmniej imatynibem	Faza przełomu blastycznego z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem
Skumulowana odpowiedź cytogenetyczna^a MCyR, % (CI 95%) CCyR, % (CI 95%)	n = 266 59,0 (52,9; 65,0) 48,1 (42,0; 54,3)	n = 110 40,9 (31,6; 50,7) 31,8 (23,3; 41,4)	n = 69 34,8 (23,7; 47,2) 24,6 (15,1; 36,5)	n = 54 29,6 (18,0; 43,6) 20,4 (10,6; 33,5)
Czas do wystąpienia MCyR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź^b, tyg. (CI 95%)	12,3 (12,1; 12,9)	12,3 (12,0; 22,3)	12 (8,1; 12,3)	8,2 (4,3; 12,1)
Czas trwania MCyR^b K-M w roku 1., % (CI 95%) K-M w roku 2., % (CI 95%) Mediana, tyg. (CI 95%)	n = 157 76,5 (68,5; 82,7) 76,5 (68,5; 82,7) No	n = 45 74,0 (56,9; 85,1) 70,9 (53,5; 82,8) No	n = 24 62,4 (38,6; 79,1) Nd ^c 73,0 (36,1; Ne)	n = 16 7,9 (0,5; 29,8) Nd ^c 28,9 (11,9; 29,6)
Skumulowana odpowiedź hematologiczna^d Ogólna, % (CI 95%) Większa, % (CI 95%) Całkowita, % (CI 95%)	n = 287 Nd Nd 85,0 (80,4; 88,9)	n = 115 Nd Nd 73,0 (64,0; 80,9)	n = 69 55,1 (42,6; 67,1) 46,4 (34,3; 58,8) 34,8 (23,7; 47,2)	n = 60 28,3 (17,5; 41,4) 18,3 (9,5; 30,4) 15,0 (7,1; 26,6)
Czas do wystąpienia OHR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź, tyg. (CI 95%)	Nd	Nd	12 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)

Czas trwania CHR/OHR^c	n = 244 84,6 (79,0; 88,8)	n = 84 72,6 (60,7; 81,5)	n = 38 80,0 (60,5; 90,5)	n = 17 25,0 (7,8; 47,2)
K-M w roku 1., % (CI 95%)	72,1 (65,2; 77,8)	67,4 (54,9; 77,2)	Nd ^c	Nd ^c
K-M w roku 2., % (CI 95%)	No	No	No	31,5 (28,9; 48,0)
Mediana, tyg. (CI 95%)				
Transformacja do fazy AP/BP^f	n = 288 11	n = 118 5	n = 63 4	Nd
Transformacja w czasie leczenia, n				
Czas przeżycia wolny od progresji^g	n = 288 91,3 (86,8; 94,3)	n = 119 78,3 (67,9; 85,6)	n = 76 64,9 (51,8; 75,3)	n = 64 14,4 (6,0; 26,4)
K-M w roku 1., % (CI 95%)	80,6 (74,3; 85,4)	75,1 (64,2; 83,1)	Nd ^c	Nd ^c
K-M w roku 2., % (CI 95%)	No	No	22,1 (14,6; Ne)	5,5 (3,2; 8,3)
Mediana, miesiące (CI 95%)				
Całkowity czas przeżycia^g	n = 288 96,8 (94,0; 98,3)	n = 119 91,4 (84,6; 95,3)	n = 76 76,0 (64,7; 84,2)	n = 64 43,8 (31,3; 55,6)
K-M w roku 1., % (CI 95%)	90,6 (86,5; 93,5)	84,0 (75,8; 89,6)	Nd ^c	Nd ^c
K-M w roku 2., % (CI 95%)	No	No	No	11,1 (8,9; 19,8)
Mediana, miesiące (CI 95%)				

* Wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów w zatwierdzonym wskazaniu zostały opisane powyżej.

Data zebrania danych: 15.02.2012 dla pacjentów w fazie przewlekłej leczonych imatynibem i co najmniej jednym TKI, oraz 28.03.2011 dla pacjentów w fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego leczonych wyłącznie imatynibem.

Skróty: K-M = estymata Kaplana-Meiera, Nd = nie dotyczy, No = nie osiągnięto,

Ne = nieestymowalne, CI = przedział ufności (ang. confidence interval), MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response), CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response), OHR = ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. overall haematologic response), CHR = całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete haematologic response).

Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: Większa odpowiedź cytogenetyczna obejmowała całkowitą (0% metafaz Ph+ w szpiku kostnym lub < 1% dodatnich komórek w badaniu za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ [FISH]), oraz częściową (1%–35%) odpowiedź cytogenetyczną. Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie w każdej próbce materiału ze szpiku kostnego. Analiza FISH (≥ 200 komórek) mogła być stosowana do ocen cytogenetycznych po punkcie początkowym badania, jeśli nie było dostępnych ≥ 20 komórek w metafazie.

Ogólna odpowiedź hematologiczna (OHR) = większa odpowiedź hematologiczna (całkowita odpowiedź hematologiczna + brak objawów białaczki) lub powrót do fazy przewlekłej (ang. RCP, return to chronic phase). Wszystkie odpowiedzi potwierdzano po 4 tygodniach. Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) dla CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego: liczba leukocytów (WBC) mniejsza lub równa GGN w danej placówce, liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm³ i mniejsza niż 450 000/mm³, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. ANC, absolute neutrophil count) większa lub równa 1,0 x 10⁹/l, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, mniej niż 5% mielocytów i metamielocytów w szpiku kostnym, mniej niż 20% bazofili we krwi obwodowej i brak pozaszpikowego umiejscowienia choroby. Brak objawów białaczki (ang. NEL, no evidence of leukaemia): spełnienie wszystkich kryteriów CHR poza możliwą

małopłytkowością (liczba płytek krwi większa lub równa $20\,000/\text{mm}^3$, lecz mniejsza niż $100\,000/\text{mm}^3$) i (lub) neutropenią (ANC większa lub równa $0,5 \times 10^9/\text{l}$, lecz mniejsza niż $1,0 \times 10^9/\text{l}$). Powrót do fazy przewlekłej (RCP) = następuje zanik cech charakterystycznych dla fazy akceleracji lub fazy przełomu blastycznego, lecz choroba pozostaje w fazie przewlekłej.

- ^a. Dotyczy pacjentów (n) z prawidłowym badaniem w punkcie początkowym. W przypadku pacjentów w fazie przewlekłej analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź. Minimalny czas kontroli (od podania pierwszej dawki ostatniemu pacjentowi do daty zebrania danych) wynoszący 24 miesiące w przypadku fazy przewlekłej leczonej wyłącznie imatynibem, 25 miesięcy w przypadku fazy przewlekłej leczonej imatynibem i co najmniej 1 innym TKI, 12 miesięcy w przypadku fazy akceleracji i 18 miesięcy w przypadku fazy przełomu blastycznego.
- ^b. W przypadku pacjentów w fazie przewlekłej dotyczy pacjentów (n), u których uzyskano lub utrzymano MCyR.
- ^c. W przypadku pacjentów w fazie akceleracji i przełomu blastycznego nie podano danych po 2 latach, gdyż minimalny czas kontroli wynosi odpowiednio 12 i 18 miesięcy.
- ^d. Wielkość próby (n) uwzględnia pacjentów z prawidłowym badaniem hematologicznym w punkcie początkowym. Analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź.
- ^e. Dotyczy pacjentów (n), u których uzyskano lub utrzymano CHR w przypadku fazy przewlekłej, lub OHR w przypadku faz akceleracji i przełomu blastycznego.
- ^f. Dotyczy pacjentów (n) z co najmniej 1 badaniem hematologicznym po punkcie początkowym.
- ^g. Dotyczy pacjentów (n), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Bosulif.

Na podstawie ograniczonych danych klinicznych pochodzących z badania fazy I/II zaobserwowano pewne oznaki aktywności klinicznej u pacjentów z mutacjami Bcr-Abl (patrz tabela 4).

Tabela 4. Odpowiedź według statusu mutacji Bcr-Abl w punkcie wyjściowym u populacji kwalifikującej się do oceny z CML w fazie przewlekłej: po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu i dasatynibu, i (lub) nilotynibu (trzecia linia)

Status mutacji Bcr-Abl w punkcie wyjściowym	Częstość w punkcie wyjściowym n (%) ^a	Uzyskanie lub utrzymanie MCyR Resp/Eval ^b (%) n=110
Mutacja wykryta	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Brak mutacji	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Co najmniej 1 mutacja	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutacje powodujące oporność na dasatynib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutacje powodujące oporność na nilotynib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Data zebrania danych: 15.02.2012

Skróty: MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response), Resp = pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. responders), Eval = pacjenci kwalifikujący się do oceny (ang. evaluable).

Uwaga: Mutacje w punkcie wyjściowym zostały zidentyfikowane przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu przez pacjenta.

^a Odsetek w oparciu o liczbę pacjentów z wykrytymi mutacjami w punkcie wyjściowym.

^b Pacjenci kwalifikujący się do oceny, w tym pacjenci, u których wykryto chorobę w punkcie wyjściowym.

^c 1 osoba miała więcej niż 1 mutację w tej kategorii.

Jeden pacjent z mutacją E255V wcześniej leczony nilotynibem osiągnął CHR jako najlepszą odpowiedź.

Badania *in vitro* wykazały, że bosutynib ma ograniczoną aktywność przeciw mutacjom T315I lub V299L. Z tego powodu u pacjentów z tymi mutacjami nie oczekuje się aktywności klinicznej.

Badanie kliniczne z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z CML w fazie przewlekłej

Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie porównawcze fazy III dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML Ph+ w fazie przewlekłej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku liczbowym 1:1 do grupy leczonej bosutynibem w dawce 500 mg raz na dobę bądź do grupy leczonej imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę.

Pierwszorzędowym celem badania było porównanie odsetka CCyR po upływie 1 roku u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML PH+ w fazie przewlekłej otrzymujących bosutynib z pacjentami otrzymującymi imatynib. Pierwszorzędowy cel badania nie został osiągnięty. Pozostałe cele w ocenie skuteczności obejmowały oszacowanie odsetka MMR, czasu trwania CCyR, odsetka CHR i MMR, a także oszacowanie czasu do transformacji choroby do fazy akceleracji/przełomu blastycznego.

Do grupy przyjmującej bosutynib losowo przydzielono w sumie 250 pacjentów, zaś do grupy przyjmującej imatynib — 252 pacjentów; obie grupy składały się na populację ocenianą zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Randomizację pacjentów poddano stratyfikacji w oparciu o wynik w skali Sokala i region geograficzny.

