

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 100 mg tabletki powlekane

Bosulif 400 mg tabletki powlekane  
Bosulif 500 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Bosulif 100 mg tabletki powlekane

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

### Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

### Bosulif 500 mg tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

### Bosulif 100 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna (szerokość: 5,6 mm; długość: 10,7 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „100” na drugiej.

### Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Pomarańczowa, owalna (szerokość: 8,8 mm; długość: 16,9 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „400” na drugiej.

### Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Czerwona, owalna (szerokość: 9,5 mm; długość: 18,3 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „500” na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

#### Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP

Zalecana dawka to 400 mg bosutynibu raz na dobę.

#### CML Ph+ w fazie CP, AP lub BP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją

Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę.

W badaniach klinicznych w przypadku obu wskazań leczenie bosutynibem kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia.

### Dostosowanie dawki

W badaniu klinicznym I/II fazy z udziałem pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, zwiększenie dawki z 500 mg do 600 mg raz na dobę podawanej wraz z posiłkiem było dozwolone u pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, ang. *complete haematologic response*) lub do 12. tygodnia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR, *complete cytogenetic response*) i u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia o możliwym związku ze stosowaniem badanego produktu. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg stopniowe zwiększanie dawki o 100 mg do maksymalnie 600 mg raz na dobę podawanej z posiłkiem było dozwolone u pacjentów, jeśli w 3. miesiącu leczenia nie odnotowano transkryptów BCR-Abl (ang. *breakpoint cluster region-Abelson*) w ilości  $\leq 10\%$ , nie wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, a nasilenie wszystkich objawów toksyczności niehematologicznej 2. stopnia zmniejszyło się do co najmniej 1. stopnia.

W badaniu klinicznym I/II fazy z udziałem pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję i u których leczenie rozpoczęto od dawki  $\leq 500$  mg, dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg u 93 (93/558; 16,7%) pacjentów.

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP, u których leczenie rozpoczęto od dawki 400 mg, dawkę bosutynibu do 500 mg zwiększono łącznie u 46 (17,2%) pacjentów. Ponadto u 5,6% pacjentów w grupie otrzymującej bosutynib zwiększono dawkę do 600 mg.

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

### Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych

#### Niehematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie produktu od dawki zmniejszonej o 100 mg podawanej raz na dobę. W określonych stanach klinicznych należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do dawki podawanej raz na dobę przed jej zmniejszeniem (patrz punkt 4.4). U pacjentów stosowano dawki mniejsze od 300 mg/dobę; jednak skuteczności nie ustalono.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: w przypadku ponadpięciokrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy ( $> 5 \times$  GGN), należy przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu tych aktywności do wartości  $\leq 2,5 \times$  GGN, po

czym wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę. Jeśli powrót do danych wartości trwa dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz  $\geq 3 \times$  GGN występuje jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny  $> 2 \times$  GGN i aktywności fosfatazy zasadowej  $< 2 \times$  GGN, należy przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkt 4.4).

Biegunka: w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 3.–4. według Kryteriów Narodowego Instytutu Raka opisujących działania niepożądane (ang. NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) należy przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia  $\leq 1$ . można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

#### *Hematologiczne działania niepożądane*

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

**Tabela 1. Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości**

<p>ANC<sup>a</sup> <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math></p> <p>i (lub)</p> <p> płytki krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math></p>	<p>Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> i płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, po powrocie liczby krwinek do prawidłowych wartości leczenie wznowić od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>W przypadku nawrotu cytopenii po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o dodatkowe 100 mg.</p> <p>Dawki mniejsze od 300 mg na dobę były stosowane, jednak ich skuteczność nie została ustalona</p>
--	--

<sup>a</sup> ANC, absolute neutrophil count = bezwzględna liczba neutrofilii

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $> 1,5 \times$  GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji [pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC, ang. *area under curve*)].

##### *Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ ) od 30 do 50 ml/min, oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta] zalecana dawka bosutynibu to 300 mg na dobę podawane z posiłkiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $C_{Cr} < 30$  ml/min, oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta) zalecana dawka bosutynibu to 200 mg na dobę podawana z posiłkiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zwiększenie dawki do 400 mg raz na dobę podawanej z posiłkiem u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub do 300 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być rozważane, jeśli nie występują u nich ciężkie działania niepożądane lub uporczywe działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu i jeśli nie uzyskano u nich wystarczającej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej.

*CML Ph+ w fazie CP, AP lub BP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją*

Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ( $C_{Cr}$  obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta od 30 do 50 ml/min) wynosi 400 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $C_{Cr}$  obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta  $< 30$  ml/min) wynosi 300 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Można rozważyć zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub do 400 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym i jeśli nie uzyskano u nich wystarczającej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej.

#### *Zaburzenia serca*

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

#### *Niedawno przebyte lub utrzymujące się istotne klinicznie zaburzenia żołądka i jelit*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Bosulif należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków (patrz punkt 5.2). Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Niewydolność wątroby (patrz punkty 5.1 i 5.2).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności wątroby

Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy [aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)].

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

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

#### Biegunka i wymioty

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

U pacjentów, u których wystąpi biegunka i wymioty, należy zastosować standardowe leczenie, w tym podanie przeciwbiegunkowego lub przeciwwymiotnego produktu leczniczego i (lub) uzupełnienie płynów. Dodatkowo, w przypadku biegunki i wymiotów można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8). Lek przeciwwymiotny, domperidon, może powodować wydłużenie odstępu QTc i wywoływać arytmie typu „torsades de pointes”, dlatego należy unikać skojarzonego podawania z domperidonem. Należy go użyć wyłącznie w sytuacji, gdy inne leki są nieskuteczne. W takich sytuacjach wymagana jest indywidualna ocena korzyści i ryzyka dla każdego przypadku, a pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia wydłużenia QTc.

#### Mielosupresja

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

#### Zatrzymanie płynów

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

#### Aktywność lipazy w surowicy

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

#### Zakażenia

Przyjmowanie bosutynibu może być przyczyną predyspozycji pacjentów do zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych lub pierwotniakowych.

### Potencjał proarytmiczny

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

Zalecane jest monitorowanie wpływu na odstęp QTc i wykonywanie wyjściowego elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia bosutynibem, oraz w przypadkach wskazanych klinicznie. Przed podaniem bosutynibu, należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu w trakcie terapii.

### Zaburzenia czynności nerek

Leczenie bosutynibem może spowodować istotne klinicznie pogorszenie czynności nerek u pacjentów z CML. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszanie się w czasie szacunkowej wartości współczynnika szybkości przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR w stosunku do wartości początkowej wyniosła 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 3. miesiącu, 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 6. miesiącu i 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 12. miesiącu. U pacjentów z nieleczoną wcześniej CML, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR wyniosła odpowiednio 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 3. miesiącu, 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 12. miesiącu i do 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 5-letnim okresie obserwacji u pacjentów poddawanych leczeniu. U pacjentów z leczoną wcześniej i zaawansowaną postacią CML, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR wyniosła 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 3. miesiącu, 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 12. miesiącu i do 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w najdalej 4. roku leczenia. Istotna jest ocena czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i staranne monitorowanie jej podczas leczenia bosutynibem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie lub zagrożonych zaburzeniami czynności nerek, co obejmuje jednoczesne przyjmowanie potencjalnie nefrotoksycznych produktów leczniczych, takich jak diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

W badaniu obejmującym pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ekspozycja na bosutynib wzrastała u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 x GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. W oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji (AUC) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne (n = 3) dotyczące pacjentów z CML z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek otrzymujących zwiększoną dawkę 600 mg bosutynibu.

