

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bosulif 100 mg potahované tablety  
Bosulif 400 mg potahované tablety  
Bosulif 500 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Bosulif 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 100 mg (ve formě bosutinibum monohydricum).

### Bosulif 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 400 mg (ve formě bosutinibum monohydricum).

### Bosulif 500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 500 mg (ve formě bosutinibum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### Bosulif 100 mg potahované tablety

Žlutá oválná (šířka: 5,6 mm; délka: 10,7 mm) bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým nápisem "Pfizer" na jedné straně a "100" na druhé straně.

### Bosulif 400 mg potahované tablety

Oranžová oválná (šířka: 8,8 mm; délka: 16,9 mm) bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým nápisem "Pfizer" na jedné straně a "400" na druhé straně.

### Bosulif 500 mg potahované tablety

Červená oválná (šířka: 9,5 mm; délka: 18,3 mm) bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým nápisem "Pfizer" na jedné straně a "500" na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bosulif je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií (Ph+ CML) v chronické fázi (CP),
- Ph+ CML v CP, akcelerované fázi (AP) a blastické fázi (BP), dříve léčených jedním nebo více inhibitory tyrozinkinázy [TKI] a těch, u kterých léčba imatinibem, nilotinibem a dasatinibem není považována za vhodnou volbu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML).

## Dávkování

### Nově diagnostikovaná Ph+ CP CML

Doporučená dávka je 400 mg bosutinibu jednou denně.

### Ph+ CP, AP nebo BP CML s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě

Doporučená dávka je 500 mg bosutinibu jednou denně.

V klinických studiích pokračovala léčba bosutinibem při obou indikacích až do progresu onemocnění nebo vzniku netolerance k léčbě.

### Úprava dávky

V klinické studii fáze I/II u pacientů s CML, kteří byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě a u kterých byla do 8. týdne zaznamenána kompletní hematologická odpověď (CHR) nebo do 12. týdne kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) a u kterých se neobjevily nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně, které možná souvisely s hodnoceným přípravkem, bylo přípustné zvýšení dávky z 500 mg na 600 mg jednou denně s jídlem. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčených bosutinibem v dávce 400 mg bylo přípustné zvýšení dávky postupně o 100 mg na maximálně 600 mg jednou denně s jídlem, pokud pacienti ve 3. měsíci nevykazovali transkript genu BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson)  $\leq 10\%$ , neobjevily se u nich nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 v době zvýšení dávky a všechny nehematologické toxicity stupně 2 byly vyřešeny alespoň na stupeň 1. V klinické studii fáze IV u pacientů s Ph+ CML, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více TKI a u kterých se objevila nedostačující odpověď nebo se u nich objevily známky progresu onemocnění bez přítomnosti nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 nebo přetrvávajících nežádoucích účinků stupně 2, bylo přípustné zvýšení dávky z 500 mg na 600 mg jednou denně s jídlem.

Ve studii fáze I/II u pacientů s CML, kteří byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě a kteří zahajovali léčbu na  $\leq 500$  mg, mělo 93 (93/558; 16,7 %) pacientů dávku zvýšenou na 600 mg denně.

Ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML, kteří zahajovali léčbu bosutinibem na dávce 400 mg, celkem 58 pacientů (21,6 %) užívalo dávku zvýšenou na 500 mg denně. U 10,4 % pacientů v léčebné skupině s bosutinibem navíc došlo k dalšímu navýšení dávky na 600 mg denně.

Ve studii fáze IV u pacientů s Ph+ CML, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více TKI a u kterých byla léčba bosutinibem zahájena v dávce 500 mg denně, došlo u 1 pacienta (0,6 %) ke zvýšení dávky na 600 mg denně.

Dávky vyšší než 600 mg/den nebyly hodnoceny, proto nemají být podány.

### Úprava dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků

#### *Nehematologické nežádoucí účinky*

Pokud se objeví klinicky významná středně těžká nebo těžká nehematologická toxicita, má být léčba bosutinibem přerušena a po vyřešení toxicity může být znovu zahájena dávkou sníženou o 100 mg užívané jednou denně. Jestliže to je klinicky vhodné, mělo by se zvážit opětovné zvýšení dávky na dávku užívanou před snížením jednou denně (viz bod 4.4). Dávky nižší než 300 mg/den byly u pacientů používány, ale jejich účinnost nebyla stanovena.

Zvýšené hladiny jaterních transamináz: Pokud se objeví zvýšení jaterních transamináz  $> 5x$  nad institucionální horní hranici normy (ULN), má být podávání bosutinibu přerušeno do zotavení na  $\leq 2,5x$  ULN a poté může být zahájeno v dávce 400 mg jednou denně. Jestliže bude zotavování trvat déle než 4 týdny, je třeba zvážit ukončení podávání bosutinibu. Jestliže dojde ke zvýšení hladiny

transamináz  $\geq 3x$  ULN současně se zvýšením hladiny bilirubinu  $> 2x$  ULN a alkalické fosfatázy  $< 2x$  ULN, má být podávání bosutinibu ukončeno (viz bod 4.4).

Průjem: V případě průjmu stupně 3-4 podle běžných terminologických kritérií (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) podle NCI (National Cancer Institute) má být podávání bosutinibu přerušeno a může být znovu zahájeno v dávce 400 mg jednou denně po zotavení na stupeň  $\leq 1$  (viz bod 4.4).

#### *Hematologické nežádoucí účinky*

Snížení dávky se doporučuje při těžké nebo trvalé neutropenii a trombocytopenii, jak je uvedeno v tabulce 1:

**Tabulka 1 – Úprava dávky v případě neutropenie a trombocytopenie**

ANC <sup>a</sup> $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	Pozastavte podávání bosutinibu do té doby, než dojde ke zvýšení ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ .  Pokračujte v léčbě bosutinibem ve stejné dávce, jestliže dojde k zotavení do 2 týdnů. Jestliže krevní obraz zůstane nízký po dobu $> 2$ týdny, po zotavení snižte dávku o 100 mg a obnovte léčbu.  Jestliže se bude opakovat cytopenie, snižte po zotavení dávku o dalších 100 mg a léčbu obnovte.  Dávky nižší než 300 mg/den byly používány, ale jejich účinnost nebyla stanovena.
---	---

<sup>a</sup> ANC = absolutní počet neutrofilů

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

U starších pacientů nejsou nutná žádná specifická doporučení ohledně dávkování. Vzhledem k omezeným informacím je třeba opatrnosti při podávání starším pacientům.

##### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s hodnotou kreatininu v séru  $> 1,5 \times$  ULN byli vyřazeni z CML studií. Během studií byla pozorována zvyšující se expozice (plocha pod křivkou [AUC]) u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin.

##### *Nově diagnostikovaná Ph+ CP CML*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CL<sub>Cr</sub>] 30 až 50 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená dávka bosutinibu 300 mg denně s jídlem (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub>  $< 30$  ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená dávka bosutinibu 200 mg denně s jídlem (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů, kteří neměli závažné nežádoucí účinky ani přetrvávající středně závažné nežádoucí účinky, pokud nedosáhli adekvátní hematologické, cytogenetické nebo molekulární odpovědi, lze zvážit zvýšení dávky na 400 mg jednou denně s jídlem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo na 300 mg jednou denně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

##### *Ph+ CP, AP nebo BP CML s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub> 30 až 50 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená dávka bosutinibu 400 mg denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučena dávka bosutinibu 300 mg denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů, kteří neměli závažné nežádoucí účinky ani přetrvávající středně závažné nežádoucí účinky, pokud nedosáhli adekvátní hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi, lze zvážit zvýšení dávky na 500 mg jednou denně (u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) nebo na 400 mg jednou denně (u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin).

#### *Srdeční poruchy*

Z klinických studií byli vyřazeni pacienti s nekontrolovaným nebo závažným srdečním onemocněním (např. nedávno prodělaný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání nebo nestabilní angina pectoris). Je třeba obezřetnost u pacientů se závažnými srdečními poruchami (viz bod 4.4).

#### *Nedávné nebo současné klinicky závažné gastrointestinální onemocnění*

Z klinických studií byli vyřazeni pacienti s nedávným nebo současným klinicky závažným gastrointestinálním onemocněním (např. silné zvracení a/nebo průjem). Je třeba obezřetnost u pacientů s nedávnou nebo současnou klinicky závažnou gastrointestinální poruchou (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost bosutinibu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Bosulif se užívá perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Pokud pacient vynechá běžnou dávku a mezitím uběhne více než 12 hodin, nemá si vzít dodatečnou dávku, ale užít obvyklou předepsanou dávku následující den.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Porucha funkce jater (viz body 5.1 a 5.2).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Abnormální funkce jater

Léčba bosutinibem je spojena se zvýšením sérových transamináz (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]).

Zvýšení transamináz se zpravidla objevilo brzy po zahájení léčby (u pacientů, u kterých došlo ke zvýšení transamináz jakéhokoliv stupně, bylo >80 % případů během prvních 3 měsíců). Pacientům užívajícím bosutinib mají být před zahájením léčby a během prvních 3 měsíců léčby každý měsíc, a je-li klinicky indikováno, prováděny jaterní testy.

U pacientů, u kterých dojde ke zvýšení transaminázy, lze podávání bosutinibu dočasně přerušit (s ohledem na snížení podávané dávky po zotavení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu), a/nebo léčbu bosutinibem ukončit. Zvýšení transamináz zejména při současném zvýšení bilirubinu může být časnou indikací jaterního poškození vyvolaného lékem a tyto pacienti mají být léčeni odpovídajícím způsobem (viz body 4.2 a 4.8).

#### Průjem a zvracení

Léčba bosutinibem je spojena s průjmem a zvracením; proto pacienti s nedávnou nebo současnou klinicky závažnou gastrointestinální poruchou mají užívat tento léčivý přípravek s opatrností a pouze po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika, neboť tyto pacienti byli vyřazeni z klinických studií. U pacientů s průjmem a zvracením má být použita standardní léčba včetně podávání léků proti průjmu

nebo antiemetik a/nebo doplňování tekutin. Při průjmu a zvracení lze navíc podávání bosutinibu dočasně pozastavit, snížit dávku a/nebo léčbu bosutinibem ukončit (viz body 4.2 a 4.8). Antiemetikum domperidon má schopnost prodloužit QT interval (QTc) a vyvolat arytmiie “torsade de pointes”; proto je třeba se vyhnout současnému podání s domperidone. Může být podáno pouze, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné. V těchto situacích je nezbytné individuální hodnocení přínosu a rizika a pacienti mají být monitorováni pro možný výskyt prodloužení QTc.

#### Myelosuprese

Léčba bosutinibem je spojena s myelosupresí, která je definována jako anémie, neutropenie a trombocytopenie. Během prvních měsíců léčby má být pacientům kontrolován krevní obraz každý týden a následně každý měsíc nebo je-li to klinicky indikováno. V případě výskytu myelosuprese lze podávání bosutinibu dočasně pozastavit, snížit dávku a/nebo léčbu bosutinibem ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

#### Retence tekutin

Léčba bosutinibem je spojena s retencí tekutin včetně perikardiálního výpotku, pleurálního výpotku, plicního edému a/nebo periferního edému. Pacienty je třeba sledovat a v případě potřeby u nich zahájit standardní léčbu. Při retenci tekutin lze navíc podávání bosutinibu dočasně pozastavit, snížit dávku a/nebo léčbu bosutinibem ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

#### Lipáza v séru

Bylo pozorováno zvýšení hladiny lipázy v séru. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je doporučena opatrnost. V případě, že je zvýšení lipázy doprovázeno abdominálními příznaky, má být přerušeno podávání bosutinibu a zvážena příslušná diagnostická opatření k vyloučení pankreatitidy (viz bod 4.2).

#### Infekce

Bosutinib může predisponovat pacienty k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím.

#### Proarytmogenní potenciál

Bylo pozorováno prodloužení automaticky odečítaného QTc bez výskytu arytmiie související s prodlouženým QTc. Bosutinib má být podáván s opatrností pacientům, kteří mají anamnézu nebo predispozici k prodloužení QT, kteří mají nekontrolované nebo významné srdeční poruchy včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris nebo klinicky významné bradykardie, nebo kteří užívají léčivé přípravky se známým účinkem na prodloužení QTc (např. antiarytmika a jiné látky, které mohou prodloužit QTc [viz bod 4.5]). Přítomnost hypokalemie a hypomagnesemie může tento účinek zvýšit.

