

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

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

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

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

### Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

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

### Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

### Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

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

### Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

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

### Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Bosulif je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

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

### Doziranje

#### Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi

Preporučena doza je 400 mg bosutiniba jedanput dnevno.

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

Preporučena doza je 500 mg bosutiniba jedanput dnevno.

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

### Prilagođavanje doze

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

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

U ispitivanju faze 3 na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi, koji su započeli liječenje bosutinibom u dozi od 400 mg, doza je postupno povećavana do 500 mg u ukupno 46 bolesnika (17,2%). Osim toga, u 5,6% bolesnika iz skupine liječene bosutinibom doza je dodatno postupno povećavana do 600 mg.

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

### Prilagođavanja doze zbog nuspojava

#### Nehematološke nuspojave

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

Porast jetrenih transaminaza: ako se javi porast jetrenih transaminaza  $> 5 \times$  institucionalne gornje granice normale (GGN), liječenje bosutinibom mora se prekinuti do oporavka na  $\leq 2,5 \times$  GGN, a može se nastaviti nakon toga s 400 mg jedanput dnevno. Ako oporavak traje dulje od 4 tjedna, mora se razmisliti o prekidu liječenja bosutinibom. Ako se javi porast transaminaza  $\geq 3 \times$  GGN istodobno s

porastom bilirubina  $> 2 \times$  GGN i alkalne fosfataze  $< 2 \times$  GGN, mora se prekinuti liječenje bosutinibom (vidjeti dio 4.4).

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

#### *Hematološke nuspojave*

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

**Tablica 1 – Prilagođavanja doze zbog neutropenije i trombocitopenije**

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

<sup>a</sup> ABN = apsolutni broj neutrofila

#### Posebne populacije bolesnika

##### *Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina)*

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

##### *Oštećenje bubrega*

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

##### *Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Srčani poremećaji*

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

#### *Nedavni ili trenutačni klinički značajni poremećaj probavnog sustava*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Poremećaji funkcije jetre

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

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

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

#### Proljev i povraćanje

Liječenje bosutinibom povezano je s proljevom i povraćanjem, stoga bolesnici s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem moraju koristiti ovaj lijek uz oprez i to samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika jer su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Bolesnike s proljevom i povraćanjem se mora zbrinuti liječenjem koje se temelji na standardnoj skrbi, uključujući antidijaroik ili antiemetik i/ili nadoknadu tekućina. Nadalje, proljev i

povraćanje se mogu također zbrinuti privremenim prekidom bosutiniba, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Antiemetik domperidon ima potencijal produljiti QT interval (QTc) i izazvati aritmije "torsade de pointes", stoga je nužno izbjeći istodobnu primjenu domperidona. Smije se koristiti samo ako drugi lijekovi nisu bili djelotvorni. U tim je situacijama obavezna individualna procjena omjera koristi i rizika, a bolesnike se mora pratiti kako bi se uočila pojava produljenog QTc intervala.

#### Mijelosupresija

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

#### Zadržavanje tekućine

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

#### Serumska lipaza

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

#### Infekcije

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

#### Proaritmički potencijal

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

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

#### Oštećenje bubrega

Liječenje bosutinibom može rezultirati klinički značajnim smanjenjem funkcije bubrega u bolesnika s KML-om. U bolesnika liječenih bosutinibom u kliničkim ispitivanjima zabilježeno je smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) tijekom vremena. U bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi liječenih dozom od 400 mg, medijan smanjenja u odnosu na početne vrijednosti eGFR-a iznosio je 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 3 mjeseca, 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 6 mjeseci i 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 12 mjeseci. Prethodno neliječeni bolesnici s KML-om liječeni dozom od 500 mg pokazali su medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a od 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 3 mjeseca, od 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 12 mjeseci i do 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 5 godina praćenja za liječene bolesnike. Bolesnici s prethodno liječenim i uznapredovalim KML-om liječeni dozom od 500 mg imali su medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a

od 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 3 mjeseca, od 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 12 mjeseci i do 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u razdoblju do 4 godine liječenja. Važno je procijeniti funkciju bubrega prije početka liječenja i pažljivo je pratiti tijekom terapije bosutinibom, uz poseban oprez u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega ili u bolesnika koji imaju faktore rizika za disfunkciju bubrega, uključujući istodobnu primjenu lijekova s potencijalom nefrotoksičnosti poput diuretika, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora), antagonista angiotenzinskih receptora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).

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

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

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

#### Teške kožne reakcije

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

#### Sindrom lize tumora

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

#### Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja bosutinibom. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na HBV (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje HBV infekcije. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje bosutinibom potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

#### Inhibitori citokroma P450 (CYP)3A

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

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

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

#### Induktori CYP3A

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

### Učinak hrane

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinci drugih lijekova na bosutinib

#### *Inhibitori CYP3A*

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

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

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

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

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

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

#### *Induktori CYP3A*

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

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

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

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

#### *Inhibitori protonske pumpe (IPP)*

Nužan je oprez kada se bosutinib primjenjuje istodobno s IPP. Kao zamjenu IPP-ma treba uzeti u obzir antacide kratkog djelovanja, a vremena primjene bosutiniba i antacida moraju biti odvojena (tj. bosutinib se uzima ujutro, a antacidi navečer) kadgod je to moguće. Bosutinib pokazuje *in vitro*



topljivost u vodi u ovisnosti o pH. U ispitivanju u 24 zdrava ispitanika kod istodobne primjene natašte jedne peroralne doze bosutiniba (400 mg) s višekratnim peroralnim dozama lanzoprazola (60 mg),  $C_{max}$  i AUC bosutiniba smanjili su se na 54% odnosno 74% vrijednosti, u odnosu na primjenu bosutiniba (400 mg) samog.

#### Učinci bosutiniba na druge lijekove

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

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

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

*In vitro* ispitivanja pokazuju da bosutinib ima niski potencijal za inhibiciju proteina rezistencije raka dojke (BCRP, sistemski), polipeptida koji prenose organske anione (OATP)1B1, OATP1B3, transportera organskih aniona (OAT)1, OAT3, transportera organskih kationa (OCT)2 pri klinički značajnim koncentracijama, ali može imati potencijal inhibirati BCRP u gastrointestinalnom traktu i OCT1.

#### Antiaritmici i ostale tvari koje mogu produljiti QT interval

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

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi je potrebno savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju i izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja bosutinibom. Nadalje, bolesnicu je nužno upozoriti da povraćanje ili proljev mogu smanjiti učinkovitost oralne kontracepcije sprječavajući potpunu apsorpciju.