Przy minimalnym czasie obserwacji wynoszącym 24 miesiące od pierwszej wizyty ostatniego pacjenta w badaniu i medianie czasu leczenia wynoszącej 27,51 miesiąca u 62,9% pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczenia bosutynibem i 71,3% pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczenia imatynibem nadal stosowano leczenie pierwszego rzutu. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 5. W oparciu o te wyniki u pacjentów z nieleczoną wcześniej CML w fazie przewlekłej nie ustalono pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla bosutynibu.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności u nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, populacja ITT

	Bosutynib (n = 250)	Imatynib (n = 252)	Wartość p^a
CCyR, % (CI 95%)			
Po 24 miesiącach ^b	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2; 71,0)	0,081
Po 12 miesiącach ^c	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
Skumulowana CCyR ^b	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
MMR^d, % (CI 95%)			
Po 24 miesiącach ^b	46,8 (40,6; 53,0)	41,3 (35,2; 47,3)	0,205
Po 12 miesiącach ^b	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	<0,001
Skumulowana MMR ^b	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
Mediana czasu do wystąpienia MMR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź, tyg.^b, (CI 95%)	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
Wartość estymatora K-M dla OS po 24 miesiącach^b, % (CI 95%)	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	Nd

^a Analizy stratyfikowano w oparciu o grupy ryzyka w skali Sokala (niskie, średnie, wysokie) i region. Wszystkie podane wartości p są dwustronne.

^b Data zebrania danych: 26.09.2011, minimalny czas obserwacji: 24 miesiące.

^c Data zebrania danych: 31.08.2010, minimalny czas obserwacji: 12 miesięcy.

^d MMR (czułość 3 log) definiowano jako [(liczba kopii BCR/liczba kopii Abl)^{IS}] ≤ 0,001 i liczba kopii ABL ≥ 3000, zaś CMR (czułość 4,5 log) definiowano jako [(liczba kopii BCR/liczba kopii Abl)^{IS}] ≤ 0,000032 i liczba kopii ABL ≥ 25 614.

Nie wprowadzano poprawek na wielokrotne badania.

Skróty: Nd = niedostępne, CI = przedział ufności (ang. confidence interval); CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response); MMR = większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response), CMR = całkowita odpowiedź molekularna (ang. complete molecular response), IS = skala międzynarodowa (ang. international scale).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bosulif w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 500 mg bosutynibu podczas posiłku wchłanianie przebiegało stosunkowo wolno, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosiła 6 godzin. Średnia ± OS wartość C_{max} wynosiła 112 ± 29 ng/ml, zaś średnia wartość AUC wynosiła 2740 ± 790 ng•h/ml. Bosutynib wykazuje proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC i C_{max} w zakresie dawki 200–600 mg. Pożywienie powoduje 1,8-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu i 1,7-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w porównaniu z podaniem na czczo. Po 15 dniach podawania tabletki bosutynibu raz na dobę podczas posiłku pacjentom z CML

średnia wartość $C_{\max}$ wynosiła 200 ± 12 ng/ml, zaś średnia wartość AUC wynosiła 3650 ± 425 ng•h/ml. Rozpuszczalność bosutynibu w wodzie jest zależna od pH, a wchłanianie zmniejsza się wraz ze wzrostem pH w żołądku (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg bosutynibu podczas posiłku bosutynib wykazywał średnią pozorną objętość dystrybucji wynoszącą 9560 ± 3030 l, co sugeruje, że bosutynib ulega znacznej dystrybucji do tkanek pozanaczyniowych.

Bosutynib był w wysokim stopniu wiązany przez białka ludzkiego osocza *in vitro* (94%) oraz *ex vivo* u zdrowych osobników (96%), a wiązanie nie zależało od stężenia.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że bosutynib (związek macierzysty) u ludzi jest w większości metabolizowany w wątrobie. Po podaniu ludziom jednej lub wielu dawek bosutynibu (400 lub 500 mg) większość metabolitów obecnych w krążeniu wydawała się mieć postać oksydechlorowanego (M2) i *N*-demetylowanego (M5) bosutynibu, zaś *N*-tlenek bosutynibu (M6) stanowił mniejszość metabolitów obecnych w krążeniu. Ekspozycja ogólnoustrojowa na *N*-demetylowany metabolit wynosiła 25% w porównaniu ze związkiem macierzystym, zaś na oksydechlorowany metabolit wynosiła 19% w porównaniu ze związkiem macierzystym. Aktywność wykazywana przez wszystkie trzy metabolity wynosiła $\leq 5\%$ aktywności bosutynibu w oznaczeniu proliferacji niezależnej od przylegania komórek do podłoża w fibroblastach transformowanych przez kinazę Src. Głównymi składnikami związanymi z produktem obecnymi w stolcu były bosutynib i *N*-demetylowany bosutynib. Wyniki badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że głównym izozymem P450 biorącym udział w metabolizmie bosutynibu jest CYP3A4, a badania dotyczące interakcji między lekami wykazały, że ketokonazol i ryfampicyna miały wpływ na właściwości farmakokinetyczne bosutynibu (patrz punkt 4.5). Nie zaobserwowano metabolizmu bosutynibu w przypadku enzymów CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 czy 3A5.

Eliminacja

Po podaniu doustnie jednej dawki 500 mg bosutynibu podczas posiłku średni okres półtrwania wynosił około 34 godzin, zaś średni klirens (Cl/F) wynosił 197 ± 57 l/h. W badaniu bilansu masy, w którym podawano doustnie bosutynib, stwierdzano wydalenie średnio 94,6% całkowitej dawki w ciągu 9 dni; główną drogą wydalania była eliminacja z kałem (91,3% dawki), zaś 3,29% dawki stwierdzono w moczu. Eliminację 75% dawki stwierdzono w ciągu 96 godzin. Wydalanie niezmodyfikowanego bosutynibu w moczu było małe i wynosiło ok. 1% dawki, zarówno u zdrowych osobników, jak i mających złośliwe guzy lite w stadium zaawansowanym.

Szczególne populacje pacjentów

Niewydolność wątroby: bosutynib w dawce 200 mg podawany podczas posiłku oceniano w kohorcie 18 pacjentów z niewydolnością wątroby (klasy A, B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz odpowiednio dobranych 9 zdrowych osób. Wartość $C_{\max}$ dla bosutynibu w osoczu wzrosła odpowiednio 2,4-krotnie, 2-krotnie oraz 1,5-krotnie u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A, B i C według klasyfikacji Childa-Pugha. Z kolei wartość AUC dla bosutynibu w osoczu zwiększyła się odpowiednio 2,3-krotnie, 2-krotnie i 1,9-krotnie. Wartość $t_{1/2}$ dla bosutynibu u pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobnikami.

Wiek, płeć i rasa: nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ tych czynników demograficznych. Populacyjne analizy farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z białaczką z występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) lub złośliwym guzem litym wskazują, że wiek, płeć, masa ciała i rasa nie mają klinicznie istotnego wpływu.

Dzieci i młodzież: produkt leczniczy Bosulif nie był jeszcze badany u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bosutynib został poddany ocenie w badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i fototoksyczności.

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa

Bosutynib nie wykazał wpływu na czynności oddechowe. W badaniu dotyczącym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u szczurów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszenie rozmiaru źrenic i zaburzenia chodu. Nie ustalono poziomu bez obserwowanego działania (ang. NOEL, no observed effect level) dla rozmiaru źrenic, jednak NOEL dla zaburzeń chodu wystąpił przy stężeniu przekraczającym > 8 razy stężenie obserwowane u pacjentów z CML otrzymujących dawkę 500 mg. Aktywność bosutynibu *in vitro* w oznaczeniach dotyczących kanału hERG sugerowało możliwość wydłużenia czasu repolaryzacji komór (odstępu QT). W badaniu dotyczącym doustnego podawania bosutynibu psom związki ten nie wywołał zmian w ciśnieniu tętniczym, przedsionkowych ani komorowych zaburzeń rytmu ani wydłużenia odstępu PR, QRS lub QTc na elektrokardiogramie (EKG) przy poziomach ekspozycji przekraczających nawet 2-krotnie (przy porównaniu wartości C_{max} i w oparciu o frakcję niezwiązaną u obu gatunków) kliniczną ekspozycję po dawce 500 mg. Zaobserwowano opóźnione zwiększenie częstości rytmu serca. W badaniu dotyczącym dożylnego podawania produktu psom zaobserwowano tymczasowy wzrost częstości rytmu serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a także minimalne wydłużenie odstępu QTc (< 10 ms) przy ekspozycji przekraczającej od 4,2 do 14,6 razy kliniczną ekspozycję po podaniu dawki 500 mg. Niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie zależności między zaobserwowanym działaniem a stosowaniem produktu leczniczego.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów trwające do sześciu miesięcy i u psów trwające do dziewięciu miesięcy wykazały, że układ pokarmowy jest najbardziej narażony na toksyczność bosutynibu. Objawy kliniczne toksyczności obejmowały zmiany w kale i wiązały się ze zmniejszonym spożyciem pokarmu oraz spadkiem masy ciała, co w niektórych przypadkach prowadziło do zgonu lub planowej eutanazji.

Wśród objawów histopatologicznych obserwowano poszerzenie światła, hiperplazję komórek kubkowych, krwotok, nadżerki i obrzęk w obrębie przewodu pokarmowego, a także erytrocytozę w zatokach węzłów chłonnych krezkowych i krwotok w ich obrębie. Stwierdzono, że narządem docelowym u szczurów jest również wątroba. Działania toksyczne charakteryzowano jako zwiększenie masy wątroby skorelowane z przerostem hepatocytów występującym w sytuacji braku zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych lub jako obecność mikroskopowych oznak cytotoksyczności hepatocytarnej. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Międzygatunkowe porównanie ekspozycji wskazuje, że poziomy ekspozycji, które nie wywołały działania niepożądanego w 6- i 9-miesięcznych badaniach dotyczących toksyczności odpowiednio u szczurów i psów, były podobne do poziomów ekspozycji obserwowanych u ludzi po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg lub nieznacznie je przekraczały.

Genotoksyczność

Badania dotyczące genotoksyczności prowadzone na bakteryjnych systemach *in vitro* oraz systemach *in vitro* i *in vivo* u ssaków z aktywacją metaboliczną, i bez aktywacji metabolicznej nie dostarczyły żadnych dowodów na mutagenne działanie bosutynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach dotyczących płodności prowadzonych na szczurach zaobserwowano nieznacznie zmniejszoną płodność u samców. U samic zaobserwowano zwiększoną częstość resorpcji płodów oraz zmniejszenie częstości implantacji i liczby żywych płodów. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność u samców (30 mg/kg/dzień) i samic (3 mg/kg/dzień), skutkowałą ekspozycją stanowiącą odpowiednio 0,5- i 0,2-krotność ekspozycji obserwowanej u ludzi po podaniu klinicznej dawki 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u obu gatunków).