Doporučuje se sledovat účinek na QTc a záznam výchozích hodnot elektrokardiogramu (EKG) před zahájením léčby bosutinibem a je-li to klinicky indikováno. Hypokalemie nebo hypomagnesemie musí být upraveny před podáním bosutinibu a musí být pravidelně sledovány v průběhu léčby.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s CML může léčba bosutinibem vést ke klinicky významnému snížení funkce ledvin. U pacientů léčených bosutinibem v klinických studiích byl pozorován pokles odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) v průběhu času. U pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčenou 400 mg přípravku byl medián poklesu hodnoty eGFR od výchozí hodnoty v 1. roce 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v 5. roce 14,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u léčených pacientů. Dříve neléčení pacienti s CML léčení 500 mg přípravku vykazovali medián poklesu eGFR v 1. roce 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, v 5. roce 12,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v 10. roce 16,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u léčených pacientů. U dříve léčených pacientů s CP a CML v pokročilém stadiu léčených 500 mg přípravku byl medián poklesu eGFR v 1. roce 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, v 5. roce 12,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v 10. roce 15,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u léčených pacientů. U pacientů s Ph+ CML dříve léčených jedním nebo více TKI léčených 500 mg přípravku byl medián poklesu eGFR od výchozí hodnoty v 1. roce 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ve 4. roce 14,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u léčených pacientů.

Před zahájením léčby je důležité vyšetřit funkci ledvin a během léčby bosutinibem ji pečlivě monitorovat a věnovat patřičnou pozornost pacientům s preexistujícím oslabením ledvin nebo pacientům, u kterých jsou přítomny rizikové faktory dysfunkce ledvin, včetně souběžného užívání léčivých přípravků s potenciální nefrotoxicitou, např. diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátorů angiotenzinových receptorů a nesteroidních antiflogistik (NSAID).

Ve studiích s pacienty s poruchou funkce ledvin byly expozice bosutinibu u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšené. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížit dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s hladinou kreatininu > 1,5 x ULN v séru byli z klinických studií CML vyřazeni. Na základě farmakokinetické analýzy byla během studií u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v době zahájení léčby pozorována zvyšující se expozice (AUC), (viz body 4.2 a 5.2).

Klinická data u pacientů s CML se středně těžkou poruchou funkce ledvin dostávajících navýšenou dávku 600 mg bosutinibu jsou velmi omezená (n = 3).

### Asijská rasa

Podle populačních farmakokinetických analýz měli Asiaté nižší clearance vedoucí ke zvýšené expozici. Tito pacienti proto mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků, zejména v případě zvýšení dávky.

### Závažné kožní reakce

Bosutinib může vyvolat závažné kožní reakce jako například Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu. U pacientů, u kterých se během léčby vyskytla závažná kožní reakce, má být bosutinib trvale vysazen.

### Syndrom nádorového rozpadu

Z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS) je před zahájením léčby bosutinibem doporučeno provést korekci klinicky významné dehydratace a léčbu vysoké hladiny kyseliny močové (viz bod 4.8).

### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B (HBV), dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy bcr-abl. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby bosutinibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Před zahájením léčby pacientů s pozitivní sérologií HBV (včetně těch s aktivním onemocněním) a pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na léčbu onemocnění jater a HBV. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu bosutinibem, mají být po celou dobu

léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledování s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

#### Fotosensitivita

Je nutné se vyhnout nebo minimalizovat expozici přímému slunečnímu nebo UV záření z důvodu rizika fotosensitivní reakce spojené s léčbou bosutinibem. Pacienti mají být poučeni, aby používali ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem (SPF).

#### Inhibitory cytochromu P-450 (CYP)3A

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, neboť může dojít ke zvýšení koncentrace bosutinibu v plazmě (viz bod 4.5).

Je-li to možné, doporučuje se výběr alternativní konkomitantní medikace s žádným nebo minimálním potenciálem inhibice CYP3A.

Jestliže je nutné podávání silného nebo středně silného inhibitory CYP3A4 během léčby bosutinibem, je vhodné zvážit přerušování nebo snížení dávky bosutinibu.

#### Induktory CYP3A

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, protože může dojít ke snížení koncentrace bosutinibu v plazmě (viz bod 4.5).

#### Účinek jídla

Je třeba se vyhnout produktům z grapefruitu, včetně grapefruitové šťávy a ostatním potravinám známým inhibicí CYP3A (viz bod 4.5).

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletkách o síle 100 mg, 400 mg nebo 500 mg. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mají být informováni o tom, že tento přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Účinky jiných léčivých přípravků na bosutinib

##### *Inhibitory CYP3A*

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými inhibitory CYP3A (včetně itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu, nefazodonu, mibefradilu, indinaviru, lopinaviru/ritonaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru, bocepreviru, telapreviru, produktů z grapefruitu včetně grapefruitové šťávy a dalších) nebo středně silnými inhibitory CYP3A (včetně flukonazolu, ciprofloxacinu, erythromycinu, diltiazemu, verapamilu, amprenaviru, atazanaviru, darunaviru/ritonaviru, fosamprenaviru, aprepitantu, krizotinibu, imatinibu a dalších), neboť může dojít ke zvýšení koncentrace bosutinibu v plazmě.

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání bosutinibu se slabými induktory CYP3A.

Je-li to možné, doporučuje se výběr alternativní konkomitantní medikace s žádným nebo minimálním potenciálem inhibice enzymů CYP3A.

Jestliže je nutné podávání bosutinibu současně se silným nebo středně silným inhibitory CYP3A4, je vhodné zvážit přerušování léčby bosutinibem nebo zvážit snížení dávky bosutinibu.

V rámci studie se 24 zdravými subjekty, kterým byl nalačno podáván 5x denně ketokonazol (silný inhibitor CYP3A) v dávce 400 mg současně s jednou denní dávkou 100 mg bosutinibu, zvýšil ketokonazol  $C_{max}$  bosutinibu 5,2krát a AUC bosutinibu v plazmě 8,6krát v porovnání s případem, kdy byl podáván pouze bosutinib.



Ve studii s 20 zdravými subjekty, kterým byla podána jedna dávka 125 mg aprepitantu (středně silného inhibitoru CYP3A) současně s jednou dávkou 500 mg bosutinibu po jídle, zvýšil aprepitant  $C_{\max}$  bosutinibu 1,5krát a AUC bosutinibu v plazmě 2,0krát v porovnání s případem, kdy byl podáván pouze bosutinib.

#### *Induktory CYP3A*

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými induktory CYP3A (včetně karbamazepinu, fenytoinu, rifampicinu, třezalky tečkované a dalších) nebo středně silnými induktory CYP3A (včetně bosentanu, efavirenzu, etravirinu, modafinilu, nafcilinu a dalších), protože může dojít ke snížení koncentrace bosutinibu v plazmě.

Vzhledem ke značnému snížení expozice bosutinibu, k němuž došlo v případě, kdy byl bosutinib podáván současně s rifampicinem, je nepravděpodobné, že při současném podávání silných nebo středně silných induktorů CYP3A bude ztráta expozice dostatečně kompenzována zvýšením dávky bosutinibu.

Opatrnost je nutná při současném podávání bosutinibu s mírnými induktory CYP3A.

Po současném podávání jedné dávky bosutinibu se 6 denními dávkami 600 mg rifampicinu se u 24 zdravých jedinců snížila expozice bosutinibu ( $C_{\max}$  na 14 % a AUC v plazmě na 6 %), porovnáme-li výsledky s hodnotami, kdy byl podáván samotný bosutinib 500 mg ve stavu sytosti.

#### *Inhibitory protonové pumpy (PPI)*

Opatrnosti je třeba při podávání bosutinibu současně s PPI. Jako alternativa k PPI mají být uvažována krátkodobě působící antacida a časy podávání bosutinibu a antacid mají být, pokud možno, oddělené (tj. užívání bosutinibu ráno a antacid večer). Bosutinib vykazuje *in vitro* rozpustnost ve vodě v závislosti na pH. Když byla v rámci studie se 24 zdravými jedinci jedna perorální dávka bosutinibu (400 mg) podána nalačno spolu s několika perorálními dávkami lansoprazolu (60 mg), snížila se hodnota  $C_{\max}$  bosutinibu na 54 % a AUC na 74 % v porovnání s hodnotami, kdy byl bosutinib (400 mg) podáván samostatně.

#### Účinky bosutinibu na jiné léčivé přípravky

Ve studii s 27 zdravými subjekty, kterým byla podána jedna dávka 500 mg bosutinibu společně s jednou dávkou 150 mg dabigatran-etexilát-mesylátu (substrátu P-glykoproteinu [P-gp]) po jídle, nezvýšil bosutinib  $C_{\max}$  ani AUC dabigatranu v plazmě v porovnání s případem, kdy byl podáván pouze dabigatran-etexilát-mesylát. Výsledky studie naznačují, že bosutinib nevykazuje klinicky významné inhibiční účinky na P-gp.

*In vitro* studie ukazuje, že v důsledku indukce bosutinibu na metabolismus léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, jsou lékové interakce v terapeutických dávkách nepravděpodobné.

*In vitro* studie ukazují, že v důsledku inhibice bosutinibu na metabolismus léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4/5, jsou lékové interakce v terapeutických dávkách nepravděpodobné.

*In vitro* studie ukazují, že bosutinib má nízký potenciál v klinicky relevantních koncentracích inhibovat BCRP (breast cancer resistance protein, systémově), transportní polypeptid organických aniontů (OATP)1B1, OATP1B3, transportér organických aniontů (OAT)1, OAT3, transportér organických kationtů (OCT)2, ale může mít potenciál inhibovat BCRP v gastrointestinálním traktu a OCT1.

#### Antiarytmika a jiné látky, které mohou prodloužit QT interval

Bosutinib má být užíván s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu nebo u kterých se může rozvinout, včetně pacientů užívajících antiarytmika jako amiodaron, disopyramid, prokainamid,

chinidin a sotalol nebo jiné léčivé přípravky, které mohou vést k prodloužení QT, jako jsou chlorochin, halofantrin, klarithromycin, domperidon, haloperidol, methadon a moxifloxacin (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku je třeba upozornit, že během léčby bosutinibem a alespoň po dobu 1 měsíce od poslední dávky mají používat účinnou antikoncepci a mají se vyhnout otěhotnění. Navíc je třeba pacientku upozornit, že zvracení nebo průjem mohou snížit účinek perorální antikoncepce, omezením jeho absorpce.

##### Těhotenství

O podávání bosutinibu těhotným ženám existují pouze omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání bosutinibu se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Je-li bosutinib užíván během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní během užívání bosutinibu, má být informována o možném nebezpečí pro plod.

##### Kojení

Není známo, zda jsou bosutinib a jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Studie s radioaktivně značeným bosutinibem [<sup>14</sup>C] na potkanech prokázala vylučování radioaktivity pocházející z bosutinibu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Možné riziko pro kojence nemůže být lze vyloučeno. Během léčby bosutinibem má být kojení přerušeno.

##### Fertilita

Na základě neklinických zjištění má bosutinib u člověka potenciál pro zhoršení reprodukčních funkcí a fertility (viz bod 5.3).

Vzhledem k možnosti snížení fertility způsobené léčbou bosutinibem, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby zvážili konzervaci spermatu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bosutinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně pokud se u pacienta užívajícího bosutinib objeví závratě, únava, zrakové potíže nebo jiné nežádoucí účinky s možným dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje, má se zdržet těchto činností do té doby, dokud nežádoucí účinky přetrvávají.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkově užívalo alespoň 1 dávku bosutinibu samotného 1 372 pacientů s leukemií. Medián trvání léčby byl 26,30 měsíce (rozmezí: 0,03 až 170,49 měsíce). Tito pacienti byli buď nově diagnostikováni na CP CML, nebo byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě CML v chronické, akcelerované nebo blastické fázi nebo Ph+ akutní lymfoblastické leukemii (ALL). Z těchto je 268 (zahajovací dávka 400 mg) a 248 (zahajovací dávka 500 mg) pacientů ze 2 studií fáze III s dříve neléčenou CML, 60 (zahajovací dávka 400 mg) pacientů ze studie fáze II s dříve neléčenou CML, 570 a 63 (fáze II: zahajovací dávka 500 mg) pacientů je ze 2 studií fáze I/II s dříve léčenou Ph+ leukemií a 163 (zahajovací dávka 500 mg) je ze studie fáze IV s dříve léčenou CML. Medián trvání léčby byl 55,1 měsíce (rozmezí: 0,2 až 60,05 měsíce), 61,6 měsíce (rozmezí: 0,03 až 145,86 měsíce), 15,3 měsíce (rozmezí: 0,3 až 21,8 měsíce), 11,1 měsíce (rozmezí: 0,03 až 170,49 měsíce), 30,2 měsíce (rozmezí: 0,2 až 85,6 měsíce) a, 37,80 měsíců (rozmezí: 0,16 až 50,0 měsíce) v uvedeném pořadí. Bezpečnostní analýzy zahrnovaly data z dokončené rozšířené studie.