#### Trudnoća

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Na temelju nekliničkih rezultata, bosutinib ima potencijal oštećenja reproduktivne funkcije i plodnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Muškarcima koji su liječeni bosutinibom savjetuje se da potraže savjet oko

pohranjivanja sperme prije početka liječenja zbog mogućeg smanjenja plodnosti uslijed terapije bosutinibom.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 1272 bolesnika s leukemijom primilo je najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Medijan trajanja terapije bio je 13,8 mjeseci (raspon: 0,03 do 123,3 mjeseca). To su bili ili novodijagnosticirani bolesnici, s KML-om u kroničnoj fazi, ili oni koji su imali rezistenciju ili intoleranciju na prethodnu terapiju KML-a u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi, ili oni s Ph+ akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL). Od tih bolesnika, 268 (s početnom dozom od 400 mg) i 248 (s početnom dozom od 500 mg) bilo je iz 2 ispitivanja faze 3 u prethodno neliječenih bolesnika s KML-om, 570 i 63 bilo je iz 2 ispitivanja faze 1/2 s prethodno liječenim Ph+ leukemijama i 123 bolesnika iz ispitivanja faze 4 s prethodno liječenim KML-om. Medijan trajanja terapije bio je 14,1 mjesec (raspon: 0,3 do 24,7 mjeseci), 61,6 mjeseci (0,03 do 99,6 mjeseci), 11,1 mjesec (raspon: 0,03 do 123,3 mjeseca), 30,2 mjeseca (raspon: 0,3 do 85,6 mjeseci), odnosno 5,7 mjeseci (raspon: 0,07 do 17,8 mjeseci). Analize podataka o sigurnosti primjene uključivale su podatke dobivene tijekom nastavka ispitivanja koje još traje.

Najmanje 1 nuspojava bilo kojeg stupnja toksičnosti bila je prijavljena u 1240 (97,5%) bolesnika. Najčešće prijavljivane nuspojave u  $\geq 20\%$  bolesnika bile su proljev (78,1%), mučnina (40,8%), trombocitopenija (34,9%), bol u abdomenu (34,0%), povraćanje (33,0%), osip (31,5%), anemija (25,6%), pireksija (21,8%), umor (21,4%) i porast ALT (25,0%). Najmanje jedna nuspojava 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljena je u 814 (63,9%) bolesnika. Nuspojave 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljene u  $\geq 5\%$  bolesnika bile su trombocitopenija (20,3%), anemija (10,2%), neutropenija (10,5%), porast ALT (12,7%), proljev (9,6%), osip (5,0%), porast lipaze (8,2%) i porast AST (5,8%).

##### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja bosutiniba (Tablica 2). One predstavljaju procjenu podataka o nuspojavama u 1272 bolesnika s bilo novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi ili s KML-om u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi rezistentnim ili intolerantnim na prethodno liječenje ili s Ph+ ALL-om koji su primili najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Te su nuspojave navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava unutar skupina učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2 - Nuspojave bosutiniba**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često	Infekcija dišnih puteva (uključujući infekciju donjih dišnih putova, virusnu infekciju dišnih putova, infekciju gornjih dišnih putova, virusnu infekciju gornjih dišnih putova), nazofaringitis
Često	Pneumonija (uključujući atipičnu pneumoniju), influenza, bronhitis
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
Manje često	Sindrom lize tumora**
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često	Trombocitopenija (uključujući smanjenje broja trombocita), neutropenija

	(uključujući smanjenje broja neutrofila), anemija (uključujući snižene vrijednosti hemoglobina)
Često	Leukopenija (uključujući smanjenje broja leukocita)
Manje često	Febrilna neutropenija, granulocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često	Anafilaktički šok, preosjetljivost
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često	Smanjen apetit
Često	Dehidracija, hiperkalijemija, hipofosfatemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica, disgeuzija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često	Tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često	Perikardijalni izljev, produljenje QTc intervala u elektrokardiogramu (uključujući sindrom dugog QTc intervala)
Manje često	Perikarditis
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	Hipertenzija (uključujući povišeni krvni tlak, povišeni sistolički tlak, esencijalnu hipertenziju, hipertenzivnu krizu)
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Vrlo često	Dispneja, kašalj
Često	Pleuralni izljev
Manje često	Plućna hipertenzija, zatajenje disanja, akutni plućni edem
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	Proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu (uključujući nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena, bol u gastrointestinalnom sustavu)
Često	Gastritis, gastrointestinalno krvarenje (uključujući analno krvarenje, krvarenje iz želuca, krvarenje iz crijeva, krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, rektalno krvarenje)
Manje često	Pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis)
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Vrlo često	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze
Često	Hepatotoksičnost (uključujući hepatitis, toksični hepatitis, poremećaj jetre), poremećaj jetrene funkcije (uključujući odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije, povećanja vrijednosti u testovima jetrene funkcije, povišene transaminaze), porast bilirubina u krvi (uključujući hiperbilirubinemiju), porast gama glutamiltransferaze
Manje često	Oštećenje jetre (uključujući oštećenje jetre uzrokovano lijekovima)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često	Osip (uključujući generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip)
Često	Urtikarija, akne, svrbež
Manje često	Eksfolijativni osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom
Rijetko	Multiformni eritem
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom **, toksična epidermalna nekroliza **
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često	Artralgiya, bol u leđima
Često	Mialgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često	Akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, oštećenje bubrega
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	

Vrlo često	Pireksija, astenija, edem (uključujući edem lica, lokalizirani edem, periferni edem), umor (uključujući malaksalost)
Često	Bol u prsištu (uključujući nelagodu u prsištu), bol
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često	Porast lipaze (uključujući hiperlipazemiju)
Često	Porast kreatinina u krvi, porast amilaze u krvi, porast kreatin fosfokinaze u krvi

\*\* Nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet.

#### Opis odabranih nuspojava

Opisi koji se nalaze u nastavku temelje se na populaciji uključenoj u ispitivanju sigurnosti lijeka koja se sastojala od 1272 bolesnika koji su dobili najmanje jednu dozu bosutiniba za novodijagnosticirani KML u kroničnoj fazi ili koji su bili rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju u kroničnoj, aktivnoj ili blastičnoj fazi kronične mijeloične leukemije, ili za Ph+ ALL.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Od 297 (23%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama anemije, 3 bolesnika prekinula su liječenje bosutinibom zbog anemije. Od tih bolesnika, maksimalna toksičnost 1. ili 2. stupnja pojavila se u 174 (58%) bolesnika, 3. stupnja u 96 bolesnika (32%) i 4. stupnja u 27 (9%) bolesnika. Među tim bolesnicima, medijan vremena do prvog događaja bio je 28 dana (raspon: 1 do 2633 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 1529 dana).