W badaniach dotyczących przechodzenia związku przez łożysko prowadzonych na ciężarnych samicach szczurów rasy Sprague-Dawley wykazano ekspozycję płodów na radioaktywność pochodzącą od bosutynibu. Poziom braku obserwowanych działań niepożądanych dotyczących szkodliwego wpływu na rozwój u szczurów obserwowano przy poziomach ekspozycji 1,2-krotnie przekraczających ekspozycję obserwowaną u ludzi po podaniu dawki 500 mg. W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój prowadzonym na królikach przy dawce toksycznej dla matki obserwowano nieprawidłowości płodów (połączenie członów mostka; u dwóch płodów zaobserwowano różne nieprawidłowości w jamie ciała) oraz nieznaczne zmniejszenie masy płodów. Ekspozycja po największej dawce badanej u królików (10 mg/kg), która nie skutkowałą działaniami niepożądanymi u płodu, stanowiła 0,7-krotność ekspozycji obserwowanej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u obu gatunków).

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki (10 mg/kg) znakowanego radioaktywnie [^{14}C] bosutynibu samicom szczurów rasy Sprague-Dawley w okresie laktacji radioaktywność była łatwo wykrywalna w mleku nawet 0,5 h po podaniu dawki. Stężenie radioaktywnego związku w mleku było 8-krotnie wyższe niż w osoczu. Pozwoliło to na wystąpienie wykrywalnych stężeń radioaktywnego związku w osoczu karmionych mlekiem szczurząt.

Rakotwórczość

Bosutynib nie wykazał działania rakotwórczego w 2-letnim badaniu dotyczącym rakotwórczości prowadzonym na szczurach.

Fototoksyczność

Wykazano, że bosutynib ma zdolność pochłaniania światła w zakresie UV-B i UV-A i podlega dystrybucji do skóry i błony naczyniowej oka u szczurów z prawidłową pigmentacją. Bosutynib nie wykazywał jednak działania fototoksycznego na skórę lub oczy u szczurów z prawidłową pigmentacją poddanych działaniu bosutynibu w obecności promieniowania UV przy ekspozycji na bosutynib 8-krotnie przekraczającej ekspozycję na ten związek obserwowaną u ludzi po przyjęciu dawki 500 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Poloksamer 188

Powidon (E1201)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały nieprzezroczysty trzywarstwowy blister PVC/ACLAR/PVC z wypychaną powłoką zawierający 14 lub 15 tabletek. Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek (2 blistry w opakowaniu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Czerwona, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „500” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (ang. Ph+ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia) w fazie przewlekłej (ang. CP, chronic phase), fazie akceleracji (ang. AP, accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (ang. BP, blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę. W badaniach klinicznych leczenie bosutynibem kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia u pacjenta.

Dostosowanie dawki

W badaniu klinicznym fazy II dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej białaczką Ph+ zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę przyjmowanej z pokarmem było dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym, pod warunkiem zaistnienia którejkolwiek z sytuacji wymienionych poniżej. Dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg łącznie u 85 pacjentów (15,2%), którzy rozpoczęli leczenie od dawki $\leq$ 500 mg (n = 558).

Sytuacje pozwalające na zwiększenie dawki:

- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. CHR, complete haematologic response) do tygodnia 8.
- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR, complete cytogenetic response) do tygodnia 12.

Dawki powyżej 600 mg na dobę nie były badane i dlatego nie należy ich podawać.

Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych

Dostosowanie dawki w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie produktu od dawki 400 mg raz na dobę. W określonych stanach klinicznych należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: w przypadku ponadpięciokrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy ($> 5 \times \text{GGN}$) w danej instytucji, należy przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu tych aktywności do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, po czym wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę. Jeśli powrót do danych wartości trwa dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times \text{GGN}$ występuje jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$, należy przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkt 4.4).

Biegunka: w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 3.–4. według klasyfikacji działań niepożądanych NCI CTCAE (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) należy przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia ≤ 1 , można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki w przypadku hematologicznych działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej neutropenii i małopłytkowości zalecane jest zmniejszenie dawki według schematu opisanego w Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i (lub) płytki $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg. W przypadku nawrotu cytopenii, po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg. Nie przeprowadzono oceny dawek mniejszych niż 300 mg na dobę.
--	--

^a ANC, absolute neutrophil count = bezwzględna liczba neutrofilii

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na ograniczoną liczbę informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano tendencję zwiększania się ekspozycji (AUC).

Zaburzenia serca

Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca (np. niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca lub dusznicą bolesną niestabilną) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami serca należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niedawno przebyte lub utrzymujące się istotne klinicznie zaburzenia żołądka i jelit

Pacjenci z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit (np. nasilonymi wymiotami i (lub) biegunką) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bosutynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Bosulif należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków (patrz punkt 5.2).

W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niewydolność wątroby (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT).

Zwiększona aktywność aminotransferaz zwykle występowała na wczesnym etapie leczenia (u ponad 80% pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz dowolnego stopnia, do pierwszego takiego zdarzenia doszło w ciągu pierwszych 3 miesięcy). U pacjentów otrzymujących bosutynib należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia i raz w miesiącu w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz należy tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu (biorąc pod uwagę zmniejszenie dawki po przywróceniu nasilenia zdarzenia niepożądanego do stopnia 1. lub stanu początkowego) i (lub) przerwać leczenie bosutynibem. Zwiększona aktywność aminotransferaz, zwłaszcza w przypadku równoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny, może stanowić wczesną oznakę polekowego uszkodzenia wątroby; takich pacjentów należy poddać odpowiedniemu leczeniu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Biegunka i wymioty

Leczenie bosutynibem wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki i wymiotów, dlatego w przypadku pacjentów z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy stosować ten produkt leczniczy z zachowaniem ostrożności i wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych.

U pacjentów, u których wystąpi biegunka i wymioty, należy zastosować standardowe leczenie, w tym podanie przeciwbiegunkowego lub przeciwwymiotnego produktu leczniczego i (lub) uzupełnienie płynów. Dodatkowo, w przypadku tych zdarzeń można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8). Lek przeciwwymiotny, domperidon, może powodować wydłużenie odstępu QT i wywoływać arytmie typu

„torsades de pointes”, dlatego należy unikać skojarzonego podawania z domperidonem. Należy go użyć wyłącznie w sytuacji, gdy inne leki są nieskuteczne. W takich sytuacjach wymagana jest indywidualna ocena korzyści i ryzyka dla każdego przypadku, a pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT.

Mielosupresja

Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem mielosupresji definiowanej jako niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Należy co tydzień wykonywać pełną morfologię krwi w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresję należy (można) leczyć przez tymczasowe wstrzymanie podawania bosutynibu, zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

Leczenie bosutynibem może wiązać się z zatrzymaniem płynów w organizmie, w tym wysiękiem osierdziowym, wysiękiem opłucnowym i obrzękiem płuc. Pacjenci powinni być monitorowani i objęci standardowym leczeniem. Dodatkowo, w przypadku tych zdarzeń można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Aktywność lipazy w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki, należy zachować szczególną ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy brzuszne, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Bosulif i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Przyjmowanie produktu leczniczego Bosulif może być przyczyną predyspozycji pacjentów do zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych lub pierwotniakowych.

Potencjał proarytmiczny

W automatycznym odczycie EKG stwierdzono wydłużenie odstępu QTc bez towarzyszących zaburzeń rytmu. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Bosulif pacjentom, u których występowało wydłużenie odstępu QTc lub tym, którzy są do tego predysponowani, pacjentom z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, dusznicą bolesną niestabilną lub istotną klinicznie bradykardią, oraz pacjentom przyjmującym produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT (np. przeciwnarciowe produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużać odstęp QT [patrz punkt 4.5]). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie.

Zalecane jest monitorowanie wpływu na odstęp QTc i wykonywanie wyjściowego badania EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Bosulif, oraz w przypadkach wskazanych klinicznie. Przed podaniem produktu leczniczego Bosulif należy wyleczyć hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu w trakcie terapii.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. W oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji wśród pacjentów z CML u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano tendencję zwiększania się ekspozycji (AUC) (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif i inhibitorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A, jeśli jest to możliwe.

Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosulif konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Bosulif lub zmniejszenie jego dawki.

Induktory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif i induktorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wpływ pożywienia

Należy unikać spożywania produktów zawierających grejpfruty, w tym soku grejpfrutowego oraz innych pokarmów hamujących CYP3A (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na bosutynib

Inhibitory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi inhibitorami CYP3A (np. rytonawirem, indynawirem, nelfinawirem, sakwinawirem, ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem, pozakonazolem, troleandomycyną, klarytromycyną, telitromycyną, boceprewirem, telaprewirem, mibefradylem, nefazodonem, koniwaptanem, produktami zawierającymi grejpfruty, w tym sokiem grejpfrutowym) lub inhibitorami CYP3A o średniej sile działania (np. flukonazolem, darunawirem, erytromycyną, diltiazemem, dronedaronem, atazanawirem, aprepitantem, amprenawirem, fosamprenawirem, imatynibem, werapamilem, tofisopamem, cyprofloksacyną), ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu.

W przypadku równoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi inhibitorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność.

Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym enzym CYP3A, jeśli jest to możliwe.

Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosulif konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Bosulif lub zmniejszenie jego dawki.

Podczas badania 24 zdrowych osobników, którym równocześnie podano na czczo pięć dobowych dawek 400 mg ketokonazolu z jedną dawką 100 mg bosutynibu, wykazano, że ketokonazol powoduje 5,2-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu oraz 8,6-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.

Induktory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, zielem dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*, ryfabutyłą, fenobarbitem) lub induktorami CYP3A o średniej sile działania (np. bozentanem, nafcyliną, efawirenzem, modafinilem, etrawiryną), ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu.

Z powodu dużego zmniejszenia ekspozycji na bosutynib występującego podczas równoczesnego podawania bosutynibu z ryfampicyną mało prawdopodobne jest, aby zwiększenie dawki produktu leczniczego Bosulif podawanego w skojarzeniu z induktorami CYP3A silnie działającymi lub o średniej sile działania mogło wystarczająco zrekompensować zmniejszenie ekspozycji.

W przypadku równoczesnego stosowania produktu leczniczego Bosulif z łagodnymi induktorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność. Po równoczesnym podawaniu jednej dawki bosutynibu z sześcioma dobowymi dawkami 600 mg ryfampicyny 24 zdrowym osobnikom po posiłku, ekspozycja na bosutynib (C_{max} i AUC w osoczu) zmniejszyła się odpowiednio do 14% i 6% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko 500 mg bosutynibu.

Inhibitory pompy protonowej

W przypadku równoczesnego podawania produktu leczniczego Bosulif z inhibitorami pompy protonowej należy zachować szczególną ostrożność. Należy rozważyć stosowanie krótko działających produktów zobojętniających zamiast inhibitorów pompy protonowej, i w miarę możliwości, należy również rozdzielić w czasie podanie bosutynibu i produktów zobojętniających (np. bosutynib przyjmować rano, a środki zobojętniające — wieczorem). W warunkach *in vitro* bosutynib wykazuje zależną od pH rozpuszczalność w wodzie. Po równoczesnym podawaniu doustnie jednej dawki bosutynibu (400 mg) z wieloma dawkami lanzoprazolu (60 mg) 24 zdrowym osobnikom będącym na czczo wartości C_{max} i AUC bosutynibu zmniejszyły się odpowiednio do 54% i 74% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko bosutynibu (400 mg).