U 1 349 (98,3 %) pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek jakéhokoliv stupně toxicity. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u  $\geq 20$  % pacientů byly průjem (80,4 %), nauzea

(41,5 %), bolest břicha (35,6 %), trombocytopenie (34,4 %), zvracení (33,7 %), vyrážka (32,8 %), zvýšená hladina ALT (28,0 %), anemie (27,2 %), pyrexie (23,4 %), zvýšená hladina AST (22,5 %), únava (32,021 %) a bolest hlavy (20,3 %). U 943 (68,7 %) pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek stupně 3 nebo 4. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 hlášené u  $\geq 5$  % pacientů byly trombocytopenie (19,7 %), zvýšená hladina ALT (14,6 %), neutropenie (10,6 %), průjem (10,6 %), anemie (10,3 %), zvýšená hladina lipázy (10,1 %), zvýšená hladina AST (6,7 %) a vyrážka (5,0 %).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů v klinických studiích s bosutinibem (tabulka 2). Reprezentují hodnocení údajů o nežádoucích účincích od 1 312 pacientů buď s nově diagnostikovanou CP CML, nebo s CML v chronické, akcelerované nebo blastické fázi, kteří byli rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu, nebo s Ph+ ALL, kteří užili alespoň 1 dávku bosutinibu samotného. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2 – Nežádoucí účinky bosutinibu**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních cest dýchacích, virové infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, virové infekce horních cest dýchacích), nasofaryngitida
Časté	Pneumonie (včetně atypické pneumonie, bakteriální pneumonie, mykotická pneumonie, nekrotizující pneumonie, streptokoková pneumonie), chřipka (včetně chřipky H1N1), bronchitida
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu**
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Trombocytopenie (včetně sníženého počtu trombocytů), neutropenie (včetně sníženého počtu neutrofilů), anémie (včetně sníženého hemoglobinu, sníženého počtu erytrocytů)
Časté	Leukopenie (včetně sníženého počtu leukocytů)
Méně časté	Febrilní neutropenie, granulocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Časté	Hypersenzitivita na lék
Méně časté	Anafylaktický šok
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace, hyperkalemie (včetně zvýšeného draslíku v krvi), hypofosfatemie (včetně sníženého fosforu v krvi)
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závrať, bolest hlavy
Časté	Dysgeuzie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Perikardiální výpotek
Méně časté	Perikarditida
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hypertenze (včetně zvýšeného krevního tlaku, zvýšeného systolického krevního tlaku, esenciální hypertenze, hypertenzní krize)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Pleurální výpotek, dyspnoe, kašel

Časté	Plicní hypertenze (včetně plicní arteriální hypertenze, zvýšeného plicního arteriálního tlaku), respirační selhání
Méně časté	Akutní plicní edém (včetně plicního edému)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha (včetně břišního diskomfortu, bolest v hypogastriu, bolest v epigastriu, citlivosti břicha, gastrointestinální bolest)
Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně análního krvácení, žaludečního krvácení, intestinálního krvácení, krvácení v hypogastriu, rektálního krvácení, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu), pankreatitida (včetně akutní pankreatitidy), gastritida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Hepatotoxicita (včetně hepatitidy, toxické hepatitidy, poruchy jater), abnormální jaterní funkce (včetně zvýšených jaterních enzymů, abnormálního funkčního jaterního testu, zvýšeného funkčního jaterního testu, zvýšené transaminázy)
Méně časté	Poranění jater (včetně lékem vyvolaného jaterního poškození, hepatocelulárního poškození)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	Vyrážka (včetně makulózní vyrážky, makulopapulózní vyrážky, papulózní vyrážky, svědicí vyrážky), pruritus
Časté	Fotosenzitivní reakce (včetně polymorfni světelné erupce), kopřivka, akné
Méně časté	Erythema multiforme, exfoliativní vyrážka, polékový kožní výsev
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom **, toxická epidermální nekrolýza **
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté	Artralgie, bolest zad
Časté	Myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Akutní poškození ledvin, selhání ledvin, porucha funkce ledvin
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Edém (včetně edému očního víčka, edému obličeje, generalizovaného edému, lokalizovaného edému, periferního edému, periorbitalního edému, periorbitalního otoku, periferního otoku, otoku, otoku očního víčka), pyrexie, únava (včetně astenie, malátnosti)
Časté	Bolest na hrudi (včetně hrudního diskomfortu), bolest
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté	Zvýšená lipáza (včetně hyperlipasemie), zvýšená alaninaminotransferáza (včetně abnormální alaninaminotransferázy), zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený kreatinin v krvi
Časté	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (včetně syndromu dlouhého QT), zvýšená amyláza (včetně hyperamylazemie), zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšený bilirubin v krvi (včetně hyperbilirubinemie, zvýšeného konjugovaného bilirubinu, zvýšeného nekonjugovaného bilirubinu v krvi)

\*\* Nežádoucí účinek léčivého přípravku zjištěný po uvedení přípravku na trh

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Popisy zahrnuté níže vycházejí z bezpečnostních údajů z populace 1 372 pacientů, kteří užívali alespoň 1 dávku bosutinibu a kteří měli buď nově diagnostikované CP CML, nebo byli rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu CP, AP nebo BP CML nebo Ph+ ALL.

### *Poruchy krevního a lymfatického systému*

Z 372 (27,1 %) pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem anemie 6 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu anemie. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 95 (25,5 %) pacientů, stupeň 2 u 135 (36,3 %) pacientů, stupeň 3 u 113 pacientů (30,4 %), a stupeň 4 u 29 (7,8 %) pacientů. Mezi pacienty byl medián doby do první události 29 dnů (rozmezí 1 až 3 999 dnů) a medián trvání účinku byl 22 dnů (rozmezí 1 až 3 682 dnů).

Z 209 (15,2 %) pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem neutropenie, 19 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu neutropenie. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 19 pacientů (9,1 %), stupeň 2 u 45 (21,5 %) pacientů, stupeň 3 u 95 pacientů (45,5 %) a stupeň 4 u 50 pacientů (23,9 %). Mezi těmito pacienty byl medián doby do první události 56 dnů (rozmezí 1 až 1 769 dnů) a medián trvání účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 913 dnů).

Ze 472 (34,4 %) pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem trombocytopenie 42 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu trombocytopenie. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 114 (24,2 %) pacientů, stupeň 2 u 88 (18,6 %) pacientů, stupeň 3 u 172 pacientů (36,4 %) a stupeň 4 u 98 pacientů (20,8 %) pacientů. Mezi těmito pacienty byl medián doby do prvních reakcí 28 dnů (rozmezí 1 až 1 688 dnů) a medián trvání účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 3 921 dnů).

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Mezi pacienty s hlášeným nežádoucím účinkem zvýšení buď ALT, nebo AST (všech stupňů) byl pozorován medián doby nástupu 29 dnů s rozmezím nástupu 1 až 3 995 dnů u ALT a AST. Medián trvání účinku byl 17 dnů (rozmezí: 1 až 1 148 dnů) u ALT a 15 dnů (rozmezí: 1 až 803 dnů) u AST.

Dva případy odpovídající polékovému poškození jater (definované jako současné zvýšení ALT nebo AST  $\geq 3 \times$  ULN s celkovým bilirubinem  $> 2 \times$  ULN a s alkalickou fosfatázou  $< 2 \times$  ULN) ( $< 1 \%$ ) bez jiné příčiny se vyskytly u 2/1 711 (0,1%) subjektů léčených bosutinibem.

### *Reaktivace hepatitidy B*

V souvislosti s tyrosinkinázou bcr-abl byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

### *Gastrointestinální poruchy*

U 1 103 (80,4 %) pacientů, u kterých se vyskytl průjem, 14 pacientů z důvodu tohoto nežádoucího účinku přerušilo léčbu bosutinibem. 756 (68,5 %) pacientům byly současně podávány léčivé přípravky k léčbě průjmu. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 575 (52,1 %) pacientů, stupeň 2 u 383 (34,7 %) pacientů, stupeň 3 u 144 (13,1 %) pacientů; u 1 pacienta (0,1 %) byl stupeň 4. Mezi pacienty s průjmem byl medián doby do první události 2 dny (rozmezí: 1 až 2 702 dnů) a průměrná délka trvání průjmu všech stupňů byla 2 dny (rozmezí: 1 až 4 247 dnů).

Mezi 1 103 pacienty s průjmem 218 pacientů (19,8 %) přerušilo léčbu a 208 (95,4 %) z nich znovuzahájilo léčbu bosutinibem. Z těch, kteří léčbu znovu zahájili, nemělo 201 (96,6 %) následně nežádoucí účinky nebo nepřerušilo užívání bosutinibu z důvodu následného nežádoucího účinku průjmu.

### *Srdeční poruchy*

U sedmi pacientů (0,5 %) se objevilo prodloužení QTcF (větší než 500 ms). U jedenácti (0,8 %) pacientů došlo ke zvýšení QTcF  $> 60$  ms od výchozích hodnot. Pacienti s nekontrolovaným nebo významným kardiovaskulárním onemocněním, včetně prodloužení QTc nebyli do klinických studií zařazeni (viz body 5.1 a 5.3).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním bosutinibem v klinických studiích byly omezeny na ojedinělé případy. Pacienti, kteří se předávkují bosutinibem, mají být pozorováni a má jim být nasazena vhodná podpůrná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EA04

#### Mechanismus účinku

Bosutinib patří do farmakologické skupiny léčivých přípravků známých jako inhibitory kinázy. Bosutinib inhibuje abnormální BCR-ABL kinázu, která podporuje CML. Modelové studie naznačují, že bosutinib váže kinázové domény BCR-ABL. Bosutinib je rovněž inhibitorem kináz rodiny Src včetně Src, Lyn a Hck, bosutinib minimálně inhibuje receptor destičkového růstového faktoru (PDGF) a c-Kit.

Ve studiích *in vitro* inhibuje bosutinib proliferaci a přežití stabilizovaných buněčných linií CML, buněčných linií Ph<sup>+</sup> ALL a primárně primitivních buněk CML derivovaných od pacientů. Bosutinib inhiboval 16 z 18 forem BCR-ABL rezistentních vůči imatinibu přítomných v myeloidních liniích buněk u myši. Léčba bosutinibem snížila velikost nádorů CML vyvíjejících se u nahých myši a inhibovala růst myších myeloidních nádorů obsahujících formy BCR-ABL rezistentní vůči imatinibu. Bosutinib inhibuje rovněž receptory tyrosinkináz c-Fms, EphA a B receptory, kinázy skupiny Trk, kinázy skupiny Axl, kinázy skupiny Tec, některé členy skupiny ErbB, non-receptor tyrosinkinázy Csk, serin/threonin kinázy rodiny Ste20 a 2 proteinkinázy závislé na kalmodulinu.

#### Farmakodynamické účinky

Vliv podávání bosutinibu v dávce 500 mg na korigovaný interval QTc byl hodnocen u zdravých subjektů v rámci randomizované, dvojitě zaslepené (pokud jde o bosutinib), zkřížené studie s jednou dávkou kontrolované placebem a moxifloxacinem.

Údaje z této studie ukazují, že bosutinib neprodlužuje QTc u zdravých subjektů při dávce 500 mg denně podávané s jídlem a za podmínek, které vyvolávají supratherapeutické koncentrace v plazmě. Po podání jedné perorální dávky bosutinibu 500 mg (terapeutická dávka) a bosutinibu 500 mg v kombinaci s ketokonazolem 400 mg (za účelem dosažení supratherapeutických koncentrací bosutinibu) u zdravých subjektů, byla horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti (CI - confidence interval) kolem průměrné změny v QTc méně než 10 ms ve všech časových intervalech po podání dávky a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky naznačující prodloužení QTc.