### Ciężkie reakcje skórne

Bosutynib może wywołać ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka. Bosutynib należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiła ciężka reakcja skórna.

### Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii bosutynibem skorygować istotne klinicznie odwodnienie i wyleczyć duże stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

### Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia bosutynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia HBV. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia bosutynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

### Inhibitory CYP3A cytochromu P450

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

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

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

### Induktory CYP3A

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

### Wpływ pożywienia

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na bosutynib

#### *Inhibitory CYP3A*

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi inhibitorami CYP3A (w tym m.in. itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem, mibefradylem, indynawirem, lopinawirem/rytonawirem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, boceprewirem, telaprewirem, produktami zawierającymi grejpfruta, w tym sok grejpfrotowy) lub inhibitorami CYP3A o średniej sile działania (w tym m.in. flukonazolem, cyprofloksacyną, erytromycyną, diltiazemem, werapamilem, amprenawirem, atazanawirem, darunawirem/rytonawirem, fosamprenawirem, aprepitantem, kryzotynibem, imatynibem), ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu.



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

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

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

Podczas badania 24 zdrowych osobników, którym równocześnie podano na czczo 5 dobowych dawek 400 mg ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A) z jedną dawką 100 mg bosutynibu, wykazano, że ketokonazol powoduje 5,2-krotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  bosutynibu oraz 8,6-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.

Podczas badania 20 zdrowych ochotników, którym równocześnie podano po posiłku jedną dawkę 125 mg aprepitantu (inhibitor CYP3A o średniej sile działania) z jedną dawką 500 mg bosutynibu, wykazano, że aprepitant powoduje 1,5-krotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  bosutynibu oraz 2,0-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.

#### *Induktory CYP3A*

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

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

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

Po równoczesnym podawaniu jednej dawki bosutynibu z 6 dobowymi dawkami 600 mg ryfampicyny 24 zdrowym osobnikom po posiłku, ekspozycja na bosutynib ( $C_{max}$  i AUC w osoczu) zmniejszyła się odpowiednio do 14% i 6% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko 500 mg bosutynibu.

#### *Inhibitory pompy protonowej*

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

#### Wpływ bosutynibu na inne produkty lecznicze

Podczas badania 27 zdrowych ochotników, którym równocześnie podano po posiłku jedną dawkę 500 mg bosutynibu z jedną dawką 150 mg eteksylanu dabigatranu w postaci mezylanu (substrat glikoproteiny P [P-gp]), wykazano, że bosutynib nie powodował zwiększenia wartości  $C_{max}$  ani AUC dabigatranu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko eteksylanu dabigatranu w postaci mezylanu. Wyniki tego badania wskazują, że bosutynib nie wykazuje znaczącego klinicznie hamowania P-gp.

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że bosutynib ma słabą zdolność hamowania aktywności białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*, układowo), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptide*) OATP1B1 i OATP1B3, nośników anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporter*) OAT1 i OAT3 oraz nośnika kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporter*) OCT2, ale może mieć zdolność hamowania BCRP w przewodzie pokarmowym i OCT1.

#### Przeciwarytmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużyć odstęp QT

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja

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

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

Mężczyznom leczonym bosutynibem zaleca się konserwację nasienia przed leczeniem ze względu na ryzyko zmniejszenia płodności w wyniku leczenia bosutynibem.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii otrzymało 1272 pacjentów z białaczką. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 13,8 miesiąca (zakres: 0,03–123,3 miesiąca). Byli to zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną białaczką CML w fazie przewlekłej, jak i pacjenci z CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. ALL, *acute lymphoblastic leukaemia*) z chromosomem Ph wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję. Grupa ta obejmowała 268 (rozpoczynających leczenie od dawki 400 mg) i 248 (rozpoczynających leczenie od dawki 500 mg) nieleczonych wcześniej pacjentów z CML, którzy brali udział w 2 badaniach fazy III, 570 i 63 leczonych wcześniej pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+, którzy brali udział w 2 badaniach fazy I/II, oraz 123 pacjentów z leczoną wcześniej CML, którzy brali udział w badaniu IV fazy. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 14,1 miesiąca (zakres: 0,3–24,7 miesiąca), 61,6 miesiąca (zakres: 0,03–99,6 miesiąca), 11,1 miesiąca (zakres: 0,03–123,3 miesiąca), 30,2 miesiąca (zakres: 0,3–85,6 miesiąca) i 5,7 miesiąca (zakres: 0,07–17,8 miesiąca). W analizach bezpieczeństwa uwzględniono dane z trwającego badania kontynuacyjnego.

W przypadku 1240 (97,5%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego dowolnego stopnia toksyczności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego zgłoszonymi przez  $\geq 20\%$  pacjentów były biegunka (78,1%), nudności (40,8%), małopłytkowość (34,9%), ból brzucha (34,0%), wymioty (33,0%), wysypka (31,5%), niedokrwistość (25,6%), gorączka (21,8%), zmęczenie (21,4%) i zwiększenie aktywności ALAT (25,0%).

W przypadku 814 (63,9%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego, stopnia 3. lub 4. Działaniami niepożądanymi produktu leczniczego, stopnia 3. lub 4., zgłoszonymi u  $\geq 5\%$  pacjentów były małopłytkowość (20,3%), niedokrwistość (10,2%), neutropenia (10,5%), zwiększenie aktywności ALAT (12,7%), biegunka (9,6%), wysypka (5,0%), zwiększenie aktywności lipazy (8,2%) i zwiększenie aktywności AspAT (5,8%).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania bosutynibu (Tabela 2). Poniższy wykaz powstał na podstawie oceny danych dotyczących działań niepożądanych uzyskanych od 1272 pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką CML w fazie przewlekłej lub pacjentów z CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję lub pacjentów z ALL Ph+, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych (w tym zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie nosogardzieli
Często	Zapalenie płuc (w tym nietypowe zapalenie płuc), grypa, zapalenie oskrzeli
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Niezbyt często	Zespół rozpadu guza**
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Małopłytkowość (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi), neutropenia (w tym zmniejszenie liczby neutrofilii), niedokrwistość (w tym zmniejszenie stężenia hemoglobiny)
Często	Leukopenia (w tym zmniejszenie liczby krwinek białych)
Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna, granulocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie
Często	Odwodnienie, hiperkaliemia, hipofosfatemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często	Szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Płyn w jamie osierdzia, wydłużenie odstępu QTc w EKG (w tym zespół wydłużonego QTc)
Niezbyt często	Zapalenie osierdzia
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>	
Często	Nadciśnienie tętnicze (w tym podwyższone ciśnienie tętnicze, zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego, nadciśnienie samoistne, przełom nadciśnieniowy)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Duszność, kaszel
Często	Płyn w jamie opłucnej
Niezbyt często	Nadciśnienie płucne, niewydolność oddechowa, ostry obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, bolesność uciskowa brzucha, ból żołądka i jelit)
Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu, krwawienie z żołądka, krwawienie z jelit, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z odbytnicy)
Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Często	Objawy hepatotoksyczności (w tym zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby), nieprawidłowa czynność wątroby (w tym nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, zwiększona aktywność

	aminotferaz), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (w tym hiperbilirubinemia), zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy
Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby (w tym polekowe uszkodzenie wątroby)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka (w tym wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem)
Często	Pokrzywka, trądzik, świąd
Niezbyt często	Złuszczająca się wysypka, osutki polekowe
Rzadko	Rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona **, toksyczna nekroliza naskórka **
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Bóle stawów, bóle pleców
Często	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka, astenia, obrzęk (w tym obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęki obwodowe), zmęczenie (w tym złe samopoczucie)
Często	Ból w klatce piersiowej (w tym dyskomfort w klatce piersiowej), ból
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zwiększona aktywność lipazy (w tym hiperlipazemia)
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi

\*\* Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Przedstawione poniżej opisy są oparte na populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa składającej się z 1272 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu w ramach leczenia nowo rozpoznanej CML w fazie CP lub leczenia CML w fazie CP, AP lub BP bądź ALL z chromosomem Ph z powodu występowania u nich oporności na wcześniejsze leczenie lub z powodu nietolerancji.

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Spośród 297 (23%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z niedokrwistością 3 przerwało leczenie bosutynibem z powodu niedokrwistości. W grupie tych pacjentów toksyczność stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 174 (58%) pacjentów, stopnia 3. u 96 (32%) pacjentów, a stopnia 4. u 27 (9%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (zakres: 1–2633 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 15 dni (zakres: 1–1529 dni).

Spośród 197 (15%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z neutropenią, 15 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia neutropenii. Toksyczność stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 63 (32%) pacjentów, stopnia 3. u 90 (46%) pacjentów, a stopnia 4. u 44 (22%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 59 dni (zakres: 27–505 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 15 dni (zakres: 1–913 dni).

Spośród 445 (35%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z małopłytkowością 41 (9%) przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia małopłytkowości. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 186 (42%) pacjentów. Maksymalna toksyczność małopłytkowości stopnia 3. wystąpiła u 161 (36%) pacjentów, a stopnia 4. u 98 (22%) pacjentów. Wśród pacjentów zgłaszających działania niepożądane związane z małopłytkowością mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (zakres: 1–1688 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 15 dni (zakres: 1–1762 dni).

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Wśród pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy AlAT lub AspAT (wszystkich stopni), mediana czasu do zaobserwowania tych działań niepożądanych wynosiła 29 dni (zakres dla AlAT i AspAT: 1–2465 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła odpowiednio 18 dni (zakres: 1–775 dni) dla aminotransferazy AlAT i 15 dni (zakres: 1–803 dni) dla aminotransferazy AspAT.

W ramach całego programu badań jednoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz  $\geq 3$  x GGN i stężenia bilirubiny  $> 2$  x GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej  $< 2$  x GGN nastąpiło bez innych przyczyn u 1/1611 ( $< 0,1\%$ ) pacjentów leczonych bosutynibem. Ten wynik został uzyskany w ramach badania dotyczącego stosowania bosutynibu w połączeniu z letrozolem u pacjentki z przerzutowym rakiem piersi.

### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Spośród 994 (78%) pacjentów, u których wystąpiła biegunka, 10 pacjentów przerwało leczenie bosutynibem z powodu tego zdarzenia. Leczenie skojarzone biegunki zastosowano u 662 (66%) pacjentów. Maksymalna toksyczność biegunki stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 88% pacjentów, stopnia 3. u 12% pacjentów, a 1 pacjent ( $< 1\%$ ) miał biegunkę stopnia 4. Wśród pacjentów z biegunką mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 2 dni (zakres: 1–2415 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni (zakres: 1–2511 dni).

Spośród 994 pacjentów z biegunką 180 (18%) musiało przerwać leczenie, jednak 170 (94%) z nich zostało ponownie poddanych leczeniu bosutynibem. Spośród pacjentów ponownie poddanych leczeniu 167 (98%) nie miało kolejnego zdarzenia związanego z biegunką ani nie przerwało leczenia bosutynibem z powodu kolejnego wystąpienia biegunki.

### *Zaburzenia serca*

U czterech pacjentów (0,3%) wystąpił wydłużony odstęp QTcF (trwający ponad 500 ms). U dziewięciu (0,8%) pacjentów wystąpiło zwiększenie QTcF od wartości początkowej przekraczające 60 ms. Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą układu krążenia, w tym wydłużonym QTc w wyjściowym badaniu EKG, nie zostali włączeni do badań klinicznych (patrz punkty 5.1 i 5.3).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck. Bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*) oraz c-Kit.

W badaniach *in vitro* bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych CML, linii komórkowych z chromosomem Ph<sup>+</sup> oraz pobranych od pacjentów pierwotnych prymitywnych komórek CML. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu BCR-Abl opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów CML rozwijających się u nagich myszy i hamowało wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci BCR-Abl opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, niektórych kinaz należących do rodziny ErbB, niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz 2 kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że bosutynib nie powoduje wydłużenia QTc u zdrowych osób podczas stosowania dawki 500 mg na dobę podawanej podczas posiłku oraz w warunkach prowadzących do powstania ponadterapeutycznego stężenia bosutynibu w osoczu. Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej doustnej dawki 500 mg bosutynibu (dawka terapeutyczna) oraz dawki 500 mg bosutynibu w skojarzeniu z 400 mg ketokonazolu (w celu uzyskania ponadterapeutycznych stężeń bosutynibu), górna granica 1-stronnego 95% przedziału ufności (CI) dla średniej zmiany QTc wynosiła mniej niż 10 ms we wszystkich punktach czasowych po podaniu dawki i nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na wydłużenie QTc.

W badaniu z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby zaobserwowano rosnącą częstość wydłużenia odstępu QTc > 450 ms wraz z zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu klinicznym fazy I/II z udziałem pacjentów uprzednio leczonych w związku z białaczką z chromosomem Philadelphia (Ph<sup>+</sup>) zaobserwowano zmiany odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania u 6 (1,1%) z 562 pacjentów. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg u żadnego z pacjentów w grupie leczonej bosutynibem nie wystąpiło wydłużenie odstępu QT > 60 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym po skorygowaniu odstępu QT wzorem Fridericia (QTcF). W badaniu klinicznym fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph<sup>+</sup> leczonych bosutynibem w dawce 500 mg, zmianę odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania zaobserwowano u 2 (0,8%) z 248 pacjentów otrzymujących bosutynib. Nie można wykluczyć proarytmicznego działania bosutynibu.

## Skuteczność kliniczna

### *Badanie kliniczne z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z CML w fazie CP*

#### Badanie bosutynibu w dawce 400 mg

Przeprowadzono 2-ramienne, otwarte wielośrodkowe badanie III fazy w celu wykazania większej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w monoterapii w dawce 400 mg raz na dobę niż imatynibu w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej. W badaniu zrandomizowano 536 pacjentów (268 w każdej z badanych grup) z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+) lub bez niego (Ph-) [populacja ITT (ang. *intent-to-treat*)], w tym 487 pacjentów z CML Ph+ z transkryptem b2a2 i (lub) b3a2 oraz liczbą kopii genu BCR-ABL na początku badania > 0 [zmodyfikowana populacja ITT (mITT ang. *modified intent-to-treat*)].