Wpływ bosutynibu na inne produkty lecznicze

W przypadku podawania bosutynibu wraz z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny P należy zachować szczególną ostrożność. Badania *in vitro* wskazują, że bosutynib może powodować zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P (np. digoksyny, kolchicyny, takrolimusu i chinidyny); chemioterapeutyków (np. etopozytu, doksorubicyny i winblastyny); leków immunosupresyjnych, glikokortykosteroidów (np. deksametazonu); produktów stosowanych do leczenia przeciwretrowirusowego w zakażeniach wirusem HIV-1 (np. inhibitorów proteazy i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku indukcji przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 wystąpiły jakiekolwiek interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych.

Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku hamowania przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 wystąpiły istotne klinicznie interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych.

Przeciwarytmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużyć odstęp QT

Należy zachować ostrożność podczas stosowania bosutynibu u pacjentów, u których występowało lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym pacjentów przyjmujących przeciwaritmiczne produkty lecznicze, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol, lub inne produkty lecznicze mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, domperidon, haloperydol, metadon i moksyflokscyna (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Bosulif. Dodatkowo, należy poinstruować pacjentki, że wymioty i biegunka mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez uniemożliwienie całkowitego wchłonięcia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Bosulif u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Bosulif nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. W przypadku stosowania produktu leczniczego Bosulif w okresie ciąży lub zajścia pacjentki w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosulif, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bosutynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badanie z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie bosutynibu [^{14}C] u samic szczurów wykazało przenikanie radioaktywności pochodzącej od bosutynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia bosutynibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że bosutynib może potencjalnie zaburzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bosulif nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, jeśli u pacjenta przyjmującego bosutynib występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne działania niepożądane mogące mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, powinien on powstrzymać się od wykonywania tych czynności do czasu ustąpienia działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii otrzymało 870 pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+. Byli to zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną białaczką CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, jak i pacjenci z CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. ALL, acute lymphoblastic leukaemia) z chromosomem Ph+ wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję. Grupa ta obejmowała 248 nieleczonych wcześniej pacjentów z CML, którzy brali udział w badaniu fazy III, oraz 570 i 52 leczonych wcześniej pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+, którzy brali udział w dwóch badaniach fazy I/II. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 16,6 miesiąca (0,03–30,4 miesiąca), 11 miesięcy (0,03–55,1 miesiąca) i 5,5 miesiąca (0,3–30,4 miesiąca).

W przypadku 848 (97,5%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego dowolnego stopnia toksyczności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego zgłoszonymi przez $\geq 20\%$ pacjentów były biegunka (78,5%), nudności (42,1%), małopłytkowość (38,5%), wymioty (37,1%), ból brzucha (33,4%), wysypka (32,4%), niedokrwistość (27,4%), gorączka (23,4%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (22,3%).

W przypadku 531 (61,0%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego stopnia 3. lub 4. Działaniami niepożądanymi produktu leczniczego stopnia 3. lub 4. zgłoszonymi przez $\geq 5\%$ pacjentów były małopłytkowość (25,4%), niedokrwistość (12,3%), neutropenia (11,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (10,2%), biegunka (9,1%), wysypka (6,1%), zwiększenie aktywności lipazy (5,2%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (5,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania bosutynibu (tabela 2). Poniższy wykaz powstał na podstawie oceny danych dotyczących działań niepożądanych uzyskanych od 870 pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, jak i pacjenci z CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Ph+ wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Wszystkich stopni n (%)</i>	<i>Stopnia 3. n (%)</i>	<i>Stopnia 4. n (%)</i>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu oddechowego ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Często	Zapalenie płuc ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Grypa	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Zapalenie oskrzeli	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Zapalenie nosogardzieli	81 (9,3)	0	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Niedokrwistość	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leukopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Często	Gorączka neutropeniczna	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Granulocytopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
	Często	Nadwrażliwość na leki	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	Niezbyt często	Wstrząs anafilaktyczny	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Często	Odwodnienie	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hiperkaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Często	Zawroty głowy	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Zaburzenia smaku	18 (2,1)	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne	8 (0,9)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Wysiłek osierdziowy	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Wydłużenie odstępu QT w EKG ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Niezbyt często	Zapalenie osierdzia	1 (0,1)	1 (0,1)	0

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Wszystkich stopni n (%)</i>	<i>Stopnia 3. n (%)</i>	<i>Stopnia 4. n (%)</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel	125 (14,4)	0	0
	Często	Duszność	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Wysięk opłucnowy	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Niezbyt często	Niewydolność oddechowa	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Ostry obrzęk płuc	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Nadciśnienie płucne	4 (0,5)	1 (0,1)	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Wymioty	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Nudności	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Ból brzucha ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Często	Nieżyt żołądka	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Niezbyt często	Ostre zapalenie trzustki	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Krwawienie z przewodu pokarmowego ^e	6 (0,7)	5 (0,6)	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Często	Hepatotoksyczność ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Nieprawidłowa funkcja wątroby	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^g	282 (32,4)	51 (5,9)
Często		Pokrzywka	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Trądzik	25 (2,9)	0	0
		Świąd	71 (8,2)	3 (0,3)	0
Niezbyt często		Rumień wielopostaciowy	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Złuszczająca się wysypka	6 (0,7)	1 (0,1)	0
		Wysypka polekowa	5 (0,6)	1 (0,1)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Często	Ból mięśni	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Ból pleców	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	<i>Działania niepożądane</i>	<i>Wszystkich stopni n (%)</i>	<i>Stopnia 3. n (%)</i>	<i>Stopnia 4. n (%)</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Niezbyst często	Ostra niewydolność nerek	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Zaburzenia czynności nerek	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Obrzęk ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Zmęczenie ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Często	Ból w klatce piersiowej ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Ból	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność lipazy	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Zwiększona aktywność amylazy we krwi	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Następujące określenia zostały połączone:

^a Zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie układu oddechowego.

^b Zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, pierwotne atypowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc.

^c Wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół wydłużonego odstępu QT.

^d Ból brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, tkliwość brzucha, ból żołądka i jelit.

^e Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z żołądka, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

^f Hepatotoksyczność, polekowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby.

^g Wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka ze świądem, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa.

^h Obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.

ⁱ Zmęczenie, złe samopoczucie.

^j Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przedstawione poniżej opisy są oparte na populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa składającej się z 870 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu w ramach badania fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, bądź jednoramiennych badań klinicznych fazy I/II obejmujących pacjentów z CML z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Ph+ wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Spośród 224 (26%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z niedokrwistością 5 przerwało leczenie bosutynibem z powodu niedokrwistości. W grupie tych pacjentów maksymalna toksyczność stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 125 (56%) pacjentów, stopnia 3. — u 76 (34%) pacjentów, a stopnia 4. — u 23 (10%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (1–658 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 12 dni (1–502 dni).

Spośród 135 (16%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z neutropenią, 13 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia neutropenii. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 37 (27%) pacjentów. Maksymalna toksyczność neutropenii stopnia 3. wystąpiła u 66 (49%) pacjentów, a stopnia 4. — u 32 (24%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 56 dni (2–840 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 14 dni (1–454 dni).

Spośród 326 (38%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z małopłytkowością 29 (9%) przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia małopłytkowości. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 115 (35%) pacjentów. Maksymalna toksyczność małopłytkowości stopnia 3. wystąpiła u 124 (38%) pacjentów, a stopnia 4. — u 87 (27%) pacjentów. Wśród pacjentów zgłaszających działania niepożądane związane z małopłytkowością mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (1–968 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 14 dni (1–666 dni).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy AlAT lub AspAT (wszystkich stopni) mediana czasu początku choroby obserwowana w ramach badania wynosiła 28 dni (AlAT: 6–841 dni; AspAT: 1–680 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła odpowiednio 15 dni (1–336 dni) dla aminotransferazy AlAT i 14 dni (1–595 dni) dla aminotransferazy AspAT.

W ramach całego programu badań jednoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times$ GGN i stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times$ GGN nastąpiło bez oczywistych przyczyn u 1/1209 ($< 0,1\%$) pacjentów leczonych bosutynibem. Ten wynik został uzyskany w ramach badania dotyczącego stosowania bosutynibu w połączeniu z letrozolem u pacjentki z przerzutowym rakiem piersi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Spośród 681 (78%) pacjentów, u których wystąpiła biegunka, u 665 biegunka była związana z przyjmowaniem produktu leczniczego; 8 pacjentów przerwało leczenie bosutynibem z powodu tego zdarzenia. W celu wyleczenia biegunki 461 (68%) pacjentom zostały podane skojarzone leki. Maksymalna toksyczność biegunki stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 89% pacjentów, stopnia 3. — u 11% pacjentów, a jeden pacjent (< 1%) miał biegunkę stopnia 4. Wśród pacjentów z biegunką mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 2 dni (1–594 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni (1–910 dni).

Spośród 681 pacjentów z biegunką 104 (15%) musiało przerwać leczenie, jednak 98 (94%) z nich zostało ponownie poddanych leczeniu bosutynibem. Spośród pacjentów ponownie poddanych leczeniu 95 (97%) nie miało kolejnego zdarzenia związanego z biegunką ani nie przerwało leczenia bosutynibem z powodu kolejnego wystąpienia biegunki.

Zaburzenia serca

U trzech pacjentów (0,3%) wystąpił wydłużony odstęp QTcF (trwający ponad 500 ms). U ośmiu (0,9%) pacjentów, w tym u dwóch, u których wystąpił wydłużony odstęp QTcF trwający ponad 500 ms, wystąpiło zwiększenie QTcF od wartości początkowej przekraczające 60 ms. Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą układu krążenia, w tym wydłużonym odstępem QT w wyjściowym badaniu EKG, nie zostali włączeni do badań klinicznych (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania bosutynibu w badaniach klinicznych ograniczyły się do odosobnionych sytuacji. Pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę bosutynibu, należy obserwować i zastosować u nich odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE14.

Mechanizm działania

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy Bcr-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy Bcr-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck; bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora PDGF oraz c-Kit.

W badaniach *in vitro* bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych CML, linii komórkowych ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Ph⁺ oraz pobranych od pacjentów pierwotnych prymitywnych komórek CML. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu Bcr-Abl opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów CML rozwijających się u nagich myszy i hamowało wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci Bcr-Abl opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, niektórych kinaz należących do rodziny ErbB, niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz dwóch kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wpływ podania 500 mg bosutynibu na skorygowany odstęp QT (QTc) oceniono w randomizowanym, jednodawkowym, krzyżowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (względem bosutynibu), z grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmującym fazę otwartą z grupą kontrolną otrzymującą moksyflokscynę prowadzonym u zdrowych osób.

Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że produkt leczniczy Bosulif nie powoduje wydłużenia odstępu QT u zdrowych osób podczas stosowania zalecanej dawki 500 mg na dobę podawanej podczas posiłku oraz w warunkach prowadzących do powstania ponadterapeutycznego stężenia bosutynibu w osoczu. Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej doustnej dawki 500 mg bosutynibu (dawka terapeutyczna) oraz dawki 500 mg bosutynibu w skojarzeniu z 400 mg ketokonazolu (w celu uzyskania ponadterapeutycznych stężeń bosutynibu), górna granica 95-procentowego przedziału ufności (CI) dla średniej zmiany QTc wynosiła mniej niż 10 ms we wszystkich punktach czasowych po podaniu dawki i nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na wydłużenie odstępu QTc.

W badaniu z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby zaobserwowano rosnącą częstość wydłużenia odstępu QTc > 450 ms wraz ze zmniejszeniem czynności wątroby. W badaniu klinicznym fazy I/II z udziałem pacjentów uprzednio leczonych w związku z białaczką z chromosomem Philadelphia (Ph+) zaobserwowano zmiany odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania u 6 (1,1%) z 562 pacjentów. W badaniu klinicznym fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ zmianę odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania zaobserwowano u 2 (0,8%) z 248 pacjentów otrzymujących bosutynib. Nie można wykluczyć proarytmicznego działania bosutynibu.

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów chorych na białaczkę CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego leku

Przeprowadzono jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę u pacjentów z CML wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego produktu z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego poddawanych wcześniej leczeniu jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. TKI, tyrosine kinase inhibitor) (imatynibem) lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem, a następnie dasatynibem i (lub) nilotynibem).

W badaniu brało udział 570 pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Bosulif, w tym pacjenci z CML w fazie CP poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko jednego TKI (imatynibu), pacjenci z CML w fazie CP poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (dasatynibem i (lub) nilotynibem), pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem), oraz pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu była częstość występowania większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. MCyR, major cytogenetic response) w tygodniu 24. u pacjentów z CML w fazie przewlekłej oporną na imatynib poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR u pacjentów z CML w fazie przewlekłej poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do punktów końcowych dotyczących pacjentów leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR. Punktami końcowymi dotyczącymi pacjentów cierpiących na CML w fazie akceleracji i w fazie przełomu blastycznego leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI (imatynibem) były:

skumulowana ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. OHR, overall haematologic response) oraz czas do wystąpienia i czas trwania OHR. Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: transformacja do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie dla wszystkich kohort.

Faza przewlekła

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (minimalny czas kontroli wynoszący 25 miesięcy i mediana czasu leczenia wynosząca 8,6 miesiąca), oraz wyniki u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ leczonych wcześniej wyłącznie imatynibem (minimalny czas kontroli wynoszący 24 miesiące i mediana czasu leczenia wynosząca 22,1 miesiąca) przedstawiono w tabeli 3. Wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów w zatwierdzonym wskazaniu zostały opisane poniżej.

Sprawdzono skuteczność u pacjentów wyodrębnionych z populacji badania fazy I/II, u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotynibem), i w przypadku których, ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie są uznawane za odpowiednie opcje leczenia. Spośród 52 wyodrębnionych w ten sposób pacjentów 36 znajdowało się w subpopulacji pacjentów z CML w fazie przewlekłej (21 z nich otrzymywało wcześniej 2 TKI, zaś 15 otrzymywało wcześniej 1 TKI).

Spośród 21 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, których poddano terapii produktem leczniczym Bosulif po niepowodzeniu leczenia imatynibem i 1 dodatkowym TKI drugiej generacji, u 9 wystąpiła odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (ang. CMR, complete molecular response), u 1 pacjenta — większa odpowiedź molekularna (ang. MMR, major molecular response), u 4 pacjentów — CCyR, a u 2 pacjentów częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. PCyR, partial cytogenetic response). U pacjentów tych czas leczenia przekraczał 24 tygodnie. Co więcej, u 7 innych pacjentów wystąpiła CHR na terapię produktem leczniczym Bosulif. Spośród 9 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, czas trwania MCyR wahał się od 8 do 204 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 35 do ponad 215 tygodni.

Kryteria te spełniało 15 pacjentów, którzy otrzymywali imatynib, jednak nie przyjmowali żadnego innego TKI drugiej generacji. Spośród tych 15 pacjentów otrzymujących wcześniej sam imatynib, u których leczenie nie przyniosło oczekiwanego skutku, u 9 stwierdzono odpowiedź na terapię produktem leczniczym Bosulif na poziomie MCyR lub większym, w tym u 3 pacjentów wystąpiła CMR, u 1 pacjenta — MMR, u 4 pacjentów — CCyR, a u 1 pacjenta — PCyR. U pacjentów tych czas trwania MCyR wahał się od 12 do 155 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 24 do ponad 197 tygodni.

Pacjenci z CML w fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego

Wyniki dotyczące skuteczności dla CML z chromosomem Ph+ w fazie akceleracji (minimalny czas kontroli wynoszący 12 miesięcy i mediana czasu leczenia wynosząca 10 miesięcy) i w fazie przełomu blastycznego (minimalny czas kontroli wynoszący 18 miesięcy i mediana czasu leczenia wynosząca 2,8 miesiąca) przedstawiono w tabeli 3. Wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów w zatwierdzonym wskazaniu zostały opisane poniżej.

W badaniu wydzielono również subpopulację 16 pacjentów z chorobą w zaawansowanej fazie (5 pacjentów z CML w fazie akceleracji i 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego), u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotynibem), i w przypadku których ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia. U 4 z 5 pacjentów z tej grupy z chorobą w fazie akceleracji uzyskano znaczny czas leczenia, od 46 do 114 tygodni, z odpowiedziami na leczenie obejmującymi CMR (1 pacjent), CCyR

(2 pacjentów) oraz większa odpowiedź hematologiczna (ang. MaHR, major haematologic response) (1 pacjent), przy czym 1 pacjent nadal jest poddawany leczeniu. Trzech spośród 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego poddawano leczeniu przez ponad 24 tygodnie, uzyskując znaczny poziom odpowiedzi (2 pacjentów z CCyR oraz 1 pacjent z MaHR); czas leczenia wahał się od 46 do 118 tygodni, przy czym jeden pacjent nadal jest poddawany leczeniu.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności u leczonych wcześniej pacjentów z CML w fazie przewlekłej i zaawansowanej*

	CML Ph+ w fazie przewlekłej z wcześniejszym leczeniem wyłącznie imatynibem	CML Ph+ w fazie przewlekłej z wcześniejszym leczeniem imatynibem oraz dasatynibem lub nilotynibem	Faza akceleracji z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem	Faza przełomu blastycznego z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem
Skumulowana odpowiedź cytogenetyczna^a MCyR, % (CI 95%) CCyR, % (CI 95%)	n = 266 59,0 (52,9; 65,0) 48,1 (42,0; 54,3)	n = 110 40,9 (31,6; 50,7) 31,8 (23,3; 41,4)	n = 69 34,8 (23,7; 47,2) 24,6 (15,1; 36,5)	n = 54 29,6 (18,0; 43,6) 20,4 (10,6; 33,5)
Czas do wystąpienia MCyR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź^b, tyg. (CI 95%)	12,3 (12,1; 12,9)	12,3 (12,0; 22,3)	12 (8,1; 12,3)	8,2 (4,3; 12,1)
Czas trwania MCyR^b K-M w roku 1., % (CI 95%) K-M w roku 2., % (CI 95%) Mediana, tyg. (CI 95%)	n = 157 76,5 (68,5; 82,7) 76,5 (68,5; 82,7) No	n = 45 74,0 (56,9; 85,1) 70,9 (53,5; 82,8) No	n = 24 62,4 (38,6; 79,1) Nd ^c 73,0 (36,1; Ne)	n = 16 7,9 (0,5; 29,8) Nd ^c 28,9 (11,9; 29,6)
Skumulowana odpowiedź hematologiczna^d Ogólna, % (CI 95%) Większa, % (CI 95%) Całkowita, % (CI 95%)	n = 287 Nd Nd 85,0 (80,4; 88,9)	n = 115 Nd Nd 73,0 (64,0; 80,9)	n = 69 55,1 (42,6; 67,1) 46,4 (34,3; 58,8) 34,8 (23,7; 47,2)	n = 60 28,3 (17,5; 41,4) 18,3 (9,5; 30,4) 15,0 (7,1; 26,6)
Czas do wystąpienia OHR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź, tyg. (CI 95%)	Nd	Nd	12 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Czas trwania CHR/OHR^e K-M w roku 1., % (CI 95%)	n = 244 84,6 (79,0; 88,8) 72,1 (65,2; 77,8) No	n = 84 72,6 (60,7; 81,5) 67,4 (54,9; 77,2) No	n = 38 80,0 (60,5; 90,5) Nd ^c No	n = 17 25,0 (7,8; 47,2) Nd ^c 31,5 (28,9; 48,0)

K-M w roku 2., % (CI 95%) Mediana, tyg. (CI 95%)				
Transformacja do fazy AP/BP^f Transformacja w czasie leczenia, n	n = 288 11	n = 118 5	n = 63 4	Nd
Czas przeżycia wolny od progresji^g K-M w roku 1., % (CI 95%) K-M w roku 2., % (CI 95%) Mediana, miesiące (CI 95%)	n = 288 91,3 (86,8; 94,3) 80,6 (74,3; 85,4) No	n = 119 78,3 (67,9; 85,6) 75,1 (64,2; 83,1) No	n = 76 64,9 (51,8; 75,3) Nd ^c 22,1 (14,6; Ne)	n = 64 14,4 (6,0; 26,4) Nd ^c 5,5 (3,2; 8,3)
Całkowity czas przeżycia^g K-M w roku 1., % (CI 95%) K-M w roku 2., % (CI 95%) Mediana, miesiące (CI 95%)	n = 288 96,8 (94,0; 98,3) 90,6 (86,5; 93,5) No	n = 119 91,4 (84,6; 95,3) 84,0 (75,8; 89,6) No	n = 76 76,0 (64,7; 84,2) Nd ^c No	n = 64 43,8 (31,3; 55,6) Nd ^c 11,1 (8,9; 19,8)

* Wyniki dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów w zatwierdzonym wskazaniu zostały opisane powyżej.

Data zebrania danych: 15.02.2012 dla pacjentów w fazie przewlekłej leczonych imatynibem i co najmniej jednym TKI, oraz 28.03.2011 dla pacjentów w fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego leczonych wyłącznie imatynibem.

Skróty: K-M = estymata Kaplana-Meiera, Nd = nie dotyczy, No = nie osiągnięto,

Ne = nieestymowalne, CI = przedział ufności (ang. confidence interval), MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response), CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response), OHR = ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. overall haematologic response), CHR = całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete haematologic response).

Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: Większa odpowiedź cytogenetyczna obejmowała całkowitą (0% metafaz Ph+ w szpiku kostnym lub < 1% dodatnich komórek w badaniu za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ [FISH]), oraz częściową (1%–35%) odpowiedź cytogenetyczną. Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie w każdej próbce materiału ze szpiku kostnego. Analiza FISH (≥ 200 komórek) mogła być stosowana do ocen cytogenetycznych po punkcie początkowym badania, jeśli nie było dostępnych ≥ 20 komórek w metafazie.