Ve studii se subjekty s poruchou funkce jater byla pozorována zvýšená četnost prodloužení QTc >450 ms se snižující se funkcí jater. V klinické studii fáze I/II u pacientů s dříve léčenou Ph<sup>+</sup> leukémií léčených bosutinibem v dávce 500 mg bylo u 9 (1,6 %) z 570 pacientů pozorováno zvýšení QTcF intervalu > 60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčenou bosutinibem 400 mg nebyli žádní pacienti v léčebné skupině s bosutinibem (n = 268) se zvýšením QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze III bylo u 2 (0,8 %) z 248 pacientů užívajících bosutinib s nově diagnostikovanou Ph<sup>+</sup> CP CML léčenou bosutinibem 500 mg pozorováno zvýšení QTcF >60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze IV u pacientů s Ph<sup>+</sup> CML dříve léčených jedním nebo více TKI léčených bosutinibem v dávce 500 mg (n = 163) nebyli žádní pacienti se zvýšením QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. Proarytmogenní účinek bosutinibu nemůže být vyloučen.

## Klinická účinnost

### Klinická studie s dříve neléčenou CP CML

#### *Studie bosutinibu 400 mg*

Dvouramenná otevřená multicentrická studie superiority fáze III byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti samotného bosutinibu 400 mg podávaného jednou denně ve srovnání se samotným imatinibem 400 mg podávaným jednou denně u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML. Ve studii bylo randomizováno 536 pacientů (268 v každé léčebné skupině) s Ph+ nebo Ph- nově diagnostikovanou CP CML (populace Intent-to-Treat [ITT]) včetně 487 pacientů s Ph+ CML mající transkripty b2a2 a/nebo b3a2 a výchozí kopie genu BCR-ABL > 0 (modifikovaná populace Intent-to-Treat [mITT]).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl prokazující hlavní molekulární odpověď (MMR) ve 12. měsíci (48. týdnu) u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem v mITT populaci. Hlavní molekulární odpověď byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

Hlavní sekundární cílové parametry zahrnovaly kompletní cytogenetickou odpověď (CCyR) do 12. měsíce, trvání CCyR, trvání MMR, přežití bez příhod (EFS) a celkové přežití (OS). CCyR do 12. měsíce byla definována jako absence Ph+ metafáze v analýze pruhování chromozomů  $\geq 20$  metafází odvozených z aspirátu kostní dřeně nebo MMR, pokud nebylo k dispozici adekvátní cytogenetické hodnocení. P-hodnoty pro cílové parametry jiné než MMR ve 12. měsíci a CCyR do 12. měsíce nebyly upraveny pro vícenásobné porovnání.

Vstupní charakteristiky populace mITT byly vyrovnaně rozděleny mezi 2 léčebné skupiny s ohledem na věk (medián věku byl 52 let pro skupinu s bosutinibem a 53 let pro skupinu s imatinibem, s 19,5 % pacientů ve věku 65 let nebo starších pro skupinu s bosutinibem a 17,4 % pro skupinu s imatinibem); pohlaví (ženy 42,3 % pro skupinu s bosutinibem a 44,0 % pro skupinu s imatinibem); rasu (běloši 78,0 % a 77,6 %, Asiaté 12,2 % a 12,4 %, černoši nebo Afroameričané 4,1 % a 4,1 % a ostatní rasy 5,7 % a 5,4 % a 1 neznámá ve skupině s imatinibem); a Sokalovo skóre rizika (nízké riziko 35,0 % a 39,4 %, střední riziko 43,5 % a 38,2 %, vysoké riziko 21,5 % a 22,4 %).

Po době sledování 60 měsíců u populace mITT 60,2 % pacientů léčených bosutinibem (n=246) a 59,8 % pacientů léčených imatinibem (n=239) stále dostávalo léčbu první linie.

Po minimální době sledování 60 měsíců u populace mITT bylo přerušeno léčení kvůli progresi onemocnění na AP nebo BP CML u pacientů léčených bosutinibem 0,8 %, zatímco u pacientů léčených imatinibem 1,7 %. U šesti (2,4 %) pacientů léčených bosutinibem a 7 (2,9 %) pacientů léčených imatinibem došlo k transformaci na AP CML nebo BP CML. K přerušeno léčení kvůli nedostatečné odpovědi nebo selhání léčení podle hodnocení zkoušejícího došlo u 5,3 % pacientů ve skupině léčené bosutinibem a u 15,5 % pacientů ve skupině léčené imatinibem. Dvanáct (4,9 %) pacientů léčených bosutinibem a 14 (5,8 %) pacientů léčených imatinibem zemřelo během studie. K žádným dalším transformacím u ITT populace nedošlo; v rameni s bosutinibem došlo u populace ITT ke 2 dalším úmrtím.

Výsledky účinnosti MMR a CCyR jsou shrnuty v tabulce 3.

**Tabulka 3 – Souhrn hlavní molekulární odpovědi (MMR) ve 12. a 18. měsíci a kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) do 12. měsíce podle léčebných skupin u populace mITT**

Odpověď	bosutinib (n=246)	imatinib (n=241)	Poměr šancí (95% CI) <sup>a</sup>
<b>Hlavní molekulární odpověď</b>			
MMR v 12. měsíci, n (%) (95%CI)	116 (47,2) <sup>b</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1stranná p-hodnota	0,0100 <sup>b</sup>		
MMR v 18. měsíci, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1stranná p-hodnota	0,0208 <sup>c</sup>		
<b>Kompletní cytogenetická odpověď</b>			
CCyR do 12. měsíce, n (%) (95% CI)	190 (77,2) <sup>b</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1stranná p-hodnota	0,0037 <sup>b</sup>		

Poznámka: MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří). Kompletní cytogenetická odpověď byla definována jako absence Ph+ metafáze v analýze pruhování chromozomů  $\geq 20$  metafází odvozených z aspirátu kostní dřeně nebo MMR, pokud nebylo k dispozici adekvátní cytogenetické hodnocení.

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; n = počet pacientů; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní.

<sup>a</sup> Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

<sup>b</sup> Statisticky významné srovnání při předem určené hladině významnosti, na základě CMH testu stratifikovaného při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

<sup>c</sup> Na základě CMH testu stratifikovaného při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Ve 12. měsíci byla míra MMR (definovaná jako  $\leq 0,01$  % BCR-ABL [odpovídající snížení o  $\geq 4$  řády od standardizované výchozí hodnoty] s minimálně 9800 transkripty ABL) vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem v populaci mITT (20,7 % [95% CI: 15,7 %; 25,8 %] versus 12,0 % [95% CI: 7,9 %; 16,1 %], poměr pravděpodobností (OR) 1,88 [95% CI: 1,15; 3,08], 1stranná p-hodnota = 0,0052).

Ve 3., 6. a 9. měsíci byl podíl pacientů s MMR vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem (tabulka 4).

**Tabulka 4 – Porovnání hlavní molekulární odpovědi ve 3., 6. a 9. měsíci podle léčby u populace mITT**

Čas	Počet (%) subjektů s MMR		Poměr šancí (95% CI) <sup>a</sup>
	bosutinib (n=246)	imatinib (n=241)	
3. měsíc (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1stranná p-hodnota <sup>b</sup>	0,0578		
6. měsíc (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1stranná p-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001		
9. měsíc (95%CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1stranná p-hodnota <sup>b</sup>	0,0015		



Poznámka: Procenta byla odvozena od počtu pacientů v každé léčebné skupině. MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; n = počet pacientů.

<sup>a</sup> Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

<sup>b</sup> Na základě CMH testu stratifikovaném při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Do 60. měsíce byl u populace mITT podíl pacientů s MMR, MR<sup>4</sup> a MR<sup>4,5</sup> vyšší ve skupině s bosutinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (tabulka 5). Výskyty MMR do 60. měsíce napříč podskupinami podle Sokalova rizika jsou shrnuty v tabulce 6.

**Tabulka 5 – Souhrn molekulární odpovědi do 60. měsíce u populace mITT**

Odpověď	Bosutinib (n=246)	Imatinib (n=241)	Poměr šancí (95% CI) <sup>a</sup>
<b>Molekulární odpověď do 60. měsíce, n (%) (95% CI)</b>			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR <sup>4</sup>	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MR <sup>4,5</sup>	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Poznámka: MMR/MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup> byly definovány jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1/0,01/0,0032$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3/4/4,5$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000/9800/30 990 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; MR = molekulární odpověď; n = počet pacientů.

<sup>a</sup> Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

**Tabulka 6 – Souhrn MMR do 60. měsíce podle Sokalova skóre rizika v populaci mITT**

Odpověď	Bosutinib	Imatinib	Poměr šancí (95% CI)
Nízké riziko dle Sokala MMR, n (%) (95% CI)	n=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	n=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Střední riziko dle Sokala MMR, n (%) (95% CI)	n=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	n=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Vysoké riziko dle Sokala MMR, n (%) (95% CI)	n=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	n=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Poznámka: Procenta byla odvozena od počtu pacientů v každé léčebné skupině. MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

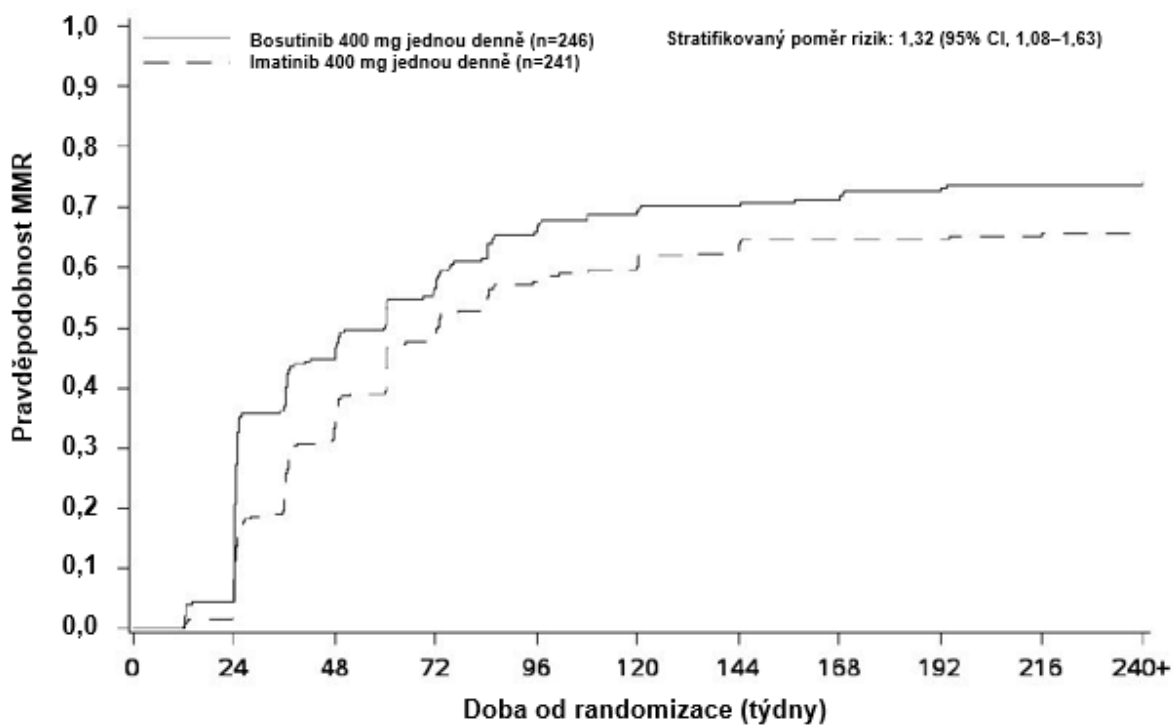
Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; n = počet pacientů.