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów wykazujących większą odpowiedź molekularną (MMR, ang. *major molecular response*) po 12 miesiącach (48 tygodniach) leczenia w grupie leczonej bosutynibem w porównaniu z grupą leczoną imatynibem dla populacji mITT. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR-ABL/ABL)  $\leq 0,1\%$  w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o  $\geq 3$  rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności zaliczono: odsetek MMR po 18 miesiącach, czas trwania MMR, odsetek CCyR po 12 miesiącach, czas trwania CCyR, czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (EFS ang. *event-free survival*) oraz całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*). Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12. miesiącu, drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowano jako brak metafaz Ph+ w analizie wzoru prążkowego chromosomów  $\geq 20$  metafaz w materiale pobranym w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego lub MMR, jeśli nie można było przeprowadzić odpowiedniej oceny cytogenetycznej. Wartości p dla punktów końcowych innych niż MMR po 12 miesiącach oraz CCyR w 12. miesiącu nie poddano korekcie na porównania wielokrotnie.

Charakterystyka wyjściowa populacji mITT była porównywalna między 2 grupami leczenia pod względem wieku (mediana wieku wynosiła 52 lata dla grupy otrzymującej bosutynib i 53 lata dla grupy otrzymującej imatynib przy czym 19,5% i 17,4% stanowili pacjenci w wieku odpowiednio 65 lat lub starsi), płci (kobiety stanowiły odpowiednio 42,3% i 44,0%) i rasy (udział rasy kaukaskiej stanowił odpowiednio 77,6% i 77,2%, azjatyckiej odpowiednio 12,2% i 12,4%, czarnej lub afroamerykańskiej 4,1% i 4,1%, a udział innych ras odpowiednio 5,7% i 5,8% i 1 osoba o nieznannej rasie w każdej z grup).

Po zakończeniu co najmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mITT, 77,6% pacjentów leczonych bosutynibem (N = 241) i 72,4% pacjentów leczonych imatynibem (N = 239) nadal otrzymywało leczenie pierwszego rzutu.

Po zakończeniu co najmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mITT przerwanie leczenia z powodu progresji CML do fazy AP lub BP nastąpiło u 0,4% pacjentów leczonych bosutynibem i u 1,7% leczonych imatynibem. U 5 pacjentów otrzymujących bosutynib i 7 pacjentów otrzymujących imatynib wystąpiła progresja CML do fazy AP lub BP. U 2,0% pacjentów z grupy leczonej bosutynibem i 6,3% z grupy leczonej imatynibem leczenie przerwano z powodu uzyskania suboptymalnej odpowiedzi lub niepowodzenia leczenia według oceny badacza. Jeden pacjent leczony bosutynibem i siedmiu leczonych imatynibem zmarło w trakcie trwania badania.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia zestawiono w Tabeli 3.



**Tabela 3. Podsumowanie częstości występowania MMR w 12. i 18. miesiącu leczenia oraz CCyR do 12. miesiąca w badanych grupach w populacji mITT**

Odpowiedź	Bosutynib (N = 246)	Imatynib (N = 241)	Wartość p w teście jednostronnym
<b>Większa odpowiedź molekularna (n, %)</b>			
MMR w 12. miesiącu (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 w 18. miesiącu (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 <sup>b</sup>
<b>Całkowita odpowiedź cytogenetyczna do 12. miesiąca (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>

Uwaga: MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$  w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o  $\geq 3$  rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną zdefiniowano jako brak metafaz Ph<sup>+</sup> w analizie wzoru prążkowego chromosomów  $\geq 20$  metafaz w materiale pobranym w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego lub MMR, jeśli nie można było przeprowadzić odpowiedniej oceny cytogenetycznej.

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL (ang. *breakpoint cluster region-Abelson*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CMH = test Cochrańa-Mantela-Haenszela; CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna; mITT = zmodyfikowana populacja ITT; MMR = większa odpowiedź molekularna; N/n = liczba pacjentów; Ph<sup>+</sup> = obecność chromosomu Philadelphia.

<sup>a</sup> statystycznie istotne porównanie z uwzględnieniem wcześniej określonego poziomu istotności; na podstawie testu CMH ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i wartość wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

<sup>b</sup> na podstawie testu CMH ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i wartość wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

W 12. miesiącu odsetek MR<sup>4</sup> [zdefiniowany jako udział kopii BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (co odpowiada zmniejszeniu o  $\geq 4$  rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 9800 transkryptach ABL) był większy w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem w populacji mITT [odpowiednio 20,7% (95% CI: 15,7%; 25,8%) i 12,0% (95% CI: 7,9%; 16,1%), wartość p w teście jednostronnym = 0,0052].

W 3., 6. i 9. miesiącu leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskano MMR, był większy w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem (tabela 4).

**Tabela 4. Porównanie odsetka MMR w 3., 6. i 9. miesiącu w badanych grupach leczenia w populacji mITT**

Punkt czasowy	Liczba (%) pacjentów, u których uzyskano MMR		Wartość p w teście jednostronnym <sup>a</sup>
	Bosutynib (N = 246)	Imatynib (N = 241)	
3. miesiąc (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
6. miesiąc (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
9. miesiąc (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

---

Uwaga: Wartości odsetkowe obliczono na podstawie liczby pacjentów w każdej z badanych grup. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$  w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o  $\geq 3$  rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; CMH = test

Cochrana-Mantela-Haenszela; CML = przewlekła białaczka szpikowa; mITT = zmodyfikowana populacja ITT; MMR = większa odpowiedź molekularna; Ph+ = obecność chromosomu Philadelphia.

<sup>a</sup> wartość p obliczona na podstawie testu CMH ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i wartość wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

Skumulowana częstość występowania MMR skorygowana o konkurujące ryzyko przerwania leczenia w przypadku nieuzyskania MMR była większa w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem w populacji mITT [odpowiednio 45,1% (95% CI: 38,8%, 51,2%) i 33,7% (95% CI: 27,8%, 39,6%) w 48. tygodniu, współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) obliczony na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów subdystrybucyjnych: 1,35 (95% CI: 1,07; 1,70), wartość p w teście jednostronnym = 0,0086]. W populacji mITT mediana czasu do wystąpienia MMR w grupie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź leczonych bosutynibem wyniosła 24,7 tygodnia, a u leczonych imatynibem 36,3 tygodnia.

Skumulowana częstość występowania CCyR skorygowanej o konkurujące ryzyko przerwania leczenia w przypadku nieuzyskania CCyR była większa w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem w populacji mITT [odpowiednio 79,1% (95% CI: 73,4%, 83,7%) i 67,3% (95% CI: 60,9%, 72,8%) w 48. tygodniu, HR: 1,38 (95% CI: 1,13; 1,68), wartość p w teście jednostronnym = 0,0003]. Mediana czasu do wystąpienia CCyR (wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) w grupie leczonych bosutynibem wyniosła 23,9 tygodnia, a w grupie leczonych imatynibem 24,3 tygodnia.

Oszacowane metodą Kaplana-Meiera wartości całkowitego czasu przeżycia (OS) po 48 tygodniach u pacjentów w populacji mITT leczonych bosutynibem i imatynibem wyniosły odpowiednio 99,6% (95% CI: 97,1%, 99,9%) i 97,9% (95% CI: 95,0%, 99,1%).