Od 197 (15%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama neutropenije, 15 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog neutropenije. Događaji maksimalne toksičnosti 1. ili 2. stupnja pojavile su se u 63 (32%) bolesnika. Neutropenija maksimalne toksičnosti 3. stupnja pojavila se u 90 (46%) bolesnika, a 4. stupnja u 44 (22%) bolesnika. Medijan vremena do prvog događaja bio je 59 dana (raspon: 27 do 505 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 913 dana).

Od 445 (35%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama trombocitopenije, 41 (9%) bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog trombocitopenije. Događaji maksimalno 1. ili 2. stupnja pojavili su se u 186 (42%) bolesnika. Trombocitopenija maksimalne toksičnosti 3. stupnja pojavila se u 161 (36%) bolesnika, a 4. stupnja u 98 (22%) bolesnika. Među bolesnicima s nuspojavama u obliku trombocitopenije, medijan vremena do prvog događaja bio je 28 dana (raspon: 1 do 1688 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 1762 dana).

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Među bolesnicima s prijavljenim nuspojavama porasta ALT-a ili AST-a (svih stupnjeva), medijan vremena do početka koji je opažen bio je 29 dana, s rasponom do početka od 1 do 2465 dana za ALT i AST. Medijan trajanja događaja bio je 18 dana (raspon: 1 do 775 dana) i 15 dana (raspon: 1 do 803 dana) za ALT, odnosno za AST.

U cijelom razvojnom programu, istodobni porast transaminaza  $\geq 3 \times$  GGN i bilirubina  $> 2 \times$  GGN s alkalnom fosfatazom  $< 2 \times$  GGN javio se bez alternativnih uzroka u 1/1611 ( $< 0,1\%$ ) ispitanika liječenih bosutinibom. Ti su nalazi dobiveni u ispitivanju bosutiniba u kombinaciji s letrozolom u bolesnice s metastatskim rakom dojke.

#### *Ponovna aktivacija hepatitisa B*

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

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Od 994 (78%) bolesnika koji su imali proljev, 10 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog tog događaja. Istodobno su davani lijekovi za liječenje proljeva u 662 (66%) bolesnika. Maksimalna toksičnost proljeva bila je 1. ili 2. stupnja u 88% bolesnika, 3. stupnja u 12% bolesnika, a 1 bolesnik ( $< 1\%$ ) imao je događaj 4. stupnja. Među bolesnicima s proljevom medijan vremena do prvog

dogadaja bio je 2 dana (raspon: 1 do 2415 dana), a medijan trajanja proljeva bilo kojeg stupnja bio je 2 dana (raspon: 1 do 2511 dana).

Među 994 bolesnika s proljevom, 180 bolesnika (18%) bilo je zbrinuto prekidom liječenja, a od toga je 170 (94%) ponovno izloženo bosutinibu. Od bolesnika koji su ponovno izloženi lijeku, 167 (98%) nije imalo ponovno taj događaj ili nije prekinulo liječenje bosutinibom zbog posljedičnog događaja proljeva.

#### *Srčani poremećaji*

Četiri bolesnika (0,3%) imala su produljenje QTcF intervala (više od 500 ms). Devet (0,8%) bolesnika imalo je porast QTcF intervala u odnosu na početne vrijednosti preko 60 ms. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali nekontroliranu ili značajnu kardiovaskularnu bolest, uključujući produljeni QTc, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

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

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

#### Farmakodinamički učinci

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

Podaci iz navedenog ispitivanja upućuju da bosutinib ne produljuje QTc u zdravih ispitanika pri dozi od 500 mg dnevno s hranom i u uvjetima koji uzrokuju supratherapijske koncentracije u plazmi. Nakon

primjene jedne peroralne doze bosutiniba 500 mg (terapijska doza) i bosutiniba 500 mg s ketokonazolom 400 mg (za postizanje supratherapijskih koncentracija bosutiniba) u zdravih ispitanika, gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) oko aritmetičke sredine promjene QTc-a bila je manja od 10 ms u svim vremenskim točkama nakon doze i nisu zapažene nuspojave koje bi upućivale na produljenje QTc.

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

## Klinička djelotvornost

### Kliničko ispitivanje prethodno neliječenog KML-a u kroničnoj fazi

#### *Ispitivanje bosutiniba u dozi od 400 mg*

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

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji pokazuje značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) nakon 12 mjeseci (48 tjedana) u skupini liječenoj bosutinibom u usporedbi s onim zabilježenim u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji. Značajan molekularni odgovor definiran je kao omjer BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju  $\geq 3$  od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su MMR do 18 mjeseci, trajanje MMR-a, CCyR do 12 mjeseci, trajanje CCyR-a, preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Potpun citogenetski odgovor do 12. mjeseca, koji je sekundarna mjera ishoda, definiran je kao odsutnost Ph+ metafaza u analizi tehnikom pruganja kromosoma  $\geq 20$  metafaza dobivenih iz aspirata koštane srži ili MMR ako odgovarajuća citogenetska procjena nije bila dostupna. Za mjere ishoda koje nisu bile MMR nakon 12 mjeseci i CCyR do 12 mjeseci, p-vrijednosti nisu bile prilagođene za višestruke usporedbe.

Početne karakteristike mITT populacije bile su uravnotežene između 2 liječene skupine s obzirom na dob (medijan dobi bio je 52 godine za skupinu koja je primala bosutinib i 53 godine za skupinu koja je primala imatinib, s tim da je 19,5% odnosno 17,4% bolesnika imalo 65 ili više godina), spol (žene 42,3% odnosno 44,0%) i rasu (bijelci 77,6% odnosno 77,2%, osobe azijskog porijekla 12,2%, odnosno 12,4%, crnci ili Afroamerikanci 4,1% odnosno 4,1% i ostali 5,7% odnosno 5,8% te 1 osoba nepoznate rase u svakoj skupini).

Nakon najmanje 12 mjeseci praćenja u mITT populaciji 77,6% bolesnika liječenih bosutinibom (N = 241) i 72,4% bolesnika liječenih imatinibom (N = 239) još su primali prvu liniju liječenja.