Kumulativní incidence CCyR upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez CCyR byla v populaci mITT v 60. měsíci vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem (83,3 % [95% CI: 78,1 %; 87,4 %] versus 76,8 % [95% CI: 70,9 %; 81,6 %]; poměr rizik [HR] z modelu stratifikovaných proporcionálních subdistribučních rizik: 1,35, [95% CI: 1,11, 1,64]). Medián doby do CCyR (pouze respondéři) byl 24,0 týdne (rozmezí: 11,4 až 120,7) ve skupině s bosutinibem ve srovnání s 24,3 týdne (rozmezí: 11,4 až 96,6) u skupiny s imatinibem.

Medián doby do MMR, MR<sup>4</sup> a MR<sup>4.5</sup> (pouze respondéři) byl u populace mITT 36,1 týdne (rozmezí: 11,9 až 241,9), 83,7 týdne (rozmezí: 12,4 až 244,3) resp. 108,0 týdne (rozmezí: 24,1 až 242,1) u léčebné skupiny s bosutinibem oproti 47,7 týdne (rozmezí: 12,1 až 216,1), 84,4 týdne (rozmezí: 23,6 až 241,9) resp. 120,4 týdne (rozmezí: 24,6 až 240,7) u léčebné skupiny s imatinibem.

Kumulativní incidence MMR, MR<sup>4</sup> a MR<sup>4.5</sup> upravená pro kompetitivní riziko přerušeni léčby bez příhody byla vyšší u bosutinibu ve srovnání s imatinibem, jak je znázorněno na obrázcích 1 až 3.

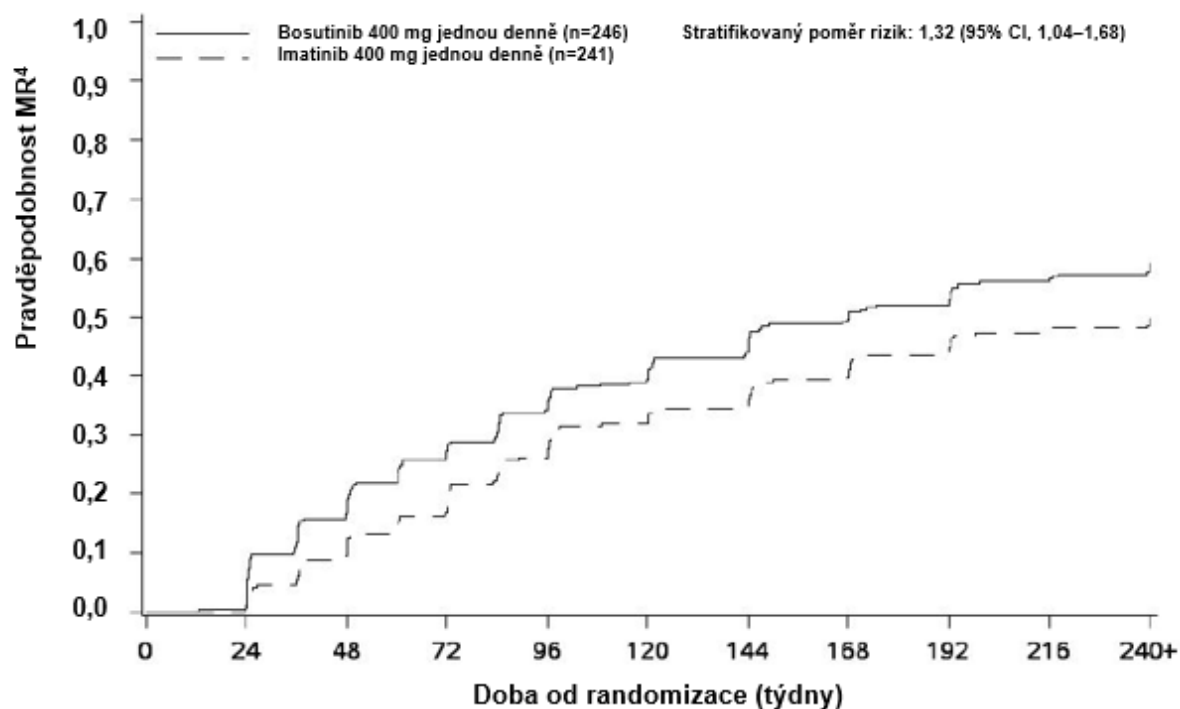
**Obrázek 1 – Kumulativní incidence MMR (populace mITT)**



Počet v riziku (příhody kumulativně):

Bosutinib:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

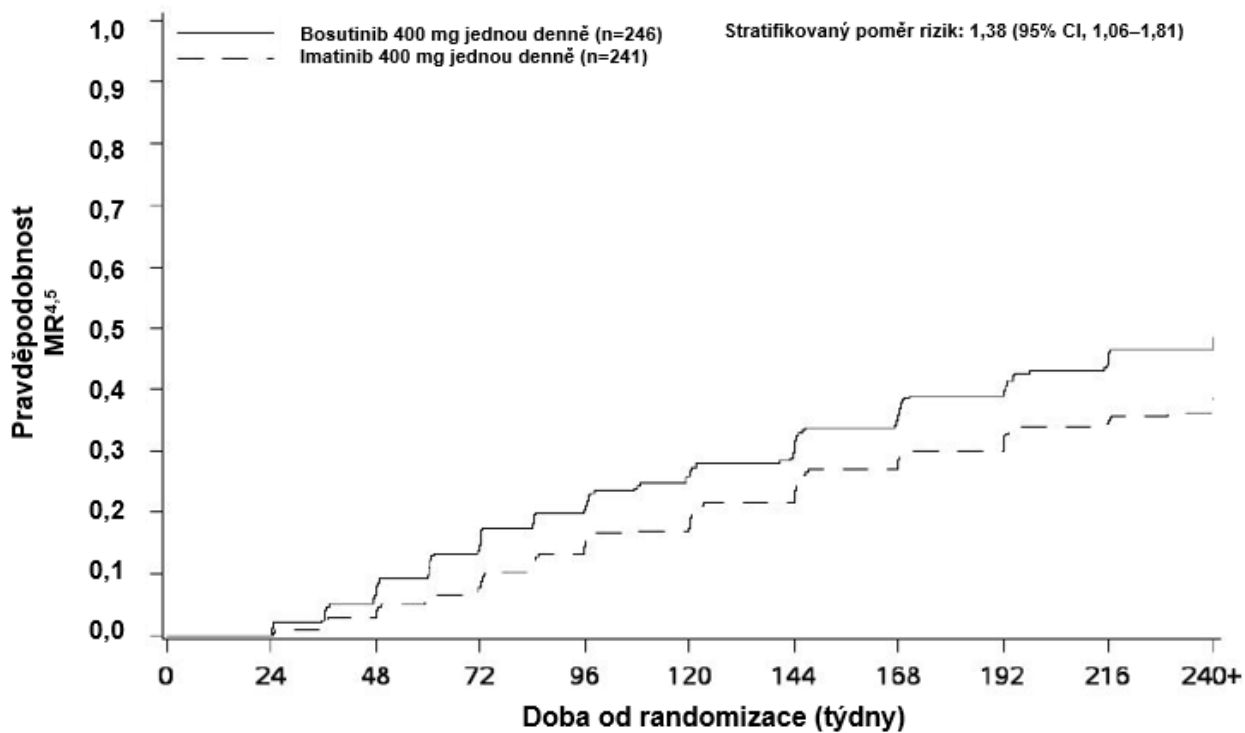
Obrázek 2 – Kumulativní incidence MR<sup>4</sup> (populace mITT)



Počet v riziku (příhody kumulativně):

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

Obrázek 3 – Kumulativní incidence MR<sup>4,5</sup> (populace mITT)



Počet v riziku (příhody kumulativně):

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

V populaci mITT bylo u pacientů, u kterých bylo dosaženo CCyR, zachování odpovědi dle Kaplan-Meierova odhadu ve skupině s bosutinibem a ve skupině s imatinibem ve 4. roce 97,4 % (95% CI: 93,9 %, 98,9 %) a 93,7 % (95% CI: 88,9 %, 96,5 %) (HR 0,39 [95% CI: 0,14; 1,13]). U pacientů, u kterých bylo dosaženo MMR, bylo zachování odpovědi dle Kaplan-Meierova odhadu ve skupině s bosutinibem a ve skupině s imatinibem ve 4. roce 92,2 % (95% CI: 86,8 %, 95,4 %) a 92,0 % (95% CI: 85,9 %, 95,5 %) (HR 1,09 [95% CI: 0,49; 2,44]).

Do 60. měsíce byla v populaci mITT u 43,9 % (95% CI: 37,7 %, 50,1 %) a 38,6 % (95% CI: 32,4 %, 44,7 %) pacientů léčených bosutinibem a imatinibem (OR 1,24 [95% CI: 0,87; 1,78]) setrvalá MR<sup>4</sup> definovaná těmito kritérii: léčba po dobu alespoň 3 let s nejméně MR<sup>4</sup> při všech vyšetřeních během období 1 roku.

Kumulativní incidence příhod EFS při léčbě byla v populaci mITT v 60. měsíci 6,9 % (95% CI: 4,2 %, 10,5 %) v rameni s bosutinibem a 10,4 % (95% CI: 6,9 %, 14,6 %) v rameni s imatinibem (HR 0,64, 95% CI: 0,35; 1,17).

Dle Kaplan-Meierova odhadu bylo OS v 60. měsíci v populaci mITT u pacientů léčených bosutinibem 94,9 % (95% CI: 91,1 %, 97,0 %) a u pacientů léčených imatinibem 94,0 % (95% CI: 90,1 %, 96,4 %) (HR 0,80, 95% CI: 0,37; 1,73).

V retrospektivní analýze bylo mezi hodnotitelnými pacienty v populaci ITT dosaženo časné molekulární odpovědi ( $\leq 10$  % transkriptů BCR-ABL ve 3. měsíci) u více pacientů v rameni s bosutinibem 200/248 (80,6 %) než v rameni s imatinibem 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95% CI: 1,82; 4,08). MMR a EFS v 60. měsíci u pacientů s bosutinibem s časnou molekulární odpovědí a bez ní jsou shrnuty v tabulce 7.

**Tabulka 7 – Výsledky v 60. měsíci u pacientů s bosutinibem s BCR-ABL  $\leq 10$  % v porovnání s  $> 10$  % ve 3. měsíci v populaci ITT**

<b>Bosutinib (n=248)</b>	<b>Pacienti s BCR-ABL <math>\leq 10</math> % ve 3. měsíci (n=200)</b>	<b>Pacienti s BCR-ABL <math>&gt; 10</math> % ve 3. měsíci (n=48)</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)<sup>a</sup></b>
Kumulativní incidence MMR, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulativní incidence příhod EFS, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; ITT = Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; EFS = přežití bez příhod; n = počet pacientů s  $\geq 3000$  kopií ABL ve 3. měsíci.

<sup>a</sup> Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Nově detekovatelné mutace v populaci mITT v 60. měsíci mělo méně pacientů v rameni s bosutinibem [6 (2,4 %) s bosutinibem a 12 (5,0 %) s imatinibem].

### *Klinická studie fáze I/II rezistence nebo nesnášenlivosti imatinibu u CML v CP, AP a BP*

Jednoramenná otevřená multicentrická studie fáze I/II byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bosutinibu 500 mg podávaného jednou denně u pacientů s CML rezistentní vůči imatinibu nebo léčbu netolerující, v samostatných podskupinách s chronickou, akcelerovanou a blastickou fází onemocnění dříve léčeného 1 inhibitorem tyrozinkinázy (TKI) (imatinib) nebo více než 1 TKI (imatinib následovaný dasatinibem a/nebo nilotinibem).

570 pacientů léčených bosutinibem v této klinické studii zahrnovalo pacienty s CP CML dříve léčené pouze 1 TKI (imatinib), pacienty s CP CML dříve léčené imatinibem a alespoň 1 dalším TKI (dasatinib a/nebo nilotinib), pacienty s CML v akcelerované nebo blastické fázi dříve léčené alespoň jedním TKI (imatinib) a pacienty s Ph+ ALL dříve léčené alespoň 1 TKI (imatinib).

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt hlavní cytogenetické odpovědi (major cytogenetic response – MCyR) v týdnu 24 u pacientů s vůči imatinibu rezistentní CP CML dříve léčených pouze 1 TKI (imatinib). Ostatní cílové parametry účinnosti ve všech skupinách zahrnují výskyt kumulativní cytogenetické a molekulární odpovědi, dobu do odpovědi a trvání cytogenetických a molekulárních odpovědi, odpovědi při výchozím stavu mutací, transformaci na akcelerovanou fázi/blastickou fázi (AP/BP), přežití bez progresu onemocnění a OS.