W populacji ITT nie wystąpiły dodatkowe przypadki zgonu ani transformacji.

#### *Badanie kliniczne z udziałem pacjentów chorych na białaczkę CML w fazie CP, AP lub BP wykazujących oporność na imatynib lub nietolerancję tego leku*

Przeprowadzono jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w dawce 500 mg raz na dobę u pacjentów z CML wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego produktu z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego poddawanych wcześniej leczeniu (imatynibem) lub więcej niż 1 TKI (imatynibem, a następnie dasatynibem i (lub) nilotynibem).

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

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

i co najmniej 1 dodatkowym TKI należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR. Punktami końcowymi dotyczącymi pacjentów cierpiących na CML w fazie akceleracji i w fazie przełomu blastycznego leczonych wcześniej co najmniej 1 TKI (imatynibem) były: skumulowana ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. OHR, *overall haematological response*) oraz czas do wystąpienia i czas trwania OHR. Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: transformacja do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie dla wszystkich kohort.

#### Faza CP

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (minimalny czas obserwacji 48 miesięcy, mediana czasu leczenia 9 miesięcy i w trakcie leczenia po 48 miesiącach u 24,4% pacjentów), oraz wyniki u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Ph+ leczonych wcześniej wyłącznie imatynibem (minimalny czas obserwacji 60 miesięcy, mediana czasu leczenia 26 miesięcy i w trakcie leczenia po 60 miesiącach u 40,5% pacjentów) przedstawiono w Tabeli 5.

#### Pacjenci z CML w fazie AP i fazie BP

Wyniki dotyczące skuteczności dla CML z chromosomem Ph+ w fazie akceleracji (minimalny czas obserwacji 48 miesięcy, mediana czasu leczenia 10 miesięcy i w trakcie leczenia po 48 miesiącach u 17,7% pacjentów) i w fazie przełomu blastycznego (minimalny czas obserwacji 48 miesięcy, mediana czasu leczenia 2,8 miesiąca i w trakcie leczenia po 48 miesiącach u 3,1%) przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności u leczonych wcześniej pacjentów z CML w fazie przewlekłej i zaawansowanej\***

	CML Ph+ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem wyłącznie imatynibem	CML Ph+ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem imatynibem oraz dasatynibem lub nilotynibem	Faza akceleracji z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem	Faza przełomu blastycznego z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem
<b>Skumulowana odpowiedź cytogenetyczna<sup>a</sup></b>	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (CI 95%)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (CI 95%)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Czas do wystąpienia MCyR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź<sup>b</sup>, tygodnie (CI 95%)</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>Czas trwania MCyR<sup>b</sup></b>	N = 156	N = 45	N = 29	N = 20
K-M w roku 1./2., % (CI 95%) <sup>c</sup>	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
K-M w roku 4./5., % (CI 95%) <sup>c</sup>	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
Mediana, tygodnie (CI 95%)	No	No	84,0 (24,0, Ne)	29,1 (11,9; 38,3)
<b>Skumulowana odpowiedź hematologiczna<sup>d</sup></b>	N = 283	N = 117	N = 72	N = 60
Ogólna, % (CI 95%)	Nd	Nd	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Większa, % (CI 95%)	Nd	Nd	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Całkowita, % (CI 95%)	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>Czas do wystąpienia OHR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź, tygodnie (CI 95%)</b>	Nd	Nd	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Czas trwania CHR/OHR<sup>e</sup></b>	N = 245	N = 86	N = 41	N = 17

	<b>CML Ph+ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem wyłącznie imatynibem</b>	<b>CML Ph+ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem imatynibem oraz dasatynibem lub nilotynibem</b>	<b>Faza akceleracji z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem</b>	<b>Faza przełomu blastycznego z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem</b>
<b>K-M w roku 1./2., % (CI 95%)<sup>c</sup></b>	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
<b>K-M w roku 4./5., % (CI 95%)<sup>c</sup></b>	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
<b>Mediana, tygodnie (CI 95%)</b>	No	No	207,0 (63,1; Ne)	32,0 (29,0; 54,6)
<b>Transformacja do fazy AP/BP<sup>f</sup></b>	N = 284	N = 119	N = 79	Nd
<b>Transformacja w czasie leczenia, n</b>	15	5	3	
<b>Czas przeżycia wolny od progresji<sup>f</sup></b>	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
<b>K-M w roku 1./2., % (CI 95%)<sup>c</sup></b>	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
<b>K-M w roku 4./5., % (CI 95%)</b>	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
<b>Mediana, miesiące (CI 95%)</b>	No	No	22,1 (14,6; Ne)	4,4 (3,2; 8,5)
<b>Całkowity czas przeżycia<sup>f</sup></b>	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
<b>K-M w roku 1./2., % (CI 95%)<sup>c</sup></b>	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
<b>K-M w roku 4./5., % (CI 95%)<sup>c</sup></b>	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
<b>Mediana, miesiące (CI 95%)</b>	No	No	No	10,9 (8,7; 19,7)

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

Data zebrania danych: 2 października 2015

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

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

Skróty: AP = faza akceleracji, BP = faza przełomu blastycznego, Ph+ = obecność chromosomu Philadelphia, CP = faza przewlekła, CML = przewlekła białaczka szpikowa, K-M = metoda Kaplana-Meiera, N/n = liczba pacjentów, Nd = nie dotyczy, No = nie osiągnięto w minimalnym okresie kontrolnym, Ne = nieestymowalne, CI = przedział ufności, MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna, CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna, OHR = ogólna odpowiedź hematologiczna, CHR = całkowita odpowiedź hematologiczna.

<sup>a.</sup> Dotyczy pacjentów (N) z prawidłowym badaniem w punkcie początkowym. Analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź. Minimalny czas kontroli (od podania pierwszej dawki ostatniemu pacjentowi do daty zebrania danych) wyniósł 60 miesięcy w przypadku fazy przewlekłej leczonej wyłącznie imatynibem i 48 miesięcy w przypadku fazy przewlekłej leczonej imatynibem i co najmniej 1 innym TKI, fazy akceleracji i fazy przełomu blastycznego.

<sup>b.</sup> Dotyczy pacjentów (N), u których uzyskano lub utrzymano MCyR.

- c. 2. rok (24. miesiąc) i 5. rok (60. miesiąc) w przypadku pacjentów z białaczką w fazie przewlekłej leczonych wyłącznie imatynibem oraz 1. rok (12. miesiąc) i 4. rok (48. miesiąc) w przypadku pacjentów z białaczką w fazie przewlekłej leczonych imatynibem oraz co najmniej 1 innym TKI, w fazie akceleracji i w fazie przełomu blastycznego.
- d. Wielkość próby (N) uwzględnia pacjentów z prawidłowym badaniem hematologicznym w punkcie początkowym. Analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź.
- e. Dotyczy pacjentów (N), u których uzyskano lub utrzymano CHR w przypadku fazy przewlekłej, lub OHR w przypadku faz akceleracji i przełomu blastycznego.
- f. Dotyczy pacjentów (N), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę bosutynibu.

Na podstawie ograniczonych danych klinicznych pochodzących z badania fazy I/II zaobserwowano pewne oznaki aktywności klinicznej u pacjentów z mutacjami BCR-ABL (patrz Tabela 6).