Ogólna odpowiedź hematologiczna (OHR) = większa odpowiedź hematologiczna (całkowita odpowiedź hematologiczna + brak objawów białaczki) lub powrót do fazy przewlekłej (ang. RCP, return to chronic phase). Wszystkie odpowiedzi potwierdzano po 4 tygodniach. Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) dla CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego: liczba leukocytów (WBC) mniejsza lub równa GGN w danej placówce, liczba płytek krwi większa lub równa $100\,000/\text{mm}^3$ i mniejsza niż $450\,000/\text{mm}^3$, bezwzględna liczba neutrofili (ang. ANC, absolute neutrophil count) większa lub równa $1,0 \times 10^9/\text{l}$, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, mniej niż 5% mielocytów i metamielocytów w szpiku kostnym, mniej niż 20% bazofili we krwi obwodowej i brak pozaszpikowego umiejscowienia choroby. Brak objawów białaczki (ang. NEL, no evidence of leukaemia): spełnienie wszystkich kryteriów CHR poza możliwą małopłytkowością (liczba płytek krwi większa lub równa $20\,000/\text{mm}^3$, lecz mniejsza niż $100\,000/\text{mm}^3$) i (lub) neutropenią (ANC większa lub równa $0,5 \times 10^9/\text{l}$, lecz mniejsza niż $1,0 \times 10^9/\text{l}$). Powrót do fazy przewlekłej (RCP) = następuje zanik cech charakterystycznych dla fazy akceleracji lub fazy przełomu blastycznego, lecz choroba pozostaje w fazie przewlekłej.

- ^a. Dotyczy pacjentów (n) z prawidłowym badaniem w punkcie początkowym. W przypadku pacjentów w fazie przewlekłej analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź. Minimalny czas kontroli (od podania pierwszej dawki ostatniemu pacjentowi do daty zebrania danych) wynoszący 24 miesiące w przypadku fazy przewlekłej leczonej wyłącznie imatynibem, 25 miesięcy w przypadku fazy przewlekłej leczonej imatynibem i co najmniej 1 innym TKI, 12 miesięcy w przypadku fazy akceleracji i 18 miesięcy w przypadku fazy przełomu blastycznego.
- ^b. W przypadku pacjentów w fazie przewlekłej dotyczy pacjentów (n), u których uzyskano lub utrzymano MCyR.
- ^c. W przypadku pacjentów w fazie akceleracji i przełomu blastycznego nie podano danych po 2 latach, gdyż minimalny czas kontroli wynosi odpowiednio 12 i 18 miesięcy.
- ^d. Wielkość próby (n) uwzględnia pacjentów z prawidłowym badaniem hematologicznym w punkcie początkowym. Analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź.
- ^e. Dotyczy pacjentów (n), u których uzyskano lub utrzymano CHR w przypadku fazy przewlekłej, lub OHR w przypadku faz akceleracji i przełomu blastycznego.
- ^f. Dotyczy pacjentów (n) z co najmniej 1 badaniem hematologicznym po punkcie początkowym.
- ^g. Dotyczy pacjentów (n), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Bosulif.

Na podstawie ograniczonych danych klinicznych pochodzących z badania fazy I/II zaobserwowano pewne oznaki aktywności klinicznej u pacjentów z mutacjami Bcr-Abl (patrz tabela 4).

Tabela 4. Odpowiedź według statusu mutacji Bcr-Abl w punkcie wyjściowym u populacji kwalifikującej się do oceny z CML w fazie przewlekłej: po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu i dasatynibu, i (lub) nilotinibu (trzecia linia)

Status mutacji Bcr-Abl w punkcie wyjściowym	Częstość w punkcie wyjściowym n (%) ^a	Uzyskanie lub utrzymanie MCyR Resp/Eval ^b (%) n=110
Mutacja wykryta	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Brak mutacji	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Co najmniej 1 mutacja	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutacje powodujące oporność na dasatynib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutacje powodujące oporność na nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Data zebrania danych: 15.02.2012

Skróty: MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response), Resp = pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. responders), Eval = pacjenci kwalifikujący się do oceny (ang. evaluable).

Uwaga: Mutacje w punkcie wyjściowym zostały zidentyfikowane przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu przez pacjenta.

^a Odsetek w oparciu o liczbę pacjentów z wykrytymi mutacjami w punkcie wyjściowym.

^b Pacjenci kwalifikujący się do oceny, w tym pacjenci, u których wykryto chorobę w punkcie wyjściowym.

^c 1 osoba miała więcej niż 1 mutację w tej kategorii.

Jeden pacjent z mutacją E255V wcześniej leczony nilotynibem osiągnął CHR jako najlepszą odpowiedź.

Badania *in vitro* wykazały, że bosutynib ma ograniczoną aktywność przeciw mutacjom T315I lub V299L. Z tego powodu u pacjentów z tymi mutacjami nie oczekuje się aktywności klinicznej.

Badanie kliniczne z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z CML w fazie przewlekłej

Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie porównawcze fazy III dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML Ph+ w fazie przewlekłej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku liczbowym 1:1 do grupy leczonej bosutynibem w dawce 500 mg raz na dobę bądź do grupy leczonej imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę.

Pierwszorzędowym celem badania było porównanie odsetka CCyR po upływie 1 roku u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML PH+ w fazie przewlekłej otrzymujących bosutynib z pacjentami otrzymującymi imatynib. Pierwszorzędowy cel badania nie został osiągnięty. Pozostałe cele w ocenie skuteczności obejmowały oszacowanie odsetka MMR, czasu trwania CCyR, odsetka CHR i MMR, a także oszacowanie czasu do transformacji choroby do fazy akceleracji/przełomu blastycznego.

Do grupy przyjmującej bosutynib losowo przydzielono w sumie 250 pacjentów, zaś do grupy przyjmującej imatynib — 252 pacjentów; obie grupy składały się na populację ocenianą zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Randomizację pacjentów poddano stratyfikacji w oparciu o wynik w skali Sokala i region geograficzny.

Przy minimalnym czasie obserwacji wynoszącym 24 miesiące od pierwszej wizyty ostatniego pacjenta w badaniu i medianie czasu leczenia wynoszącej 27,51 miesiąca u 62,9% pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczenia bosutynibem i 71,3% pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczenia imatynibem nadal stosowano leczenie pierwszego rzutu. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 5. W oparciu o te wyniki u pacjentów z nieleczoną wcześniej CML w fazie przewlekłej nie ustalono pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla bosutynibu.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności u nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, populacja ITT

	Bosutynib (n = 250)	Imatynib (n = 252)	Wartość p^a
CCyR, % (CI 95%)			
Po 24 miesiącach ^b	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2; 71,0)	0,081
Po 12 miesiącach ^c	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
Skumulowana CCyR ^b	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
MMR^d, % (CI 95%)			
Po 24 miesiącach ^b	46,8 (40,6; 53,0)	41,3 (35,2; 47,3)	0,205
Po 12 miesiącach ^b	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	<0,001
Skumulowana MMR ^b	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
Mediana czasu do wystąpienia MMR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź, tyg.^b, (CI 95%)	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
Wartość estymatora K-M dla OS po 24 miesiącach^b, % (CI 95%)	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	Nd
^a Analizy stratyfikowano w oparciu o grupy ryzyka w skali Sokala (niskie, średnie, wysokie) i region. Wszystkie podane wartości p są dwustronne.			
^b Data zebrania danych: 26.09.2011, minimalny czas obserwacji: 24 miesiące.			

^c Data zebrania danych: 31.08.2010, minimalny czas obserwacji: 12 miesięcy.

^d MMR (czułość 3 log) definiowano jako $[(\text{liczba kopii BCR/liczba kopii Abl})^{\text{IS}}] \leq 0,001$ i liczba kopii ABL ≥ 3000 , zaś CMR (czułość 4,5 log) definiowano jako $[(\text{liczba kopii BCR/liczba kopii Abl})^{\text{IS}}] \leq 0,000032$ i liczba kopii ABL $\geq 25\,614$.

Nie wprowadzano poprawek na wielokrotne badania.

Skróty: Nd = niedostępne, CI = przedział ufności (ang. confidence interval); CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response); MMR = większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response), CMR = całkowita odpowiedź molekularna (ang. complete molecular response), IS = skala międzynarodowa (ang. international scale).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bosulif w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 500 mg bosutynibu podczas posiłku wchłanianie przebiegało stosunkowo wolno, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosiła 6 godzin. Średnia $\pm$ OS wartość C_{max} wynosiła 112 ± 29 ng/ml, zaś średnia wartość AUC wynosiła 2740 ± 790 ng•h/ml. Bosutynib wykazuje proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC i C_{max} w zakresie dawki 200–600 mg. Pożywienie powoduje 1,8-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu i 1,7-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w porównaniu z podaniem na czczo. Po 15 dniach podawania tabletki bosutynibu raz na dobę podczas posiłku pacjentom z CML średnia wartość C_{max} wynosiła 200 ± 12 ng/ml, zaś średnia wartość AUC wynosiła 3650 ± 425 ng•h/ml. Rozpuszczalność bosutynibu w wodzie jest zależna od pH, a wchłanianie zmniejsza się wraz ze wzrostem pH w żołądku (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg bosutynibu podczas posiłku bosutynib wykazywał średnią pozorną objętość dystrybucji wynoszącą 9560 ± 3030 l, co sugeruje, że bosutynib ulega znacznej dystrybucji do tkanek pozanaczyniowych.

Bosutynib był w wysokim stopniu wiązany przez białka ludzkiego osocza *in vitro* (94%) oraz *ex vivo* u zdrowych osobników (96%), a wiązanie nie zależało od stężenia.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że bosutynib (związek macierzysty) u ludzi jest w większości metabolizowany w wątrobie. Po podaniu ludziom jednej lub wielu dawek bosutynibu (400 lub 500 mg) większość metabolitów obecnych w krążeniu wydawała się mieć postać oksydechlorowanego (M2) i *N*-demetylowanego (M5) bosutynibu, zaś *N*-tlenek bosutynibu (M6) stanowił mniejszość metabolitów obecnych w krążeniu. Ekspozycja ogólnoustrojowa na *N*-demetylowany metabolit wynosiła 25% w porównaniu ze związkiem macierzystym, zaś na oksydechlorowany metabolit wynosiła 19% w porównaniu ze związkiem macierzystym. Aktywność wykazywana przez wszystkie trzy metabolity wynosiła $\leq 5\%$ aktywności bosutynibu w oznaczeniu proliferacji niezależnej od przylegania komórek do podłoża w fibroblastach transformowanych przez kinazę Src. Głównymi składnikami związanymi z produktem obecnymi w stolcu były bosutynib i

N-demetylowany bosutynib. Wyniki badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że głównym izozymem P450 biorącym udział w metabolizmie bosutynibu jest CYP3A4, a badania dotyczące interakcji między lekami wykazały, że ketokonazol i ryfampicina miały wpływ na właściwości farmakokinetyczne bosutynibu (patrz punkt 4.5). Nie zaobserwowano metabolizmu bosutynibu w przypadku enzymów CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 czy 3A5.