Pacienti, kteří na konci studie fáze I/II stále užívali bosutinib a vykazovali prospěch z léčby bosutinibem podle hodnocení zkoušejícího, a také pacienti, u kterých bylo podávání bosutinibu přerušeno v rámci studie fáze I/II a podstupovali dlouhodobé sledování z hlediska přežití nebo dokončili studii fáze I/II, byli způsobilí pro zařazení do rozšířené studie. Každý pacient setrval v rozšířené studii buď s léčbou bosutinibem, nebo v rámci dlouhodobé doby sledování, dokud poslední pacient nedosáhl doby 10 let sledování, počítáno od data jeho první dávky bosutinibu podané ve studii fáze I/II.

Cílové parametry účinnosti rozšířené studie zahrnovaly dobu trvání cytogenetické a molekulární odpovědi, transformace na AP/BP, přežití bez progresu onemocnění a OS.

Analýzy účinnosti zahrnovaly údaje z této dokončené rozšířené studie.

#### *Pacienti s CP CML*

Výsledky účinnosti u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčené imatinibem a alespoň jedním dalším TKI (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 9 měsíců (rozsah: 0,23 až 164,28 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 20,2 % a ve 120. měsíci 7,6 %) a výsledky u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčené pouze imatinibem (minimální doba sledování 120 měsíců, střední doba léčby 26 měsíců (rozsah: 0,16 až 170,49 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 40,5 % a ve 120. měsíci 19,4 %) jsou uvedeny v tabulce 8.

#### *Pacienti s CML v AP a BP*

Výsledky účinnosti u pacientů s Ph+ CML v akcelerované fázi (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 10 měsíců (rozsah: 0,10 až 156,15 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 12,7 % a ve 120. měsíci 7,6 %) a v blastické fázi (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 2,8 měsíců (rozsah: 0,03 až 71,38 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 3,1 % a ve 120. měsíci 0 %) jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8 – Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s CML v chronické a pokročilé fázi \*

	Ph+ CP CML dříve léčená pouze imatinibem	Ph+ CP CML s dřívější léčbou imatinibem adasatinibem nebo nilotinibem	Akcelerovaná fáze dříve léčená alespoň imatinibem	Blastická fáze dříve léčená alespoň imatinibem
<b>Kumulativní cytogenetická odpověď<sup>a</sup></b>	n=262	n=112	n=72	n=54
MCyR, % (95% CI)	59,9 (53,7; 65,9)	42,0 (32,7; 51,7)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95% CI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Kumulativní molekulární odpověď<sup>a</sup></b>	n=197	n=107	n=54	n=48
MMR, % (95% CI)	42,1 (35,1; 49,4)	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
MR <sup>4</sup> , % (95% CI)	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
<b>Čas do MCyR pouze u respondérů<sup>b</sup>, medián (rozsah), týdny</b>	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
<b>Délka trvání MCyR<sup>b</sup> K-M po 5 letech, % (95% CI)<sup>c</sup></b>	n=157 70,7 (63,1; 78,3)	n=47 66,6 (51,5; 81,7)	n=29 40,8 (20,9; 60,7)	n=20 21,2 (0,1; 42,3)
<b>K-M po 10 letech, % (95% CI)<sup>c</sup></b>	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	NS
<b>Medián času, týdny (95% CI)</b>	N/R	N/R	84,0(24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
<b>Čas do CCyR pouze u respondérů<sup>b</sup>, medián (rozsah), týdny</b>	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
<b>Délka trvání CCyR<sup>b</sup> K-M po 5 letech, % (95% CI)</b>	n=130 69,7 (61,3; 78,2)	n=36 54,4 (36,7; 72,1)	n=22 40,0 (18,5; 61,5)	n=15 24,9 (0,9; 48,9)
<b>K-M po 10 letech, % (95% CI)</b>	63,4 (54,0; 72,8)	40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5)	N/E
<b>Medián času, týdny (95% CI)</b>	N/R	252,0 (24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	20,0 (9,1; 29,6)
<b>Čas do MMR pouze u respondérů<sup>b</sup>, medián (rozsah), týdny</b>	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
<b>Délka trvání MMR<sup>b</sup> K-M po 5 letech, % (95% CI)</b>	n=83 74,1 (64,2; 83,9)	n=19 70,0 (47,5; 92,5)	n=9 66,7 (35,9; 97,5)	n=5 60,0 (17,1; 100,0)
<b>K-M po 10 letech, % (95% CI)</b>	63,4 (50,2; 76,6)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	N/E
<b>Medián času, týdny (95% CI)</b>	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>Čas do MR<sup>4</sup> pouze u respondérů<sup>b</sup>, medián (rozsah), týdny</b>	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)

	Ph+ CP CML dříve léčená pouze imatinibem	Ph+ CP CML s dřívější léčbou imatinibem adasatinibem nebo nilotinibem	Akcelerovaná fáze dříve léčená alespoň imatinibem	Blastická fáze dříve léčená alespoň imatinibem
<b>Délka trvání MR<sup>4b,c</sup></b> <b>K-M po 5 letech, %</b> <b>(95% CI)</b> <b>K-M po 10 letech, %</b> <b>(95% CI)</b> <b>Medián času, týdny</b> <b>(95% CI)</b>	n=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
<b>Transformace na AP/BP<sup>c</sup></b> <b>Transformace při léčbě, n</b>	n=284 15	n=119 5	n=79 3	N/A
<b>Přežití bez progres<sup>c</sup></b> <b>CumInc po 5 letech, %</b> <b>(95% CI)<sup>d</sup></b> <b>CumInc po 10 letech, %</b> <b>(95% CI)<sup>d</sup></b>	n=284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5)	n=119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2)	n=79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,2)	n=64 67,2 (56,6; 79,7) N/E
<b>Celkové přežití<sup>c</sup></b> <b>K-M po 5 letech, %</b> <b>(95% CI)</b> <b>K-M po 10 letech, %</b> <b>(95% CI)</b> <b>Medián, měsíce</b> <b>(95% CI)</b>	n=284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/R	n=119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/R	n=79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/R	n=64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Přerušeno k datu: Studie fáze I/II 2. října 2015, rozšířená studie 2. září 2020.

Kriteria cytogenetické odpovědi: MCyR zahrnuje kompletní [ 0% Ph+ metafáze z kostní dřeně nebo <1% pozitivní buňky z fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescent in situ hybridization (FISH) ] nebo částečné (1%-35%) cytogenetické odpovědi. Cytogenetické odpovědi byly založeny na procentuálním zastoupení Ph+ metafází mezi  $\geq 20$  vzorky buněk kostní dřeně. FISH analýza ( $\geq 200$  buněk) mohla být použita pro post-baseline cytogenetická hodnocení, pokud  $\geq 20$  metafází nebylo k dispozici. V rozšířené studii byl CCyR imputován z MMR, pokud nebylo k určitému datu k dispozici platné cytogenetické vyhodnocení.

Kritéria molekulární odpovědi: Ve studii fáze I/II byla MMR/MR<sup>4</sup> definována jako  $\leq 0,1/0,01$  % transkriptů BCR-ABL, jak bylo vyhodnoceno centrální laboratoří (nikoli v mezinárodním měřítku). V rozšířené studii měli respondéři v záznamu o případu vyznačeno MMR/MR<sup>4</sup> dle vyhodnocení místní laboratoří.

Zkratky: AP = akcelerovaná fáze; BP = blastická fáze; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; K-M = Kaplan-Meier; n = počet pacientů; N/A = neuplatňuje se; N/R = nedosaženo při minimální době sledování; N/E = nehodnotitelné; CI = interval spolehlivosti; MCyR = hlavní cytogenetická odpověď; CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; CumInc = kumulativní incidence; MMR = hlavní molekulární odpověď; BCR-ABL = tzv. breakpoint cluster region-Abelson.

<sup>a</sup> Zahrnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot z hlediska cytogeneze a pacienty, kteří nepocházejí z Číny, Jižní Afriky, Indie nebo Ruska z molekulárního hlediska, protože vzorky nebylo možné v těchto zemích expedovat na molekulární vyhodnocení. Analýzy umožňují respondérům z počátku léčby, kteří si odpověď udrží i v průběhu léčby, aby byly respondéry. Minimální doba sledování (čas od první dávky posledního pacienta do data přerušení) 120 měsíců.

<sup>b</sup> Zahrnuje pacienty (n), u kterých bylo dosaženo a udržováno odpověď.

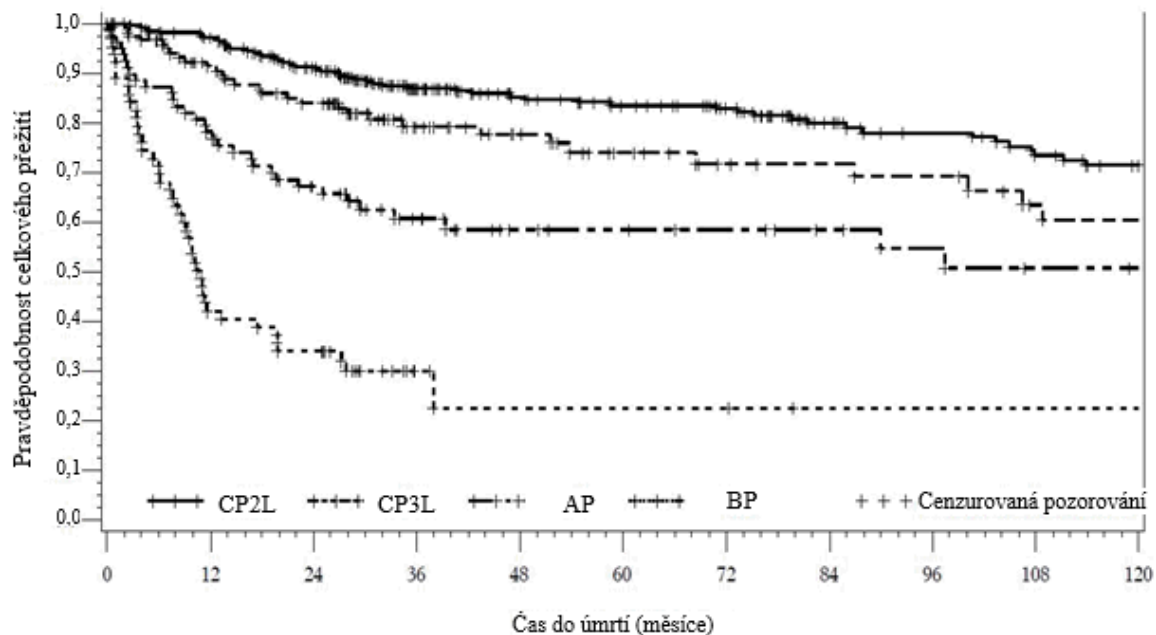
<sup>c</sup> Zahrnuje pacienty (n), kterým byla podána alespoň 1 dávka bosutinibu.

<sup>d</sup> Analýza kumulativní incidence upravená pro kompetentní riziko přerušení léčby bez příhody

<sup>e</sup> Neanalyzováno u skupin s omezenými počty.

Celkové přežití u kohort CP, AP a BP je graficky znázorněno na obrázku 4.

**Obrázek 4 – Odhad celkového přežití (OS) dle Kaplan-Meiera pro CP2L, CP3L, AP a BP**



Subjekt v riziku / Kumulativní počet příhod (n)

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



Na základě omezených klinických informací ze studie fáze I/II byly pozorovány určité důkazy klinické aktivity u pacientů s BCR-ABL mutacemi (viz tabulka 9).

**Tabulka 9 – odpověď podle výchozího stavu BCR-ABL mutace u hodnotitelné populace s CP CML:**

**předcházející imatinib a dasatinib a/nebo nilotinib (třetí linie)**

výchozí stav BCR-ABL mutace	Výchozí výskyt n (%) <sup>a</sup>	Dosažení nebo udržení MCyR Resp/Eval <sup>b</sup> (%) n=112
Hodnocená mutace	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Žádná mutace	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Alespoň 1 mutace	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutace rezistentní k dasatinibu	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutace rezistentní k nilotinibu <sup>c</sup>	13 (13,3)	8/1361,5
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Přerušeno k datu: Studie fáze I/II 2. října 2015, rozšířená studie 2. září 2020

Poznámka: Výchozí stavy mutací byly identifikovány předtím, než pacient dostal první dávku studijního léku. Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; MCyR = hlavní cytogenetická odpověď, n = počet pacientů; Resp = respondér; Eval = hodnotitelné.