**Tabela 6. Odpowiedź według statusu mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym u populacji kwalifikującej się do oceny z CML w fazie przewlekłej: po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu i dasatynibu, i (lub) nilotynibu (trzecia linia)**

Status mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym	Częstość w punkcie wyjściowym n (%) <sup>a</sup>	Uzyskanie lub utrzymanie MCyR Resp/Eval <sup>b</sup> (%) N = 112
Mutacja wykryta	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Brak mutacji	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Co najmniej 1 mutacja	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutacje powodujące oporność na dasatynib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutacje powodujące oporność na nilotynib <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)

Data zebrania danych: 2 października 2015

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

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CP = faza przewlekła; CML = przewlekła białaczka szpikowa MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna; N/n = liczba pacjentów; Resp = pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. *responders*); Eval = pacjenci kwalifikujący się do oceny (ang. *evaluable*).

<sup>a</sup> Odsetek w oparciu o liczbę pacjentów z wykrytymi mutacjami w punkcie wyjściowym.

<sup>b</sup> Pacjenci kwalifikujący się do oceny, w tym pacjenci, u których wykryto chorobę w punkcie wyjściowym.

<sup>c</sup> 2 pacjentów miało więcej niż 1 mutację w tej kategorii.

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

### Dopuszczenie warunkowe

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki bosutynibu (500 mg) podczas posiłku całkowita biodostępność wynosiła 34%. Wchłanianie przebiegało stosunkowo wolno, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $t_{max}$ ) wynosiła 6 godzin. Bosutynib wykazuje proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC i  $C_{max}$  w zakresie dawki 200–600 mg. Pozywienie powoduje 1,8-krotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  bosutynibu i 1,7-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w porównaniu z podaniem na czczo. U pacjentów z CML wartość  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym [średnia geometryczna, procentowy współczynnik zmienności (CV%)] wynosiła 145 (14) ng/ml, a wartość AUC<sub>ss</sub> [średnia geometryczna, CV (%)] 2700 (16) ng•h/ml po podaniu bosutynibu w dawce 400 mg raz na dobę podczas posiłku. Po podaniu bosutynibu w dawce 500 mg raz na dobę podczas posiłku wartość  $C_{max}$  wynosiła 200 (6) ng/ml, zaś wartość AUC<sub>ss</sub> 3,640 (12) ng•h/ml. Rozpuszczalność bosutynibu w wodzie jest zależna od pH, a wchłanianie zmniejsza się wraz ze wzrostem pH w żołądku (patrz punkt 4.5).

### Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 120 mg bosutynibu zdrowym osobnikom, bosutynib wykazywał średnią (% współczynnik zmienności [CV]) objętość dystrybucji wynoszącą 2,331 (32) L, co sugeruje, że bosutynib ulega znacznej dystrybucji do tkanek pozanaczyniowych.

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Po dożylnym podaniu jednej dawki 120 mg bosutynibu zdrowym osobnikom, średni (% współczynnik zmienności) końcowy okres półtrwania wynosił 35,5 (24) godzin, zaś średni (% współczynnik zmienności) klirens wynosił 61,9 (26) L/h. W badaniu bilansu masy, w którym podawano doustnie bosutynib, stwierdzano wydalanie średnio 94,6% całkowitej dawki w ciągu 9 dni; główną drogą wydalania była eliminacja z kałem (91,3% dawki), zaś 3,29% dawki stwierdzono w moczu. W ciągu 96 godzin stwierdzono eliminację 75% dawki. Wydalanie niezmodyfikowanego bosutynibu w moczu

było małe i wynosiło ok. 1% dawki, zarówno u zdrowych osobników, jak i mających złośliwe guzy lite w stadium zaawansowanym.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek pojedynczą dawkę 200 mg bosutynibu podano podczas posiłku 26 uczestnikom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jak również 8 odpowiednio dobranym zdrowym ochotnikom. Stopień zaburzenia czynności nerek określono na podstawie klirensu kreatyniny (obliczonego z wzoru Cockcrofta-Gaulta);  $C_{Cr} < 30$  ml/min scharakteryzowano jako ciężkie zaburzenia czynności nerek,  $30 \leq C_{Cr} \leq 50$  ml/min jako umiarkowane zaburzenia czynności nerek, a  $50 < C_{Cr} \leq 80$  ml/min jako łagodne zaburzenia czynności nerek. U uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek AUC zwiększyło się o 35% w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, a u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek AUC zwiększyło się o 60%. Maksymalna ekspozycja  $C_{max}$  zwiększyła się o 28% w grupie z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz o 34% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na bosutynib nie wzrosła wśród uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania bosutynibu u uczestników z zaburzeniami czynności nerek był podobny jak u zdrowych uczestników badania.

Dostosowanie dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek było oparte na wynikach tego badania i znanej liniowej farmakokinetyce bosutynibu w zakresie dawek od 200 do 600 mg.

#### *Wiek, płeć i rasa*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Bosulif nie był jeszcze badany u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

#### Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa

Bosutynib nie wykazał wpływu na czynności oddechowe. W badaniu dotyczącym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u szczurów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszenie rozmiaru źrenic i zaburzenia chodu. Nie ustalono poziomu bez obserwowanego działania (ang. NOEL, no observed effect level) dla rozmiaru źrenic, jednak NOEL dla zaburzeń chodu wystąpił przy poziomie ekspozycji około 11 razy większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz około 8 razy większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o stężenie  $C_{max}$  niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Aktywność bosutynibu *in vitro* w oznaczeniach dotyczących kanału hERG sugerowało możliwość wydłużenia

czasu repolaryzacji komór (QTc). W badaniu dotyczącym doustnego podawania bosutynibu psom związek ten nie wywołał zmian w ciśnieniu tętniczym, przedsionkowych ani komorowych zaburzeń rytmu ani wydłużenia PR, QRS lub QTc w EKG przy poziomach ekspozycji nawet 3 razy większych od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz 2 razy wyższych od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o stężenie  $C_{max}$  niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Zaobserwowano opóźnione zwiększenie częstości rytmu serca. W badaniu dotyczącym dożylnego podawania produktu psom zaobserwowano tymczasowy wzrost częstości rytmu serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a także minimalne wydłużenie QTc (< 10 ms) przy ekspozycji od około 6 do 20 razy większej od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz od 4 do 15 razy większej od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o stężenie  $C_{max}$  niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie zależności między zaobserwowanym działaniem a stosowaniem produktu leczniczego.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów trwające do 6 miesięcy i u psów trwające do 9 miesięcy wykazały, że układ pokarmowy jest najbardziej narażony na toksyczność bosutynibu. Objawy kliniczne toksyczności obejmowały zmiany w kale i wiązały się ze zmniejszonym spożyciem pokarmu oraz spadkiem masy ciała, co w niektórych przypadkach prowadziło do zgonu lub planowej eutanazji.

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

Międzygatunkowe porównanie ekspozycji wskazuje, że poziomy ekspozycji, które nie wywołały działań niepożądanych w 6- i 9-miesięcznych badaniach dotyczących toksyczności odpowiednio u szczurów i psów, były podobne do poziomów ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg lub 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków).