Nakon najmanje 12 mjeseci praćenja u mITT populaciji prekidi primjene lijeka zbog progresije bolesti do ubrzane faze ili blastične faze KML-a u bolesnika liječenih bosutinibom iznosili su 0,4% naspram 1,7% u bolesnika liječenih imatinibom. U pet bolesnika liječenih bosutinibom i 7 bolesnika liječenih imatinibom bolest se transformirala u KML u ubrzanoj fazi ili KML u blastičnoj fazi. Do prekida primjene lijeka zbog suboptimalnog odgovora ili neuspješnog liječenja prema procjeni ispitivača došlo je u 2,0% bolesnika u skupini liječenoj bosutinibom, u usporedbi sa 6,3% bolesnika u skupini liječenoj imatinibom. Jedan bolesnik liječen bosutinibom i 7 bolesnika liječenih imatinibom umrli su tijekom sudjelovanja u ispitivanju.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 3.

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

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

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

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CcyR = potpun citogenetski odgovor; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom.

<sup>a</sup> Statistički značajna usporedba na unaprijed određenoj razini značajnosti; na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

<sup>b</sup> Na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

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

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

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

Vrijeme	Broj (%) ispitanika s MMR-om		Jednostrana p-vrijednost <sup>a</sup>
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
3. mjesec (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
6. mjesec (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
9. mjesec (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

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

Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; KML = kronična mijeloična leukemija; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom.

<sup>a</sup> p-vrijednost temeljena na CMH testu raslojenom prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Kumulativna incidencija MMR-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez MMR-a bila je veća u skupini liječenoj bosutinibom nego u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji (45,1% [95% CI: 38,8%; 51,2%] naspram 33,7% [95% CI: 27,8%; 39,6%] u 48. tjednu; omjer hazarda dobiven iz raslojenog modela proporcionalnih hazarda za podraspodjelu: 1,35 [95% CI: 1,07; 1,70], jednostrana p-vrijednost = 0,0086). Medijan vremena do MMR-a u bolesnika s odgovorom na terapiju iznosio je 24,7 tjedana naspram 36,3 tjedana za skupinu liječenu bosutinibom, odnosno skupinu liječenu imatinibom u mITT populaciji.

Kumulativna incidencija CCyR-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez CCyR-a bila je veća u skupini liječenoj bosutinibom nego u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji (79,1% [95% CI: 73,4%; 83,7%] naspram 67,3% [95% CI: 60,9%; 72,8%] u 48. tjednu; HR: 1,38; [95% CI: 1,13; 1,68]; jednostrana p-vrijednost = 0,0003). Medijan vremena do CCyR-a (samo za bolesnike s odgovorom na terapiju) iznosio je 23,9 tjedana za skupinu liječenu bosutinibom u usporedbi s 24,3 tjedana za skupinu liječenu imatinibom.

Kaplan-Meierove procjene ukupnog preživljenja nakon 48 tjedana u bolesnika liječenih bosutinibom i imatinibom u mITT populaciji iznosile su 99,6% (95% CI: 97,1%; 99,9%) odnosno 97,9% (95% CI: 95,0%; 99,1%).

Nije bilo naknadnih slučajeva smrti ili transformacija u ITT populaciji.

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

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



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

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

#### *Kronična faza*

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

#### *Bolesnici s KML-om u ubrzanj i blastičnoj fazi*

Rezultati djelotvornosti za AP (minimalno praćenje 48 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 10 mjeseci i 17,7% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 48 mjeseci) i BP (minimalno praćenje 48 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 2,8 mjeseci i 3,1% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 48 mjeseci) u bolesnika s Ph+ KML-om prikazani su u Tablici 5.

**Tablica 5 - Rezultati djelotvornosti u prethodno liječenih bolesnika s KML-om u kroničnoj i uznapređovalj fazi\***

	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom</b>	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom</b>	<b>Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>	<b>Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>
<b>Kumulativni citogenetski odgovor<sup>a</sup></b>	N=262	N=112	N=72	N=54
<b>MCyR, % (95% CI)</b>	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
<b>CCyR, % (95% CI)</b>	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Vrijeme do MCyR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje<sup>b</sup>, u tjednima (95% CI)</b>	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
<b>Trajanje MCyR-a<sup>b</sup></b>	N=156	N=45	N=29	N=20
<b>K-M u 1./2. godini % (95% CI)<sup>c</sup></b>	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
<b>K-M u 4./5. godini %</b>	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)

	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom</b>	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom</b>	<b>Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>	<b>Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>
<b>(95% CI)<sup>c</sup> Medijan, u tjednima (95% CI)</b>	N/D	N/D	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
<b>Kumulativni hematološki odgovor<sup>d</sup></b>	N=283	N=117	N=72	N=60
<b>Ukupni, % (95% CI)</b>	N/P	N/P	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
<b>Veliki, % (95% CI)</b>	N/P	N/P	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
<b>Potpuni, % (95% CI)</b>	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
<b>Vrijeme do OHR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje, u tjednima (95% CI)</b>	N/P	N/P	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Trajanje CHR/OHR-a<sup>e</sup> K-M u 1./2. godini % (95% CI)<sup>e</sup> K-M u 4./5. godini, % (95% CI)<sup>e</sup> Medijan, u tjednima (95% CI)</b>	N=245 71,9 (65,1; 77,6) 66,0 (58,8; 72,3) N/D	N=86 73,4 (61,7; 82,1) 62,9 (50,1; 73,3) N/D	N=41 78,2 (59,4; 89,0) 52,0 (32,3; 68,5) 207,0 (63,1; N/E)	N=17 28,4 (7,8; 53,9) 19,0 (3,3; 44,5) 32,0 (29,0; 54,6)
<b>Transformacija u AP/BP<sup>f</sup> Tranformacija tijekom liječenja, n</b>	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/P
<b>Preživljenje bez progresije<sup>f</sup> K-M u 1./2. godini, % (95% CI)<sup>e</sup> K-M u 4./5. godini, % (95% CI)<sup>e</sup> Medijan, mjeseci (95% CI)</b>	N=284 80,0 (73,9; 84,8) 72,5 (65,6; 78,2) N/D	N=119 75,1 (64,6; 82,9) 65,1 (53,1; 74,8) N/D	N=79 66,8 (53,4; 77,1) 40,8 (26,6; 54,5) 22,1 (14,6; N/E)	N=64 16,1 (6,6; 29,3) 8,0 (1,7; 21,2) 4,4 (3,2; 8,5)
<b>Ukupno preživljenje<sup>f</sup> K-M u 1./2. godini, % (95% CI)<sup>e</sup> K-M u 4./5. godini, % (95% CI)<sup>e</sup> Medijan, mjeseci (95% CI)</b>	N=284 91,2 (87,1; 94,0) 83,1 (77,5; 87,4) N/D	N=119 91,3 (84,5; 95,2) 77,0 (66,9; 84,4) N/D	N=79 78,1 (67,1; 85,8) 58,4 (45,6; 69,1) N/D	N=64 42,1 (29,7; 53,9) 20,1 (6,2; 39,8) 10,9 (8,7; 19,7)

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

Datum prikazanog stanja: 2. listopada 2015.