<sup>a</sup> procentuální zastoupení je založeno na počtu pacientů s úvodním hodnocením mutací.

<sup>b</sup> Hodnotitelná populace zahrnuje pacienty, kteří měli validní hodnocení výchozího stavu.

<sup>c</sup> 2 pacienti měli více než 1 mutaci v této kategorii.

Jeden pacient s E255V mutací dříve léčený nilotinibem dosáhl CHR jako nejlepší odpovědi.

*In vitro* testování ukázalo, že bosutinib měl omezenou aktivitu vůči mutaci T315I nebo V299L.

Klinická aktivita se proto u pacientů s těmito mutacemi neočekává.

*Klinická studie fáze IV s Ph+ CML dříve léčenou 1 nebo více TKI*

Jednoramenná otevřená nerandomizovaná multicentrická studie fáze IV byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bosutinibu v dávce 500 mg podávaného jednou denně u pacientů s CML rezistentní k TKI nebo intolerantní k TKI se samostatnými kohortami pro onemocnění v CP, AP nebo BP dříve léčené 1 nebo více TKI.

V tomto klinickém hodnocení bylo 163 pacientů léčených bosutinibem, včetně 46 pacientů s Ph+ CML v CP a dříve léčených 1 TKI (imatinib, dasatinib nebo nilotinib), 61 pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 2 TKI (imatinib a/nebo dasatinib a/nebo nilotinib), 49 pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 3 TKI (imatinib a dasatinib a nilotinib), 4 pacientů s Ph+ CML v AP dříve léčených alespoň 1 TKI (2 pacienti dříve léčení 2 TKI a 2 pacienti dříve léčení 3 TKI) a 3 pacienti s Ph- CML dříve léčení alespoň 1 TKI.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla kumulativně potvrzená MCyR v 1 roce (52. týden) u pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 1 nebo 2 TKI a u pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 3 TKI. U pacientů s Ph+ CML v AP nebo BP s jakoukoli dřívější terapií TKI byl cílový parametr účinnosti kumulativně potvrzená celková hematologická odpověď (OHR) v 1 roce (52. týden). Ostatní cílové parametry účinnosti u pacientů s Ph+ CP CML zahrnují kumulativní cytogenetickou a molekulární odpověď, trvání cytogenetických a molekulárních odpovědí, odpovědi při výchozím stavu mutací, transformaci na AP/BP, PFS a OS. Další cílové parametry v kohortě Ph+ v AP/BP zahrnují výskyt kumulativní cytogenetické a molekulární odpovědi, PFS a OS.

### *Pacienti s CML v CP*

Primární cílový parametr kumulativně potvrzeného výskytu MCyR (95% CI) v 1 roce (52. týden) byl 76,5 % (66,9; 84,5) u pacientů dříve léčených 1 nebo 2 TKI a 62,2 % (46,5; 76,2) u pacientů dříve léčených 3 TKI.

Další výsledky účinnosti při uzavření studie po minimálně době sledování 3 roky u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčených 1 TKI (medián trvání léčby 47,5 měsíců (rozsah: 0,9 až 50,1 měsíců) a 60,9 % stále na léčbě), 2 TKI (medián trvání léčby 41,9 měsíců (rozsah: 0,4 až 48,9 měsíců) a 45,9 % stále na léčbě) a 3 TKI (medián trvání léčby 20,0 měsíců (rozsah: 0,2 až 48,9 měsíců) a 38,8 % stále na léčbě) jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10 – Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s Ph+ CML v chronické fázi**

	<b>Ph+ CP CML dříve léčená 1 TKI</b>	<b>Ph+ CP CML dříve léčená 2 TKI</b>	<b>Ph+ CP CML dříve léčená 3 TKI</b>	<b>Celková kohorta Ph+ CP CML</b>
<b>Kumulativně potvrzená MCyR<sup>a</sup> v 1 roce, % (95% CI)</b>	n=43  83,7 (69,3; 93,2)	n=55  70,9 (57,1; 82,4)	n=45  62,2 (46,5; 76,2)	n=143  72,0 (63,9; 79,2)
<b>Kumulativní cytogenetická odpověď<sup>a,b</sup></b>	n=43	n=55	n=45	N=143
<b>MCyR, % (95% CI)</b>	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
<b>CCyR, % (95% CI)</b>	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
<b>Kumulativní molekulární odpověď<sup>a,b</sup></b>	n=46	n=55	n=48	n=149
<b>MMR, % (95% CI)</b>	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% CI)</b>	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
<b>MR<sup>4,5</sup>, % (95% CI)</b>	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
<b>Čas do cytogenetické odpovědi pouze u responderů<sup>b</sup>, medián (rozsah), měsíce</b>				
<b>MCyR</b>	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 1,8)	3,0 (0,3; 11,8)
<b>CCyR</b>	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 1,8)	3,0 (0,3; 17,6)

	Ph+ CP CML dříve léčená 1 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 2 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 3 TKI	Celková kohorta Ph+ CP CML
<b>Trvání cytogenetické odpovědi<sup>b</sup></b>				
<b>MCyR, K-M ve 3 letech, % (95% CI)</b>	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
<b>CCyR, K-M ve 3 letech, % (95% CI)</b>	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
<b>Čas do molekulární odpovědi pouze u respondérů, medián (rozsah), měsíce</b>				
<b>MMR</b>	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
<b>MR<sup>4</sup></b>	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
<b>MR<sup>4,5</sup></b>	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
<b>Trvání molekulární odpovědi<sup>b</sup></b>				
<b>MMR, K-M ve 3 letech, % (95% CI)</b>	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
<b>MR<sup>4</sup>, K-M ve 3 letech, % (95% CI)</b>	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Přerušeno k datu: 23. listopadu 2020.

Zkratky: Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; K-M = Kaplan-Meier; n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; MCyR = hlavní cytogenetická odpověď; CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; MMR = hlavní molekulární odpověď; MR<sup>4</sup> = snížení  $\geq 4$  log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu; MR<sup>4,5</sup> = snížení  $\geq 4,5$  log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu.

Kritéria kumulativně potvrzené MCyR: Odpověď je potvrzena pomocí 2 po sobě jdoucích hodnocení s odstupem alespoň 28 dnů. Aby byl pacient považován za respondéra, musí si udržet výchozí odpověď po dobu alespoň 52 týdnů nebo u něj musí dojít ke zlepšení oproti výchozímu stavu. Pacienti s částečnou cytogenetickou odpovědí (PCyR) k výchozímu stavu musí dosáhnout CCyR, aby byli považováni za cytogenetického respondéra. Pacienti s alespoň MMR a hlubší molekulární odpovědí, než je výchozí stav, se počítají jako potvrzené CCyR.

Kritéria kumulativní cytogenetické odpovědi: Hlavní cytogenetická odpověď zahrnovala kompletní [0 % Ph+ metafáze z kostní dřeně nebo < 1 % pozitivní buňky z fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescent in situ hybridization (FISH) ] nebo částečné (1 %–35 %) cytogenetické odpovědi. Cytogenetické odpovědi byly založeny na procentuálním zastoupení Ph+ metafází mezi  $\geq 20$  buňkami v metafázi v každém vzorku kostní dřeně. FISH analýza ( $\geq 200$  buněk) mohla být použita pro hodnocení CCyR, pokud  $\geq 20$  metafází nebylo k dispozici. Pacienti bez validní kostní dřeně nebo hodnocení FISH a s alespoň MMR se počítají jako CCyR.

Kritéria kumulativní molekulární odpovědi: MMR, MR<sup>4</sup> a MR<sup>4,5</sup> byly definovány jako  $\leq 0,1\%$ ,  $\leq 0,01\%$  a  $\leq 0,0032\%$  poměr BCR-ABL/ABL na mezinárodním měřítku (odpovídající snížení  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  a  $\geq 4,5$  log ze standardizovaného výchozího stavu, v daném pořadí) s minimem 10 000, 10 000 a 32 000 transkriptů ABL, v daném pořadí, hodnocených centrální laboratoří.

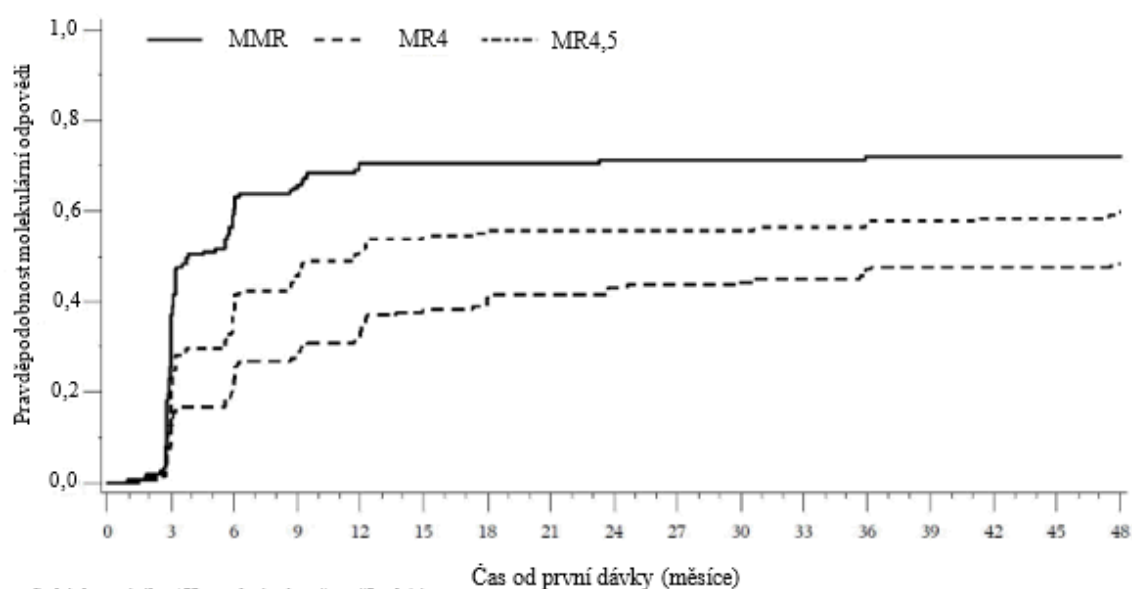
<sup>a</sup> Zahrnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot. Minimální doba sledování (čas od první dávky posledního pacienta do data přerušeni) 36 měsíců.

<sup>b</sup> Zahrnuje pacienty (n), u kterých bylo dosažena a udržována odpověď.

Kumulativní incidence MMR, MR<sup>4</sup> a MR<sup>4,5</sup> upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez příhody, jak je znázorněno na obrázku 5.

## Obrázek 5 – Kumulativní incidence molekulární odpovědi (populace hodnotitelná v CP)

Obrázek 2 – Kumulativní incidence molekulární odpovědi (populace hodnotitelná v CP)



Subjekt v riziku / Kumulativní počet příhod (n)	Čas od první dávky (měsíce)																
MMR	149/0	95/42	35/90	22/98	8/105	7/105	7/105	7/105	6/106	6/106	6/106	6/106	5/107	5/107	5/107	4/107	3/107
MR4	149/0	115/21	66/57	47/68	31/76	25/81	23/83	22/83	21/83	21/83	21/83	20/84	19/85	18/86	16/87	15/87	5/89
MR4,5	149/0	122/13	87/34	69/43	54/50	46/57	42/61	38/62	35/64	34/65	32/66	31/67	27/70	26/71	25/71	24/71	8/72

Dosažené molekulární odpovědi dle linie léčby jsou znázorněny v tabulce 11.