#### Genotoksyczność

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

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach dotyczących płodności prowadzonych na szczurach zaobserwowano nieznacznie zmniejszoną płodność u samców. U samic zaobserwowano zwiększoną częstość resorpcji płodów oraz zmniejszenie częstości implantacji i liczby żywych płodów. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność u samców (30 mg/kg mc./dzień) i samic (3 mg/kg mc./dzień), skutkowałą ekspozycją stanowiącą odpowiednio 0,6-krotność i 0,3-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz 0,5-krotność i 0,2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Nie można wykluczyć wpływu na płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.6).

W badaniach dotyczących przechodzenia związku przez łożysko prowadzonych na ciężarnych samicach szczurów rasy Sprague-Dawley wykazano ekspozycję płodów na radioaktywność pochodzącą od bosutynibu. W odrębnym badaniu bosutynib podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy w dawkach 1, 3 i 10 mg/kg mc./dobę. Ekspozycja na te dawki podawane ciężarnym samicom szczurów w badaniu nie była jednak wystarczająca, aby można było w pełni ocenić działania niepożądane. W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój prowadzonym na królikach przy dawce toksycznej dla matki obserwowano nieprawidłowości płodów (połączenie członów mostka; u 2 płodów zaobserwowano różne nieprawidłowości w jamie ciała) oraz



nieznaczne zmniejszenie masy płodów. Ekspozycja po największej dawce badanej u królików (10 mg/kg mc.), która nie skutkowała działaniami niepożądanymi u płodu, stanowiła 0,9-krotność i 0,7-krotność ekspozycji klinicznej obserwowanej u ludzi po podaniu dawek odpowiednio 400 mg i 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków).

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

#### Rakotwórczość

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

#### Fototoksyczność

Wykazano, że bosutynib ma zdolność pochłaniania światła w zakresie UV-B i UV-A i podlega dystrybucji do skóry i błony naczyniowej oka u szczurów z prawidłową pigmentacją. Bosutynib nie wykazywał jednak działania fototoksycznego na skórę lub oczy u szczurów z prawidłową pigmentacją poddanych działaniu bosutynibu w obecności promieniowania UV przy ekspozycji na bosutynib nawet 3-krotnie i 2-krotnie większej od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawek odpowiednio 400 mg i 500 mg (w oparciu o stężenie C<sub>max</sub> niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Poloksamer 188

Powidon (E1201)

Magnezu stearynian (E470b)

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

*Dodatkowo w produkcie Bosulif 100 mg tabletki powlekane*

Żelaza tlenek żółty (E172)

*Dodatkowo w produkcie Bosulif 400 mg tabletki powlekane*

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

*Dodatkowo w produkcie Bosulif 500 mg tabletki powlekane*

Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biały nieprzezroczysty trzywarstwowy blister PVC/Polichlorotrójfluoroetylen/PVC z umożliwiającą wypchnięcie tabletki powłoką zawierający 14 lub 15 tabletek.

#### Bosulif 100 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 28, 30 lub 112 tabletek.

#### Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek.

#### Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

#### Bosulif 100 mg tabletki powlekane

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

#### Bosulif 400 mg tabletki powlekane

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

#### Bosulif 500 mg tabletki powlekane

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2013 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 luty 2018 r.

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

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

## **ANEKS II**

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

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

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

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 100 mg tabletki powlekane  
bosutynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
112 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/818/001 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/13/818/002 (30 tabletek powlekanych)  
EU/1/13/818/005 (112 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bosulif 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 100 mg tabletki powlekane  
bosutynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 400 mg tabletki powlekane  
bosutynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/818/006 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/13/818/007 (30 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bosulif 400 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 400 mg tabletki powlekane  
bosutynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 500 mg tabletki powlekane  
bosutynib

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/818/003 28 tabletek powlekanych  
EU/1/13/818/004 30 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bosulif 500 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 500 mg tabletki powlekane  
bosutynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Bosulif 100 mg tabletki powlekane**  
**Bosulif 400 mg tabletki powlekane**  
**Bosulif 500 mg tabletki powlekane**  
bosutynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

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

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

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

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

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Bosulif:**

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bosulif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- **jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z wątrobą.** Należy powiedzieć lekarzowi o wcześniejszych problemach z wątrobą, w tym o zapaleniu (zakażeniu lub stanie zapalnym) wątroby bez względu na jego rodzaj, jak również o wcześniejszym występowaniu którychkolwiek z następujących oznak i objawów związanych z wątrobą: swędzenie, zażółcenie białkówki oczu lub skóry, ciemna barwa moczu oraz ból lub uczucie dyskomfortu w prawej górnej części brzucha. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif oraz przez pierwsze 3 miesiące leczenia, oraz w sytuacjach wskazanych klinicznie, lekarz powinien wykonywać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby u pacjenta.
- **jeśli u pacjenta występują biegunka i wymioty.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek z następujących oznak i objawów: zwiększenie dziennej liczby stolców (wypróżnień) do poziomu przekraczającego stan prawidłowy, zwiększenie liczby przypadków wymiotowania, obecność krwi w wymiocinach, stolcach (wypróżnieniach) lub moczu, obecność czarnych stolców (smolisto-czarne wypróżnienia). Należy zapytać lekarza, czy zastosowanie leczenia przeciwwymiotnego może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia arytmii serca. Należy poradzić się lekarza zwłaszcza w sytuacji, gdy do leczenia nudności i (lub) wymiotów ma być zastosowany lek zawierający domperidon. Leczenie nudności lub wymiotów z zastosowaniem takich leków wraz z lekiem Bosulif może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia groźnych arytmii serca.
- **jeśli u pacjenta występują problemy związane z krwawieniem.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów, takich jak nieprawidłowe krwawienie lub siniaczenie w sytuacji, gdy nie doszło do urazu.
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów, takich jak gorączka, problemy z oddawaniem moczu (np. pieczenie), nowy kaszel lub ból gardła.
- **jeśli u pacjenta doszło do zatrzymania płynów.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Bosulif wystąpią którekolwiek z następujących oznak i objawów zatrzymania płynów: obrzęk kostek, stóp lub nóg, trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel (mogą to być oznaki zatrzymania płynów w płucach lub w klatce piersiowej).
- **jeśli u pacjenta występują problemy z sercem.** Należy powiedzieć lekarzowi o chorobach serca, takich jak arytmie lub nieprawidłowe objawy w badaniu EKG nazywane „wydłużeniem odstępu QT”. Takie choroby zawsze są istotne, ale szczególne znaczenie mają w przypadku częstych lub przedłużonych biegunek, jak opisano powyżej. W przypadku omdlenia (utruty świadomości) lub wystąpienia nieregularnego bicia serca podczas przyjmowania leku Bosulif, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być oznaką ciężkiej choroby serca.
- **jeśli pacjent dowiedział się, że występują u niego problemy z nerkami.** Należy powiedzieć lekarzowi o częstszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu większej ilości moczu o bladym kolorze, oraz o rzadszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu mniejszej ilości moczu o ciemnym kolorze. Należy też powiedzieć lekarzowi o zmniejszeniu masy ciała oraz o występującym obrzęku stóp, kostek, nóg, rąk lub twarzy.
- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B;** wynika to stąd, że lek Bosulif może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

- **jeśli u pacjenta występują lub występowały problemy z trzustką.** Należy powiedzieć lekarzowi o pojawieniu się bólu brzucha lub uczucia dyskomfortu w tym obszarze.
- **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących objawów: ciężkie wysypki skórne.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: bolesna, czerwona lub purpurowa rozprzestrzeniająca się wysypka, pęcherze i (lub) inne zmiany, które zaczynają powstawać na błonie śluzowej (np. w obrębie jamy ustnej i warg).
- **jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów: ból w boku, krew w moczu lub zmniejszona ilość moczu.** W przypadku bardzo ciężkiej choroby, organizm może nie być w stanie usunąć wszystkich składników obumierających komórek nowotworowych. Powikłanie to zwane jest zespołem rozpadu guza i może spowodować niewydolność nerek i problemy z sercem w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki leku Bosulif. Lekarz wie o możliwości wystąpienia tego powikłania i może zalecić, żeby pacjent był odpowiednio nawodniony, jak również podać inne leki, aby zapobiec jego wystąpieniu.