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

Ukupni hematološki odgovor (OHR) = veliki hematološki odgovor (potpuni hematološki odgovor i bez dokaza leukemije) ili povratak u kroničnu fazu. Svi su odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna. Potpuni hematološki odgovor (CHR) za AP i BP KML: broj leukocita manji ili jednak institucionalnoj gornjoj granici normale (GGN), broj trombocita veći ili jednak 100 000/mm<sup>3</sup> i manji od 450 000/mm<sup>3</sup>, apsolutni broj neutrofila (ABN) veći ili jednak 1,0×10<sup>9</sup>/l, odsustvo blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, manje od 5% mijelocita + metamijelocita u koštanoj srži, manje od 20% bazofila u perifernoj krvi i odsustvo ekstramedularne zahvaćenosti. Bez dokaza leukemije: zadovoljava sve ostale kriterije za CHR osim što može imati trombocitopeniju (broj trombocita veći ili jednak 20 000/mm<sup>3</sup> i manji od 100 000/mm<sup>3</sup>) i/ili neutropeniju (ABN veći ili jednak 0,5×10<sup>9</sup>/l i manji od 1,0×10<sup>9</sup>CrC). Povratak u kroničnu fazu = nestanak obilježja koja određuju ubranu ili blastičnu fazu, ali još uvijek u kroničnoj fazi.

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

- <sup>a</sup> Uključuje bolesnike (N) s važećom početnom procjenom. Analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje. Minimalno vrijeme praćenja (vrijeme od prve doze zadnjem bolesniku do datuma podataka prikazanog stanja) od 60 mjeseci u bolesnika u CP-u liječenih samo imatinibom i 48 mjeseci u bolesnika u CP-u liječenih imatinibom i najmanje jednim drugim TKI-om, u bolesnika u AP-u i u bolesnika u BP-u.
- <sup>b</sup> Uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali MCyR.
- <sup>c</sup> 2. godina (24. mjesec) i 5. godina (60 mjeseci) za kroničnu fazu liječenu samo imatinibom i 1. godina (12. mjesec) i 4. godina (48 mjeseci) za kroničnu fazu liječenu imatinibom i najmanje jednim drugim TKI-om u ubranoj i blastičnoj fazi.
- <sup>d</sup> Veličina uzorka (N) uključuje bolesnike s važećom početnom hematološkom procjenom. Te analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje.
- <sup>e</sup> Uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali CHR za bolesnike u CP-u i OHR za bolesnike u AP-u i BP-u.
- <sup>f</sup> Uključujući bolesnike (N) koji su primili najmanje 1 dozu bosutiniba.

Temeljeno na ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja iz faze 1/2, zapaženo je nešto dokaza kliničke aktivnosti u bolesnika s mutacijama BCR-ABL-a (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6 - Odgovor prema statusu mutacije BCR-ABL-a na početku u procjenjivoj populaciji s CP KML-om: prije toga liječeni imatinibom i dasatinibom i/ili nilotinibom (treća linija)**

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

Datum prikazanog stanja: 2. listopada 2015.

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

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

<sup>a</sup> Postotak se temelji na broju bolesnika s utvrđenom mutacijom na početku.

<sup>b</sup> Procjenjiva populacija uključuje bolesnike koji su imali važeću početnu procjenu bolesti.

<sup>c</sup> Dva bolesnika imala su više od jedne mutacije u ovoj kategoriji.

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

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

### Pedijatrijska populacija

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

### Uvjetno odobrenje

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

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

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

### Distribucija

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

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

### Biotransformacija

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da se metabolizam bosutiniba (ishodišnog lijeka) u ljudi pretežno odvija preko jetre. Nakon primjene jedne ili višekratnih doza bosutiniba (400 ili 500 mg) u ljudi, čini se da su glavni cirkulirajući metaboliti bili oksidekloriniran (M2) i *N*-desmetiliran (M5) bosutinib, a bosutinib *N*-oksid (M6) bio je sporedni cirkulirajući metabolit. Sistemska izloženost *N*-desmetiliranog metabolita bila je 25% ishodišnog lijeka, dok je oksidekloriniran metabolit bio 19% ishodišnog lijeka. Sva 3 metabolita pokazala su aktivnost koja je bila  $\leq 5\%$  od aktivnosti bosutiniba u analizi proliferacije fibroblasta koje je transformirao Src i koji nisu bili vezani za čvrstu podlogu. U

fecesu su glavne komponente povezane uz lijek bile bosutinib i *N*-desmetil bosutinib. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da je CYP3A4 bio glavni izoenzim citokroma P450 uključen u metabolizam bosutiniba, a ispitivanja interakcije lijekova pokazala su da ketokonazol i rifampicin imaju značajni učinak na farmakokinetiku bosutiniba (vidjeti dio 4.5). Metabolizam bosutiniba nije zapažen s enzimima CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A5.

#### Eliminacija

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

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Oštećenje jetre*

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

##### *Oštećenje bubrega*

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

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

##### *Dob, spol i rasa*

Nisu provedena formalna ispitivanja radi procjene učinaka navedenih demografskih čimbenika. Farmakokinetičke analize populacije u bolesnika s Ph+ leukemijom ili malignim solidnim tumorom upućuju da nema klinički značajnih učinaka dobi, spola, tjelesne težine i rase.