Eliminacja

Po podaniu doustnie jednej dawki 500 mg bosutynibu podczas posiłku średni okres półtrwania wynosił około 34 godzin, zaś średni klirens (Cl/F) wynosił 197 ± 57 l/h. W badaniu bilansu masy, w którym podawano doustnie bosutynib, stwierdzano wydalenie średnio 94,6% całkowitej dawki w ciągu 9 dni; główną drogą wydalania była eliminacja z kałem (91,3% dawki), zaś 3,29% dawki stwierdzono w moczu. Eliminację 75% dawki stwierdzono w ciągu 96 godzin. Wydalanie niezmodyfikowanego bosutynibu w moczu było małe i wynosiło ok. 1% dawki, zarówno u zdrowych osobników, jak i mających złośliwe guzy lite w stadium zaawansowanym.

Szczególne populacje pacjentów

Niewydolność wątroby: bosutynib w dawce 200 mg podawany podczas posiłku oceniano w kohorcie 18 pacjentów z niewydolnością wątroby (klasy A, B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz odpowiednio dobranych 9 zdrowych osób. Wartość C_{max} dla bosutynibu w osoczu wzrosła odpowiednio 2,4-krotnie, 2-krotnie oraz 1,5-krotnie u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A, B i C według klasyfikacji Childa-Pugha. Z kolei wartość AUC dla bosutynibu w osoczu zwiększyła się odpowiednio 2,3-krotnie, 2-krotnie i 1,9-krotnie. Wartość $t_{1/2}$ dla bosutynibu u pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobnikami.

Wiek, płeć i rasa: nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ tych czynników demograficznych. Populacyjne analizy farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z białaczką z występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) lub złośliwym guzem litym wskazują, że wiek, płeć, masa ciała i rasa nie mają klinicznie istotnego wpływu.

Dzieci i młodzież: produkt leczniczy Bosulif nie był jeszcze badany u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bosutynib został poddany ocenie w badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i fototoksyczności.

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa

Bosutynib nie wykazał wpływu na czynności oddechowe. W badaniu dotyczącym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u szczurów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszenie rozmiaru źrenic i zaburzenia chodu. Nie ustalono poziomu bez obserwowanego działania (ang. NOEL, no observed effect level) dla rozmiaru źrenic, jednak NOEL dla zaburzeń chodu wystąpił przy stężeniu przekraczającym > 8 razy stężenie obserwowane u pacjentów z CML otrzymujących dawkę 500 mg. Aktywność bosutynibu *in vitro* w oznaczeniach dotyczących kanału hERG sugerowało możliwość wydłużenia czasu repolaryzacji komór (odstępu QT). W badaniu dotyczącym doustnego podawania bosutynibu psom związek ten nie wywołał zmian w ciśnieniu tętniczym, przedsionkowych ani komorowych zaburzeń rytmu ani wydłużenia odstępu PR, QRS lub QTc na elektrokardiogramie (EKG) przy poziomach ekspozycji przekraczających nawet 2-krotnie (przy porównaniu wartości C_{max} i w oparciu o frakcję niezwiązaną u obu gatunków) kliniczną ekspozycję po dawce 500 mg. Zaobserwowano opóźnione zwiększenie częstości rytmu serca. W badaniu dotyczącym dożylnego podawania produktu psom zaobserwowano tymczasowy wzrost częstości rytmu serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a także minimalne wydłużenie odstępu QTc (< 10 ms) przy ekspozycji przekraczającej od 4,2 do 14,6 razy kliniczną ekspozycję po podaniu dawki 500 mg. Niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie zależności między zaobserwowanym działaniem a stosowaniem produktu leczniczego.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów trwające do sześciu miesięcy i u psów trwające do dziewięciu miesięcy wykazały, że układ pokarmowy jest najbardziej narażony na toksyczność bosutynibu. Objawy kliniczne toksyczności obejmowały zmiany w kale i wiązały się ze zmniejszonym spożyciem pokarmu oraz spadkiem masy ciała, co w niektórych przypadkach prowadziło do zgonu lub planowej eutanazji.

Wśród objawów histopatologicznych obserwowano poszerzenie światła, hiperplazję komórek kubkowych, krwotok, nadżerki i obrzęk w obrębie przewodu pokarmowego, a także erytrocytozę w zatokach węzłów chłonnych krezkowych i krwotok w ich obrębie. Stwierdzono, że narządem docelowym u szczurów jest również wątroba. Działania toksyczne charakteryzowano jako zwiększenie masy wątroby skorelowane z przerostem hepatocytów występującym w sytuacji braku zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych lub jako obecność mikroskopowych oznak cytotoksyczności hepatocytarnej. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Międzygatunkowe porównanie ekspozycji wskazuje, że poziomy ekspozycji, które nie wywołały działania niepożądanego w 6- i 9-miesięcznych badaniach dotyczących toksyczności odpowiednio u szczurów i psów, były podobne do poziomów ekspozycji obserwowanych u ludzi po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg lub nieznacznie je przekraczały.

Genotoksyczność

Badania dotyczące genotoksyczności prowadzone na bakteryjnych systemach *in vitro* oraz systemach *in vitro* i *in vivo* u ssaków z aktywacją metaboliczną, i bez aktywacji metabolicznej nie dostarczyły żadnych dowodów na mutagenne działanie bosutynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach dotyczących płodności prowadzonych na szczurach zaobserwowano nieznacznie zmniejszoną płodność u samców. U samic zaobserwowano zwiększoną częstość resorpcji płodów oraz zmniejszenie częstości implantacji i liczby żywych płodów. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność u samców (30 mg/kg/dzień) i samic (3 mg/kg/dzień), skutkowałą ekspozycją stanowiącą odpowiednio 0,5- i 0,2-krotność ekspozycji obserwowanej u ludzi po podaniu klinicznej dawki 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u obu gatunków).

W badaniach dotyczących przechodzenia związku przez łożysko prowadzonych na ciężarnych samicach szczurów rasy Sprague-Dawley wykazano ekspozycję płodów na radioaktywność pochodzącą od bosutynibu. Poziom braku obserwowanych działań niepożądanych dotyczących szkodliwego wpływu na rozwój u szczurów obserwowano przy poziomach ekspozycji 1,2-krotnie przekraczających ekspozycję obserwowaną u ludzi po podaniu dawki 500 mg. W badaniu dotyczącym

toksycznego wpływu na rozwój prowadzonym na królikach przy dawce toksycznej dla matki obserwowano nieprawidłowości płodów (połączenie członów mostka; u dwóch płodów zaobserwowano różne nieprawidłowości w jamie ciała) oraz nieznaczne zmniejszenie masy płodów. Ekspozycja po największej dawce badanej u królików (10 mg/kg), która nie skutkowała działaniami niepożądanymi u płodu, stanowiła 0,7-krotność ekspozycji obserwowanej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u obu gatunków).

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki (10 mg/kg) znakowanego radioaktywnie [^{14}C] bosutynibu samicom szczurów rasy Sprague-Dawley w okresie laktacji radioaktywność była łatwo wykrywalna w mleku nawet 0,5 h po podaniu dawki. Stężenie radioaktywnego związku w mleku było 8-krotnie wyższe niż w osoczu. Pozwoliło to na wystąpienie wykrywalnych stężeń radioaktywnego związku w osoczu karmionych mlekiem szczurząt.

Rakotwórczość

Bosutynib nie wykazał działania rakotwórczego w 2-letnim badaniu dotyczącym rakotwórczości prowadzonym na szczurach.

Fototoksyczność

Wykazano, że bosutynib ma zdolność pochłaniania światła w zakresie UV-B i UV-A i podlega dystrybucji do skóry i błony naczyniowej oka u szczurów z prawidłową pigmentacją. Bosutynib nie wykazywał jednak działania fototoksycznego na skórę lub oczy u szczurów z prawidłową pigmentacją poddanych działaniu bosutynibu w obecności promieniowania UV przy ekspozycji na bosutynib 8-krotnie przekraczającej ekspozycję na ten związek obserwowaną u ludzi po przyjęciu dawki 500 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Poloksamer 188
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały nieprzezroczysty trzywarstwowy blister PVC/ACLAR/PVC z wypychaną powłoką zawierający 14 lub 15 tabletek. Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek (2 blistry w opakowaniu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
D-79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 8 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu przedłużenia dopuszczenia do obrotu.

W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Należy przeprowadzić badanie z pojedynczym ramieniem, otwarte, wieloośrodkowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi	Ostateczny Raport z Badania Klinicznego: 30.09.2018

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
Bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
w MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000 (28 tabletek powlekanych)
EU/0/00/000/000 (30 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bosulif 100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
Bosutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 500 mg tabletki powlekane
Bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
w MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	28 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bosulif 500 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 500 mg tabletki powlekane
Bosutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

BOSULIF 100 mg tabletki powlekane BOSULIF 500 mg tabletki powlekane bosutynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bosulif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif
3. Jak przyjmować lek Bosulif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bosulif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bosulif i w jakim celu się go stosuje

Lek Bosulif zawiera substancję czynną bosutynib. Lek ten jest stosowany do leczenia dorosłych pacjentów chorych na typ białaczki o nazwie przewlekła białaczka szpikowa z obecnością chromosomu Philadelphia (typ Ph-dodatni), u których poprzednie leki nie działały lub dla których były nieodpowiednie. Przewlekła białaczka szpikowa Ph-dodatnia to nowotwór krwi, który powoduje, że organizm wytwarza za dużo specyficznych białych krwinek zwanych granulocytami.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Bosulif lub przyczyny przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif

Kiedy nie przyjmować leku Bosulif:

- jeśli pacjent ma uczulenie na bosutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma uszkodzoną wątrobę i nie działa ona w prawidłowy sposób.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bosulif należy zwrócić się do lekarza:

- **jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z wątrobą.** Należy powiedzieć lekarzowi o wcześniejszych problemach z wątrobą, w tym o zapaleniu (zakażeniu lub stanie zapalnym) wątroby bez względu na jego rodzaj, jak również o wcześniejszym występowaniu którychkolwiek z następujących oznak i objawów związanych z wątrobą: swędzenie, zażółcenie białek oczu lub skóry, ciemna barwa moczu oraz ból lub uczucie dyskomfortu w prawej górnej części brzucha. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif oraz przez trzy pierwsze miesiące leczenia, oraz w sytuacjach wskazanych klinicznie, lekarz powinien wykonywać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby u pacjenta.