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Bosulif a inne leki**

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

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

- ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol i flukonazol stosowane do leczenia zakażeń grzybiczych,
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna oraz cyprofloksacyna stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- nefazodon stosowany do leczenia depresji,
- mibefradyl, diltiazem i werapamil stosowane do obniżania ciśnienia krwi u osób o wysokim ciśnieniu krwi,
- rytonawir, lopinawir/rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, atazanawir, amprenawir, fosamprenawir i darunawir stosowane do leczenia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)/AIDS,
- boceprewir i telaprewir stosowane do leczenia zapalenia wątroby typu C,
- aprepitant stosowany do zapobiegania nudnościom (mdłościom) i wymiotom, oraz do ich kontrolowania,
- imatynib stosowany do leczenia jednego z typów białaczki,
- kryzotynib stosowany do leczenia jednego z typów raka płuc, zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

### **Następujące substancje czynne mogą zmniejszać skuteczność leku Bosulif:**

- ryfampicyna stosowana do leczenia gruźlicy,
- fenytoina i karbamazepina stosowane do leczenia padaczki,
- bozentan stosowany do obniżania wysokiego ciśnienia krwi w płucach (tętnicze nadciśnienie płucne),
- nafcylina — antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- ziele dziurawca (lek ziołowy wydawany bez recepty) stosowany do leczenia depresji,
- efawirenz i etrawiryna stosowane do leczenia zakażeń wirusem HIV/AIDS,
- modafinil stosowany do leczenia pewnych typów zaburzeń snu.

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

**Następujące substancje czynne mogą wpływać na rytm serca:**

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

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

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

**Stosowanie leku Bosulif z jedzeniem i pićm**

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

**Ciąża, karmienie piersią i płodność**

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

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

Ze względu na ryzyko zmniejszenia płodności u mężczyzn, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif należy rozważyć możliwość konserwacji nasienia.

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

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

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

### **3. Jak przyjmować lek Bosulif**

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

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

**Dawkowanie i sposób podawania**

Zalecana dawka u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową to 400 mg raz na dobę. Zalecana dawka u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nie powiodło się lub było nieodpowiednie, to 500 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi chorobami nerek lekarz zmniejszy dawkę o 100 mg na dobę w przypadku

umiarkowanych chorób nerek oraz o dodatkowe 100 mg na dobę w przypadku ciężkich chorób nerek. Lekarz może dostosować dawkę, wykorzystując tabletki 100 mg, w zależności od stanu pacjenta, jego reakcji na leczenie i (lub) występowania możliwych działań niepożądanych. Tabletki należy przyjmować rano podczas posiłku. Tabletki leku Bosulif należy połykać w całości, popijając wodą.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bosulif**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Bosulif**

Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło mniej niż 12 godzin, należy przyjąć zalecaną dawkę. Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze kolejnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Bosulif**

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

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

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

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

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

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

**Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.** Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

**Ciężkie reakcje skórne.** Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: bolesna, czerwona lub purpurowa rozprzestrzeniająca się wysypka, pęcherze i (lub) inne zmiany, które zaczynają powstawać na błonie śluzowej (np. w obrębie jamy ustnej i warg).

Działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Bosulif mogą obejmować:

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

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

**Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):**

- mała liczba krwinek białych (leukopenia)
- nieżyt żołądka (zapalenie żołądka), krwawienie z żołądka lub jelit
- ból, w tym ból w klatce piersiowej
- toksyczne uszkodzenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby, w tym zaburzenie czynności wątroby
- zakażenie (zapalenie) płuc, grypa, zapalenie oskrzeli
- zaburzenia rytmu serca predysponujące do omdleń, zawrotów głowy i kołatania serca
- zwiększenie ciśnienia krwi
- duże stężenie potasu we krwi, małe stężenie fosforu we krwi, nadmierna utrata płynów ustrojowych (odwodnienie)
- ból mięśni
- uczucie braku równowagi (zawroty głowy), zmiana poczucia (zaburzenie) smaku
- ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
- obecność płynu w płucach (wysięk opłucnowy)
- obecność płynu wokół serca (płyn w osierdziu)
- szum w uszach
- swędzenie, pokrzywka, trądzik.

**Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):**

- gorączka związana z małą liczbą krwinek białych (gorączka neutropeniczna)
- ostre zapalenie trzustki
- uszkodzenie wątroby
- reakcja alergiczna zagrażająca życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- nieprawidłowe nagromadzenie płynu w płucach (ostry obrzęk płuc)
- niewydolność oddechu
- reakcja alergiczna
- nieprawidłowo duże ciśnienie krwi w tętnicach płucnych (nadciśnienie płucne)
- wykwity skórne
- zapalenie workowatej powłoki serca (zapalenie osierdzia)
- znaczne zmniejszenie liczby granulocytów (rodzaj krwinek białych).

**Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 1000):**

- ciężkie zaburzenia skóry (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka) wskutek reakcji alergicznej, łuszcząca się wysypka.



## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Bosulif**

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bosulif**

- Substancją czynną leku jest bosutynib. Tabletki powlekane leku Bosulif dostępne są w różnych mocach.  
Bosulif 100 mg: każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).  
Bosulif 400 mg: każda tabletka powlekana zawiera 400 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).  
Bosulif 500 mg: każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), poloksamer 188, powidon (E1201) oraz magnezu stearynian (E470b). Otoczka tabletki zawiera: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b) oraz żelaza tlenek żółty (E172, Bosulif 100 mg i 400 mg), lub żelaza tlenek czerwony (E172, Bosulif 400 mg i 500 mg).

### **Jak wygląda lek Bosulif i co zawiera opakowanie**

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

Lek Bosulif 100 mg jest dostępny w blisterach zawierających 14 lub 15 tabletek powlekanych w pudełkach zawierających 28, 30 lub 112 tabletek powlekanych.

Bosulif 400 mg to pomarańczowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „400” na drugiej.

Lek Bosulif 400 mg jest dostępny w blisterach zawierających 14 lub 15 tabletek powlekanych w pudełkach zawierających 28 lub 30 tabletek powlekanych.

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

Lek Bosulif 500 mg jest dostępny w blisterach zawierających 14 lub 15 tabletek powlekanych w pudełkach zawierających 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Niemcy

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

**Belgique / België /Belgien**

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

**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 Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**Österreich**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**Polska**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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 Latvija  
Tel.: + 371 670 35 775

**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)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.  
Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.  
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.