##### *Pedijatrijska populacija*

Bosulif još nije ispitan u djece mlađe od 18 godina.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bosutinib je procijenjen u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

#### Sigurnosna farmakologija

Bosutinib nije imao učinaka na respiratorne funkcije. U ispitivanju središnjeg živčanog sustava, štakori liječeni bosutinibom imali su smanjene zjenice i poremećeni hod. Razina kod koje se ne opaža učinak (engl. *no observed effect level*, NOEL) na veličinu zjenice nije ustanovljena, ali NOEL za poremećaj hoda pojavio se kod izloženosti približno 11 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon

kliničke doze od 400 mg i 8 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju  $C_{max}$  nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Aktivnost bosutiniba *in vitro* u analizama hERG upućuje na potencijal produljenja repolarizacije srčanih klijetki (QTc interval). U ispitivanju peroralne primjene bosutiniba u pasa bosutinib nije izazvao promjene u krvnom tlaku, abnormalne atrijske ili ventrikularne aritmije, ili produljenje PR, QRS ili QTc u EKG-u kod izloženosti do 3 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 2 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju  $C_{max}$  nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Opažen je odgođeni porast srčane frekvencije. U ispitivanju intravenske primjene u pasa, zapaženi su prolazni porast srčane frekvencije i smanjenje krvnog tlaka te minimalno produljenje QTc (<10 msec) kod izloženosti u rasponu približno 6 do 20 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 4 do 15 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju  $C_{max}$  nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Odnos između opaženih učinaka i liječenja lijekom nije bilo moguće utvrditi sa sigurnošću.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora u trajanju do 6 mjeseci i u pasa u trajanju do 9 mjeseci pokazala su da je primarni ciljani organ toksičnosti bosutiniba gastrointestinalni sustav. Klinički znakovi toksičnosti uključivali su promjene fecesa i bili su povezani sa smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine koji su ponekad doveli do smrti ili elektivne eutanazije.

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

#### Genotoksičnost

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

#### Reproduktivna toksičnost i razvojna toksičnost

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

Fetalna izloženost radioaktivnosti izvedenoj iz bosutiniba tijekom trudnoće dokazana je u ispitivanju transplacentarnog prijenosa u gravidnih Sprague-Dawley štakora. U zasebnom ispitivanju bosutinib se davao na usta gravidnim ženka štakora tijekom razdoblja organogeneze u dozama od 1, 3 i 10 mg/kg na dan. Ovo ispitivanje nije izložilo gravidne ženke štakora dovoljnoj količini bosutiniba kako bi se u potpunosti procijenili štetni ishodi. U ispitivanju razvojne toksičnosti na kunićima, pri dozi toksičnoj za majku, zapažene su anomalije na fetusu (okoštavanje sternebra, a na 2 fetusa opažene su razne visceralne promjene) i lagano smanjenje fetalne tjelesne težine. Izloženost najvišoj dozi ispitanoj u kunića (10 mg/kg) koja nije rezultirala štetnim učincima na fetusu bila je 0,9 puta odnosno 0,7 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg, odnosno 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama).

Nakon jedne peroralne (10 mg/kg) primjene radioaktivno [ $^{14}C$ ] obilježenog bosutiniba u Sprague-Dawley štakora tijekom laktacije, radioaktivnost se odmah izlučila u majčino mlijeko nakon

samo pola sata od doze. Koncentracija radioaktivnosti u mlijeku bila je do 8 puta veća nego u plazmi. To je omogućilo pojavu mjerljivih koncentracija radioaktivnosti u plazmi okota tijekom dojenja.

#### Kancerogenost

Bosutinib nije bio kancerogen u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom na štakorima.

#### Fototoksičnost

Bosutinib je pokazao sposobnost apsorpcije svjetlosti u rasponima UV-B i UV-A te se distribuirao u kožu i srednju očnu ovojnicu pigmentiranih štakora. Međutim, bosutinib nije pokazao potencijal za fototoksičnost kože ili oči u pigmentiranih štakora koji su izloženi bosutinibu u prisutnosti UV zračenja pri izloženostima bosutinibu do 3 puta odnosno 2 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg odnosno 500 mg (na temelju  $C_{max}$  nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

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

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk (E553b)

*Dodatno za Bosulif 100 mg filmom obložene tablete*  
željezov oksid, žuti (E172)

*Dodatno za Bosulif 400 mg filmom obložene tablete*  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

*Dodatno za Bosulif 500 mg filmom obložene tablete*  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

### Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28, 30 ili 112 tableta.

### Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta.

### Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

### Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

### Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

### Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. veljače 2018.



## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA  
KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Provođenje otvorenog, multicentričnog ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti bosutiniba s jednom skupinom bolesnika u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ KML) koji su prethodno liječeni s jednim ili više inhibitora tirozin kinaze te kod kojih se imatinib, nilotinib i dasatinib ne smatraju prikladnim opcijama liječenja.	Završno izvješće o kliničkom ispitivanju:  30. rujna 2018.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta.  
30 filmom obloženih tableta.  
112 filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

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

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/818/001 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/818/002 (30 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/818/005 (112 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bosulif 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta.  
30 filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

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

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/818/006 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/818/007 (30 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bosulif 400 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta.  
30 filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJE LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

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

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/818/003 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/818/004 (30 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bosulif 500 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Bosulif 100 mg filmom obložene tablete**

**Bosulif 400 mg filmom obložene tablete**

**Bosulif 500 mg filmom obložene tablete**

bosutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bosulif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif
3. Kako uzimati Bosulif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bosulif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Bosulif i za što se koristi

Bosulif sadrži djelatnu tvar bosutinib. Koristi se u liječenju odraslih bolesnika s jednom vrstom leukemije koja se zove kronična mijeloična leukemija (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni), u kojih je bolest novodijagnosticirana ili u kojih prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu bili prikladni. Ph-pozitivna KML je rak krvi kod kojeg tijelo stvara previše određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu granulociti.

Ako imate pitanja o djelovanju lijeka Bosulif ili o razlogu zašto Vam je lijek propisan, obratite se svom liječniku.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif

##### Nemojte uzimati Bosulif

- ako ste alergični na bosutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vam je liječnik rekao da imate oštećenu jetru i da ne funkcionira normalno.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Bosulif:

- **ako imate, ili ste u prošlosti imali probleme s jetrom.** Obavijestite svog liječnika ako ste imali u povijesti bolesti probleme s jetrom, uključujući hepatitis (infekciju ili upalu jetre) bilo koje vrste, ili ste u prošlosti imali bilo koji od sljedećih znakova i simptoma problema s jetrom: svrbež, žutu boju bjeloočnica ili kože, tamnu boju mokraće, bol ili nelagodu u desnom gornjem dijelu trbuha. Vaš liječnik mora zatražiti pretrage krvi kako bi provjerio funkcionira li Vaša jetra

ispravno prije početka liječenja lijekom Bosulif, za vrijeme prva 3 mjeseca liječenja lijekom Bosulif i kad god je to klinički indicirano.