- **jeśli u pacjenta występują biegunka i wymioty.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek z następujących oznak i objawów: zwiększenie dziennej liczby stolców (wypróżnień) do poziomu przekraczającego stan prawidłowy, zwiększenie liczby przypadków wymiotowania, obecność krwi w wymiocinach, stolcach (wypróżnieniach) lub moczu, obecność czarnych stolców (smolisto-czarne wypróżnienia). Należy zapytać lekarza, czy zastosowanie leczenia przeciwwymiotnego może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia arytmii serca. Należy poradzić się lekarza zwłaszcza w sytuacji, gdy do leczenia nudności i (lub) wymiotów ma być zastosowany lek zawierający domperidon. Leczenie nudności lub wymiotów z zastosowaniem takich leków wraz z lekiem Bosulif może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia groźnych arytmii serca.
- **jeśli u pacjenta występują problemy związane z krwawieniem.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów, takich jak nieprawidłowe krwawienie lub siniaczenie w sytuacji, gdy nie doszło do urazu.
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów, takich jak gorączka, problemy z oddawaniem moczu (np. pieczenie), nowy kaszel lub ból gardła.
- **jeśli u pacjenta doszło do zatrzymania płynów.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Bosulif wystąpią którekolwiek z następujących oznak i objawów zatrzymania płynów: obrzęk kostek, stóp lub nóg, trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel (mogą to być oznaki zatrzymania płynów w płucach lub w klatce piersiowej).
- **jeśli u pacjenta występują problemy z sercem.** Należy powiedzieć lekarzowi o chorobach serca, takich jak arytmie lub nieprawidłowe objawy w badaniu EKG nazywane „wydłużeniem odstępu QT”. Takie choroby zawsze są istotne, ale szczególne znaczenie mają w przypadku częstych lub przedłużonych biegunek, jak opisano powyżej. W przypadku omdlenia (utruty świadomości) lub wystąpienia nieregularnego bicia serca podczas przyjmowania leku Bosulif, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być oznaką ciężkiej choroby serca.
- **jeśli pacjent dowiedział się, że występują u niego problemy z nerkami.** Należy powiedzieć lekarzowi o częstszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu większej ilości moczu o bladym kolorze, oraz o rzadszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu mniejszej ilości moczu o ciemnym kolorze. Należy też powiedzieć lekarzowi o zmniejszeniu masy ciała oraz o występującym obrzęku stóp, kostek, nóg, rąk lub twarzy.
- **jeśli u pacjenta występują lub występowały problemy z trzustką.** Należy powiedzieć lekarzowi o pojawieniu się bólu brzucha lub uczucia dyskomfortu w tym obszarze.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Bosulif u osób w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie tego leku nie było badane u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Bosulif

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, witaminach i lekach ziołowych. Niektóre leki mogą wpływać na stężenia leku Bosulif w organizmie pacjenta. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków zawierających wymienione poniżej substancje czynne.

Następujące substancje czynne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Bosulif:

- ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol i flukonazol stosowane do leczenia zakażeń grzybiczych,
- troleandomycyna, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, cyprofloksacyna oraz antybiotyki stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- nefazodon stosowany do leczenia depresji,
- koniwaptan stosowany do zwiększania stężenia sodu u osób z niskim stężeniem sodu we krwi (hiponatremia),
- mibefradyl, diltiazem i werapamil stosowane do obniżania ciśnienia krwi u osób o wysokim ciśnieniu krwi,
- rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, atazanawir, amprenawir, fosamprenawir i darunawir stosowane do leczenia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)/AIDS,
- boceprewir i telaprewir stosowane do leczenia zapalenia wątroby typu C,
- aprepitant stosowany do zapobiegania nudnościom (mdłościom) i wymiotom, oraz do ich kontrolowania,
- dronedaron stosowany do leczenia jednego z typów zaburzeń rytmu serca,
- imatynib stosowany do leczenia jednego z typów białaczki,
- tofisopam stosowany do leczenia lęków.

Następujące substancje czynne mogą zmniejszać skuteczność leku Bosulif:

- ryfampicyna i ryfabutyna stosowane do leczenia gruźlicy,
- fenytoina, karbamazepina i fenobarbital stosowane do leczenia padaczki,
- bozentan stosowany do obniżania ciśnienia krwi u osób o wysokim ciśnieniu krwi (nadciśnienie tętnicze),
- nafcylina — antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- ziele dziurawca (lek ziołowy wydawany bez recepty) stosowany do leczenia depresji,
- efawirenz i etrawiryna stosowane do leczenia zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)/AIDS. Modafinil stosowany do leczenia pewnych typów zaburzeń snu.

Należy unikać stosowania tych leków podczas leczenia lekiem Bosulif. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków. Lekarz może zmienić dawki tych leków, dawkę leku Bosulif lub zmienić lek na inny.

Następujące substancje czynne mogą wpływać na rytm serca:

- amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna oraz sotalol stosowane do leczenia zaburzeń serca,
- chlorochina, halofantryna stosowane do leczenia malarii,
- antybiotyki: klarytromycyna i moksyflokscyna stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- haloperydol stosowany do leczenia chorób psychiatrycznych, takich jak schizofrenia,
- domperidon stosowany do leczenia nudności i wymiotów lub do pobudzania wytwarzania mleka,
- metadon stosowany do leczenia bólu.

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania tych leków w trakcie leczenia lekiem Bosulif. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków.

W interakcje z lekiem Bosulif mogą wchodzić również inne leki, niewymienione powyżej.

Bosulif z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku Bosulif z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może to zwiększyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, należy omówić z lekarzem stosowanie antykoncepcji. Wymioty i biegunka mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Bosulif może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko, dlatego nie należy przyjmować go w okresie ciąży, chyba że zostanie to uznane za konieczne. W ciąży lub gdy istnieje możliwość, że pacjentka może zajść w ciążę, przed zastosowaniem leku Bosulif należy poradzić się lekarza.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Bosulif, ponieważ mogłoby to zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub uczucie nietypowego zmęczenia, to nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań niepożądanych.

3. Jak przyjmować lek Bosulif

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Bosulif będzie przepisywany wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leków stosowanych do leczenia białaczki.

Dawkowanie i sposób podawania

Początkowa dawka wynosi 500 mg raz na dobę. Lekarz może dostosować dawkę, wykorzystując tabletki 100 mg, w zależności od stanu pacjenta, jego reakcji na leczenie i (lub) występowania możliwych działań niepożądanych. Tabletki należy przyjmować rano podczas posiłku. Tabletki leku Bosulif należy połykać w całości, popijając wodą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bosulif

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Bosulif lub większej dawki niż potrzebna, należy natychmiast poradzić się lekarza. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi opakowanie leku lub tę ulotkę. Pacjent może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Bosulif

Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Bosulif

Nie należy przerywać przyjmowania leku Bosulif, chyba że lekarz tak zdecyduje. Jeśli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub jeśli uważa, że nie potrzebuje już leku, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz także punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”):

Zaburzenia krwi. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu któregośkolwiek z następujących objawów: krwawienie, gorączka lub łatwe siniaczenie (może to oznaczać chorobę krwi lub układu limfatycznego).

Zaburzenia wątroby. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu któregośkolwiek z następujących objawów: swędzenie, zażółcenie białkówki oczu lub skóry, ciemna barwa moczu, ból lub uczucie dyskomfortu w prawej górnej części brzucha albo gorączka.

Zaburzenia żołądka i (lub) jelit. Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu bólu żołądka, zgagi, biegunki, zaparcia, nudności i wymiotów.

Problemy z sercem. Należy powiedzieć lekarzowi o zaburzeniach serca, takich jak nieprawidłowe sygnały elektryczne nazywane „wydłużeniem odstępu QT”, o omdleniu (utracie świadomości) oraz o nieregularnym biciu serca w trakcie przyjmowania leku Bosulif.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Bosulif mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, czerwonych krwinek i (lub) neutrofilów (rodzaj krwinek białych)
- mała liczba białych krwinek (leukopenia)
- biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- gorączka, obrzęk rąk, stóp lub twarzy, zmęczenie, osłabienie
- zakażenie układu oddechowego
- zmiany wyników badań krwi mających na celu stwierdzenie, czy lek Bosulif wpływa na wątrobę
- zmniejszenie apetytu
- ból stawów
- ból głowy
- wysypka skórna, która może być swędząca i (lub) uogólniona
- kaszel

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 osób na 100):

- gorączka związana z małą liczbą białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
- nieżyt żołądka (zapalenie żołądka)
- ból, w tym ból w klatce piersiowej
- toksyczne uszkodzenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby, w tym zaburzenie czynności wątroby
- reakcja alergiczna
- zakażenie (zapalenie) płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardzieli
- zmiany wyników badań krwi mających na celu stwierdzenie, czy lek Bosulif wpływa na nerki i (lub) trzustkę
- zaburzenia rytmu serca predysponujące do omdleń, zawrotów głowy i kołatania serca
- duże stężenie potasu we krwi, małe stężenie fosforu we krwi, nadmierna utrata płynów ustrojowych (odwodnienie)
- ból pleców, ból mięśni
- uczucie braku równowagi (zawroty głowy), zmiana poczucia (zaburzenie) smaku
- niewydolność nerek
- obecność płynu w płucach (wysięk opłucnowy)
- duszność
- swędzenie, pokrzywka, trądzik

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 osób na 1000):

- ostre zapalenie trzustki
- uszkodzenie wątroby
- reakcja alergiczna zagrażająca życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
- nieprawidłowe nagromadzenie płynu w płucach (ostry obrzęk płuc)
- niewydolność oddechowa
- nieprawidłowo duże ciśnienie krwi w tętnicach płucnych (nadciśnienie płucne)
- ciężkie zaburzenie skóry (rumień wielopostaciowy) wskutek reakcji alergicznej, złuszczenia się wysypka, wykwity skórne
- znaczne zmniejszenie liczby granulocytów (rodzaj białych krwinek)
- dzwonienie (szumy) w uszach
- krwawienie z żołądka lub jelit
- zapalenie workowatej powłoki serca (zapalenie osierdzia)

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza.

5. Jak przechowywać lek Bosulif

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenie opakowania lub oznaki jego naruszenia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Bosulif**

- Substancją czynną leku jest bosutynib. Tabletki powlekane leku Bosulif dostępne są w różnych mocach.
Bosulif 100 mg: każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
Bosulif 500 mg: każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), poloksamer 188, powidon (E1201) oraz magnezu stearynian (E470b). Otoczka tabletki zawiera: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b) oraz żelaza tlenek żółty (E172 w przypadku tabletki 100 mg), lub żelaza tlenek czerwony (E172 w przypadku tabletki 500 mg).

Jak wygląda lek Bosulif i co zawiera opakowanie

Bosulif 100 mg to żółte, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „100” na drugiej.

Bosulif 500 mg to czerwone, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „500” na drugiej.

Lek Bosulif jest dostępny w blistrach zawierających 14 lub 15 tabletek. Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek (2 blistry).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE WYDANIA WARUNKOWEGO POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ
AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **Warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

CHMP po rozpatrzeniu wniosku uważa, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny, aby zarekomendować wydanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, co zostało wyjaśnione szczegółowo w raporcie European Public Assessment Report.