- **ako imate proljev i povraćate.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma: porast u dnevnom broju stolica (pražnjenja crijeva) u odnosu na uobičajeno, porast epizoda povraćanja, krv u povraćenom sadržaju, stolici (pražnjenju crijeva) ili mokraći, ili ako imate crne stolice (boje katrana). Morate pitati svog liječnika može li liječenje koje uzimate protiv povraćanja povećati opasnost od srčanih aritmija. Naročito to morate pitati svog liječnika ako želite koristiti lijek koji sadrži domperidon za liječenje mučnine i/ili povraćanja. Liječenje mučnine ili povraćanja takvim lijekovima zajedno s lijekom Bosulif može povećati opasnost od srčanih aritmija.
- **ako imate problema s krvarenjem.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma kao što je neuobičajeno krvarenje ili stvaranje modrica bez ozljede.
- **ako imate infekciju.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma kao što su vrućica, problemi s mokraćom poput pečenja za vrijeme mokrenja, novonastali kašalj, ili novonastala grlobolja.
- **ako imate zadržavanje tekućine.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma zadržavanja tekućine tijekom liječenja lijekom Bosulif kao što su oticanje gležnjeva, stopala ili nogu; otežano disanje, bol u prsnom košu ili kašalj (to mogu biti znakovi zadržavanja tekućine u plućima ili prsnom košu).
- **ako imate problema sa srcem.** Obavijestite svog liječnika ako imate srčane poremećaje kao što su aritmije ili poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom “produljenje QT intervala”. To je uvijek važno, ali naročito ako imate česti ili dugotrajni proljev kako je gore opisano. Ako se onesvijestite (gubitak svijesti) ili imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate Bosulif, odmah obavijestite liječnika jer to može biti znak ozbiljnog stanja srca.
- **ako Vam je rečeno da imate problema s bubrezima.** Obavijestite svog liječnika ako mokrite češće i u povećanim količinama, a mokraća je blijede boje ili ako mokrite rjeđe i u smanjenim količinama, a mokraća je tamne boje. Također obavijestite svog liječnika ako gubite na težini ili Vam otiču stopala, gležnjevi, noge, ruke ili lice.
- **ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju virusom hepatitisa B.** To je potrebno jer Bosulif može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.
- **ako imate ili ste imali probleme s gušteračom.** Obavijestite svog liječnika ako osjetite bol ili nelagodu u truhu.
- **ako imate bilo koji od ovih simptoma: ozbiljne kožne osipe.** Obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma: bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druge ranice koje se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice).
- **ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: bol u slabinama, krv u mokraći ili smanjenu količinu mokraće.** Kada je Vaša bolest vrlo teška, Vaše tijelo možda neće moći eliminirati sve otpadne tvari iz odumirućih stanica raka. To se naziva sindrom lize tumora i može uzrokovati zatajenje bubrega i probleme sa srcem unutar 48 sati od prve doze lijeka Bosulif. Vaš liječnik je svjestan toga i može osigurati da ste odgovarajuće hidrirani i dati Vam druge lijekove koji će pomoći to spriječiti.

### Djeca i adolescenti

Bosulif se ne preporučuje u osoba mlađih od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata.

### **Drugi lijekovi i Bosulif**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta, vitamine i biljne lijekove. Određeni lijekovi mogu utjecati na razine lijeka Bosulif u Vašem tijelu. Morate obavijestiti svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže djelatne tvari poput ovih navedenih u nastavku:

#### **Sljedeće djelatne tvari mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom Bosulif:**

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i flukonazol, koriste se za liječenje gljivičnih infekcija;
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin i ciprofloksacin, koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- nefazodon, koristi se za liječenje depresije;
- mibefradil, diltiazem i verapamil, koriste se za smanjivanje krvnog tlaka u osoba s visokim krvnim tlakom;
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir i darunavir, koriste se za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV)/SIDA;
- boceprevir i telaprevir, koriste se za liječenje hepatitisa C;
- aprepitant, koristi se za sprječavanje i kontrolu mučnine i povraćanja;
- imatinib, koristi se za liječenje jedne vrste leukemije;
- krizotinib, koristi se za liječenje jedne vrste raka pluća koja se zove rak pluća nemalih stanica.

#### **Sljedeće djelatne tvari mogu smanjiti učinkovitost lijeka Bosulif:**

- rifampicin, koristi se za liječenje tuberkuloze;
- fenitoin i karbamazepin, koriste se za liječenje epilepsije;
- bosentan, koristi se za snižavanje visokog krvnog tlaka u plućima (plućna arterijska hipertenzija);
- nafcilin, antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija;
- gospina trava (biljni pripravak koji se nabavlja bez recepta), koristi se za liječenje depresije;
- efavirenz i etravirin, koriste se za liječenje infekcija prouzročenih virusom HIV-a/SIDA-e
- modafinil, koristi se za liječenje određenih vrsta poremećaja spavanja.

Te lijekove treba izbjegavati za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Bosulif. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može promijeniti dozu navedenih lijekova, promijeniti dozu lijeka Bosulif ili Vas prebaciti na drugačiji lijek.

#### **Sljedeće djelatne tvari mogu utjecati na srčani ritam:**

- amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol koriste se za liječenje srčanih poremećaja;
- klorokin, halofantrin koriste se za liječenje malarije;
- antibiotici klaritromicin i moksifloksacin koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- haloperidol, koristi se za liječenje psihotičnih bolesti poput shizofrenije;
- domperidon, koristi se za liječenje mučnine i povraćanja ili za poticanje stvaranja majčinog mlijeka;
- metadon, koristi se za liječenje boli.

Ti se lijekovi moraju uzimati uz oprez za vrijeme liječenja lijekom Bosulif. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika.

Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu imati uzajamno djelovanje s lijekom Bosulif.

### **Bosulif s hranom i pićem**

Nemojte uzimati Bosulif s grejpom ili sokom od grejpa, jer to može povećati rizik od nuspojava.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Razgovarajte o kontracepciji sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost da zatrudnite. Povraćanje ili proljev mogu smanjiti učinkovitost peroralne kontracepcije.

Bosulif može naškoditi nerođenom djetetu, zbog toga se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako nije nužno. Ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, prije uzimanja lijeka Bosulif zatražite savjet od svog liječnika.

Postoji rizik da liječenje lijekom Bosulif može uzrokovati smanjenu plodnost i možda ćete htjeti potražiti savjet oko pohranjivanja sperme prijepočeka liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Nemojte dojit za vrijeme liječenja lijekom Bosulif jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako imate omaglicu, zamagljeni vid ili se osjećate neuobičajeno umorno, nemojte voziti ni upravljati strojevima sve dok te nuspojave ne prođu.

## **3. Kako uzimati Bosulif**

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Bosulif će Vam propisati jedino liječnik koji ima iskustva s lijekovima za liječenje leukemije.

### **Doziranje i način primjene**

Preporučena doza je 400 mg jedanput dnevno u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om. Preporučena doza je 500 mg jedanput dnevno u bolesnika u kojih prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili učinkoviti ili nisu prikladni. U slučaju umjerenih ili teških problema s bubrezima, Vaš liječnik će Vam smanjiti dozu uzetu jednom dnevno za 100 mg kod umjerenih problema s bubrezima i za dodatnih 100 mg jednom dnevno kod teških problema s bubrezima. Vaš liječnik može prilagoditi dozu primjenom tableta od 100 mg ovisno o Vašem zdravstvenom stanju, o Vašem odgovoru na liječenje i/ili o bilo kojoj nuspojavi. Uzimajte tabletu(tablete) ujutro s hranom. Progutajte tabletu(tablete) cijelu/cijele s vodom.

### **Ako uzmete više lijeka Bosulif nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više tableta lijeka Bosulif ili veću dozu nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku za savjet. Ako je moguće, pokažite liječniku pakiranje ili ovu uputu. Možda Vam je potrebna medicinska pomoć.

### **Ako ste zaboravili uzeti Bosulif**

Ako je od propuštene doze prošlo manje od 12 sati, uzmite svoju preporučenu dozu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

### **Ako prestanete uzimati Bosulif**

Nemojte prestati uzimati Bosulif ako Vam to nije rekao liječnik. Ako ne možete uzeti lijek onako kako Vam je liječnik propisao ili ako osjećate da Vam više nije potreban, odmah se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava morate odmah obavijestiti Vašeg liječnika (pogledajte također dio 2 "Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif"):

**Poremećaji krvi.** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih simptoma: krvarenje, vrućicu ili lako stvaranje modrica (možda imate poremećaj krvi ili limfnog sustava).

**Poremećaji jetre.** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih simptoma: svrbež, žutu boju bjeloočnica ili kože, tamnu boju mokraće i bol ili nelagodu u gornjem desnom dijelu trbuha ili vrućicu.

**Poremećaji želuca/crijeva.** Obavijestite svog liječnika ako osjetite bol u trbuhu, žgaravicu, proljev, zatvor, mučninu i povraćanje.

**Problemi sa srcem.** Obavijestite svog liječnika ako imate srčani poremećaj kao što je poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom "produljenje QT intervala", ili ako se onesvijestite (gubitak svijesti) ili ako imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate Bosulif.

**Ponovna aktivacija hepatitisa B:** Ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

**Teške kožne reakcije.** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate ijedan od ovih simptoma: bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druge ranice koje se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice).

Nuspojave lijeka Bosulif mogu uključivati:

**Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- smanjeni broj krvnih pločica, crvenih krvnih stanica i/ili neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica);
- proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina;
- vrućica, oticanje ruku, stopala ili lica, umor, slabost;
- infekcija dišnih putova;
- upala sluznice nosa i ždrijela (nazofaringitis);
- promjene u pretragama krvi kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vašu jetru i/ili gušteraču;
- smanjeni apetit;
- bol u zglobovima, bol u leđima;
- glavobolja;
- kožni osip, koji može biti praćen svrbežom i/ili je generaliziran;
- kašalj;
- nedostatak zraka.

**Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):**

- niski broj bijelih krvnih stanica (leukopenija);
- nadraženost želuca (gastritis), krvarenje iz želuca ili crijeva;
- bol u prsnom košu, bol;
- toksično oštećenje jetre, neuobičajena jetrena funkcija uključujući poremećaj jetre;
- infekcija pluća (upala pluća), gripa, bronhitis;
- poremećeni srčani ritam koji povećava sklonost nesvjestici, omaglici i osjećaju lupanja srca;
- povećanje krvnog tlaka;
- visoke razine kalija u krvi, niske razine fosfora u krvi, prekomjerni gubitak tjelesnih tekućina (dehidracija);
- bol u mišićima;
- osjećaj nestabilnosti (omaglica), promjene u osjećaju okusa (disgeuzija);
- akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, oštećenje bubrega;
- tekućina na plućima (pleuralni izljev);
- tekućina oko srca (perikardijalni izljev);
- zvonjava u ušima (tinitus);
- svrbež, koprivnjača, akne.

**Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):**

- vrućica povezana s niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija);
- akutna upala gušterače (akutni pankreatitis);
- oštećenje jetre;
- po život opasna alergijska reakcija (anafilaktički šok);
- neuobičajeno nakupljanje tekućine u plućima (akutni plućni edem);
- zatajenje disanja;
- alergijska reakcija;
- neuobičajeno visoki krvni tlak u plućnim arterijama (plućna hipertenzija);
- izbijanje kožnih promjena;
- upala srčane ovojnice (perikarditis);
- značajno smanjenje broja granulocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica).

**Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):**

- teški kožni poremećaji (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) nastali zbog alergijske reakcije, ekfolijativni (ljudskav, koji se ljušti) osip

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Bosulif**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na foliji blistera i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili pokazuje znakove nedozvoljenog rukovanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije****Što Bosulif sadrži**

- Djelatna tvar je bosutinib. Bosulif filmom obložene tablete isporučuju se u različitim jačinama. Bosulif 100 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata). Bosulif 400 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg bosutiniba (u obliku hidrata). Bosulif 500 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg bosutiniba (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), poloksamer 188, povidon (E1201) i magnezijev stearat (E470b). Film ovojnice tablete sadrži poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172, za Bosulif 100 mg i 400 mg) ili crveni željezov oksid (E172, za Bosulif 400 mg i 500 mg).

**Kako Bosulif izgleda i sadržaj pakiranja**

Bosulif 100 mg su žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Bosulif 100 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta u kutiji s 28 ili 30 ili 112 filmom obloženih tableta.

Bosulif 400 mg su narančaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "400" na drugoj strani.

Bosulif 400 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta u kutiji s 28 ili 30 filmom obloženih tableta.

Bosulif 500 mg su crvene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.

Bosulif 500 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta u kutiji s 28 ili 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

#### **Proizvođač**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belgique / België / Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ+357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

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

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
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 Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je 'uvjetno odobrenje'.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

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