Tabulka 11 – Dosažené molekulární odpovědi

	Ph+ CP CML dříve léčená 1 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 2 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 3 TKI	Celková kohorta Ph+ CP CML
<b>Pacienti bez MMR k výchozímu stavu<sup>a</sup></b>	n=25	n=28	n=26	n=79
<b>MMR, % (95% CI)</b>	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
<b>Pacienti bez MR<sup>4</sup> k výchozímu stavu<sup>a</sup></b>	n=37	n=38	n=37	n=112
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% CI)</b>	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
<b>Pacienti bez MR<sup>4,5</sup> k výchozímu stavu<sup>a</sup></b>	n=42	n=46	n=43	n=131
<b>MR<sup>4,5</sup>, % (95% CI)</b>	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)

<b>Pacienti bez MMR k výchozímu stavu<sup>a</sup></b>	n=21	n=27	n=22	n=70
<b>Hlubší MR, % (95% CI)</b>	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)

Prerušeno k datu: 23. listopadu 2020.

Zkratky: Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; MMR = hlavní molekulární odpověď; MR = molekulární odpověď; MR<sup>4</sup> = snížení  $\geq 4$  log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu; MR<sup>4,5</sup> = snížení  $\geq 4,5$  log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu.

<sup>a</sup> Zahrnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot. Aby byli pacienti považováni za respondéry, musí dosáhnout lepší odpovědi oproti výchozímu stavu. Kritéria molekulární odpovědi: MMR, MR<sup>4</sup> a MR<sup>4,5</sup> byly definovány jako  $\leq 0,1\%$ ,  $\leq 0,01\%$  a  $\leq 0,0032\%$  poměr BCR-ABL/ABL na mezinárodním měřítku (odpovídající snížení  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  a  $\geq 4,5$  log ze standardizovaného výchozího stavu, v daném pořadí) s minimem 10 000, 10 000 a 32 000 transkriptů ABL, v daném pořadí, hodnocených centrální laboratoří.

U pacientů v CP nedošlo během léčby k progresi do CML v AP nebo BP.

#### *Pacienti s CML v AP*

U pacientů s Ph+ AP CML byl medián trvání léčby 22,1 měsíce (rozsah: 1,6 až 50,1 měsíce), kumulativní potvrzená OHR k 1 roku (52 týdnů) byla 75,0 % (95% CI: 19,4; 99,4), stejně jako kumulativní výskyt CCyR. U všech 3 pacientů byla během léčby zachována CCyR.

#### *Odpověď dle mutace BCR-ABL k výchozímu stavu*

Deset pacientů v kohortě CP mělo k výchozímu stavu mutace (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 pro každou], Y253F a G250E [n = 2 pro každou]). Jeden pacient v kohortě CP měl mutaci F359I identifikovanou 8. den studie. Jeden pacient v kohortě AP měl k výchozímu stavu 2 mutace (F311L a L387F). V kohortě CP byly mezi pacienty s mutacemi pozorovány molekulární odpovědi u 4/11 (36,4 %) pacientů, 1 pacient s mutací E255V dosáhl MMR a 3 pacienti s mutacemi F359I, Y253F a A365V dosáhli MR<sup>4,5</sup>. Pacient s mutacemi v kohortě AP nedosáhl žádné odpovědi.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Bosulif u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s CML (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po podání jedné perorální dávky bosutinibu (500 mg) s jídlem byla absolutní biologická dostupnost u zdravých pacientů 34 %. Absorpce byla relativně pomalá, kdy vrcholné koncentrace ( $t_{max}$ ) bylo dosaženo po 6 hodinách. Bosutinib vykazuje zvýšení AUC a  $C_{max}$  úměrné dávce nad rozsah dávky 200 až 600 mg. Jídlo navýšilo  $C_{max}$  bosutinibu 1,8krát a AUC bosutinibu 1,7krát v porovnání se stavem nalačno. U pacientů s CML v ustáleném stavu byla hodnota  $C_{max}$  (geometrický průměr, koeficient variace [CV] %) 145 (14) ng/ml a hodnota AUC<sub>ss</sub> (geometrický průměr, CV %) 2 700 (16) ng•h/ml po denním podávání 400 mg bosutinibu s jídlem. Po podávání 500 mg bosutinibu denně s jídlem byla  $C_{max}$  200 (6) ng/ml a AUC<sub>ss</sub> byla 3 640 (12) ng•h/ml. Rozpustnost bosutinibu je závislá na pH a absorpce je snížena při zvýšení pH v žaludku (viz bod 4.5).

### Distribuce

Po podání jedné intravenózní dávky 120 mg bosutinibu zdravým dobrovolníkům, měl bosutinib průměrný (% CV) objem distribuce 2,331 (32) l, což naznačuje, že je bosutinib extenzivně distribuován do extravaskulární tkáně.

Bosutinib byl vysoce vázán na lidské plazmatické bílkoviny *in vitro* (94 %) a *ex vivo* u zdravých subjektů (96 %) a vazba nebyla závislá na koncentraci.

## Biotransformace

*In vitro* a *in vivo* studie naznačily, že bosutinib (mateřská sloučenina) je u člověka metabolizován převážně v játrech. Po podání jedné nebo několika dávek bosutinibu (400 nebo 500 mg) u člověka se zdálo, že hlavní cirkulující metabolity jsou oxydechlorovaným (M2) a *N*-demetylovaným (M5) bosutinibem s *N*-oxidem bosutinibu (M6) jako vedlejším cirkulujícím metabolitem. Systémová expozice *N*-demetylovaného metabolitu byla 25 % z mateřské sloučeniny, zatímco v případě oxydechlorovaného metabolitu to bylo 19 % z mateřské sloučeniny. Všechny 3 metabolity vykazovaly aktivitu, která byla  $\leq 5$  % v porovnání s bosutinibem u Src-transformovaných fibroblastů při zkoušce proliferace bez závislosti na ukotvení. Ve stolici byly bosutinib a *N*-demetylovaný bosutinib hlavními složkami souvisejícími s léčivem. *In vitro* studie mikrozomů lidských jater prokázaly, že hlavním CYP450 isoenzymem podílejícím se na metabolismu bosutinibu je CYP3A4 a interakční studie ukázaly, že ketokonazol a rifampicin měly významný vliv na farmakokinetiku bosutinibu (viz bod 4.5). V případě CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A5 nebyl pozorován žádný metabolismus.

## Eliminace

U zdravých dobrovolníků byl po podání intravenózní dávky 120 mg bosutinibu průměrný (%CV) terminální eliminační poločas 35,5 (24) hodin a průměrná (%CV) clearance (Cl/F) byla 61,9 (26) l/h. V mass-balance studii s perorálně podaným bosutinibem bylo v průměru 94,6 % celkové podané radioaktivně značené dávky nalezeno za 9 dní, hlavní cestou vylučování byla stolice (91,3 % z dávky), 3,29 % dávky bylo nalezeno v moči. Sedmdesát pět procent dávky bylo znovu vstřebáno do 96 hodin. Vylučování nezměněného bosutinibu v moči bylo nízké, přibližně 1 % z podané dávky, a to jak u zdravých subjektů, tak u pacientů s pokročilými maligními solidními tumory.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Porucha funkce jater*

Ve studii s podáváním jedné perorální dávky byl bosutinib (200 mg) podáván s jídlem hodnocen v kohortě 18 pacientů s poruchou funkce jater (třídy A, B a C Child-Pughovy klasifikace) a 9 kontrolních zdravých subjektů. Hodnota  $C_{max}$  bosutinibu v plazmě se zvýšila 2,4násobně ve třídě A, 2násobně ve třídě B a 1,5násobně ve třídě C dle Child-Pughovy klasifikace a hodnota AUC bosutinibu v plazmě se zvýšila 2,3krát ve třídě A, 2krát ve třídě B a 1,9krát ve třídě C. Hodnota  $t_{1/2}$  bosutinibu se u pacientů s poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty zvýšila.

### *Porucha funkce ledvin*

Ve studii s pacienty s poruchou funkce ledvin byla s jídlem podána jedna dávka 200 mg bosutinibu 26 subjektům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům. Porucha funkce ledvin byla založena na hodnotě  $CL_{Cr}$  (vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce):  $< 30$  ml/min (těžká porucha funkce ledvin),  $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$  ml/min (středně těžká porucha funkce ledvin) nebo  $50 < CL_{Cr} \leq 80$  ml/min (lehká porucha funkce ledvin). Subjekty se středně těžkou poruchou funkce ledvin měly nárůst hodnoty AUC oproti zdravým dobrovolníkům o 35 %, subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin pak o 60 %. Maximální hodnota expozice  $C_{max}$  se zvýšila o 28 % ve skupině se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 34 % ve skupině s těžkou poruchou funkce ledvin. Expozice bosutinibu nebyla zvýšená u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin. Eliminační poločas bosutinibu u subjektů s poruchou funkce ledvin byl podobný jako u zdravých subjektů.

Dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin byla upravena na základě výsledků této studie a známé lineární farmakokinetiky bosutinibu v rozmezí dávky od 200 do 600 mg.

### *Věk, pohlaví a rasa*

Nebyly prováděny žádné formální studie hodnotící účinky těchto demografických faktorů. Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s Ph+ leukemií nebo maligními solidními tumory a u zdravých subjektů naznačují, že neexistují žádné klinicky významné účinky věku, pohlaví či tělesné hmotnosti. Populační farmakokinetické analýzy odhalily, že Asiaté měli o 18 % nižší clearance odpovídající přibližně 25% zvýšení expozice bosutinibu (AUC).

## *Pediatrická populace*

Přípravek Bosulif nebyl studován u dětí a dospívajících do 18 let.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bosutinib byl hodnocen ve studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční toxicity a fototoxicity.

#### Farmakologická bezpečnost

Bosutinib neměl vliv na respirační funkce. Ve studii centrálního nervového systému (CNS) vykazovali potkani léčení bosutinibem sníženou velikost zornic a poruchy chůze. Hladina žádného pozorovaného účinku (NOEL) pro velikost zornice nebyla stanovena, ovšem NOEL pro poruchy chůze nastala při expozicích přibližně 11násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg, a 8násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané  $C_{max}$  u příslušných druhů). Aktivita bosutinibu *in vitro* naznačila v testech hERG možnost prodloužení srdeční ventrikulární repolarizace (QTc). Ve studii perorálního podávání bosutinibu u psů nezpůsobil bosutinib změny krevního tlaku, abnormální ani ventrikulární arytmie, ani prodloužení intervalu PR, QRS nebo QTc v (EKG) při expozicích až 3násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg, a 2násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané  $C_{max}$  u příslušných druhů). Bylo pozorováno zrychlení srdečního tepu. Ve studii intravenózního podávání u psů bylo pozorováno přechodné zrychlení srdečního tepu a pokles krevního tlaku a minimální prodloužení QTc (<10 msec) při expozicích v rozsahu od přibližně 6násobku do 20násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 4násobku do 15násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané  $C_{max}$  u příslušných druhů). Vztah mezi pozorovanými účinky a medikamentózní léčbou se neprokázal.

#### Toxicita po opakovaném podání

Studie toxicity po opakovaném podání u potkanů v délce trvání do 6 měsíců a u psů a délce trvání do 9 měsíců odhalily, že primárním cílovým orgánem toxicity bosutinibu byl gastrointestinální systém. Mezi klinické znaky toxicity patřily změny stolice a tyto znaky byly spojeny se sníženou spotřebou potravin a úbytkem tělesné hmotnosti, které příležitostně vedly k úmrtí nebo volitelnému utracení.

Histopatologicky byly pozorovány lumenální dilatace, hyperplazie pohárkových buněk, krvácení, eroze a otok intestinalního traktu, sinusoidní erytrocytóza a krvácení v lymfatických uzlinách mezenteria. U potkanů byla identifikována játra jako cílový orgán. Toxicity byly charakterizovány zvýšenou hmotností jater v korelaci s hepatocelulární hypertrofií, která se objevila při absenci zvýšených jaterních enzymů nebo mikroskopickými známkami hepatocelulární cytotoxicity, význam pro člověka není znám. Porovnání expozic naznačuje, že expozice, která nevyvolala nežádoucí příhody ve studiích 6měsíční toxicity u potkanů a 9měsíční toxicity u psů, byla podobná expozici u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg nebo 500 mg (na základě nevázané AUC u příslušných druhů).

#### Genotoxicita

Studie genotoxicity na bakteriálních systémech *in vitro* a na savčích modelech *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktivací a bez ní nepřinesly žádný důkaz mutagenního potenciálu bosutinibu.

#### Reprodukční toxicita a vývojová toxicita

Ve studii fertility u potkanů byla fertilita mírně nižší u samců. U samic byla pozorována vyšší embryonální resorpce a nižší v případě implantací a životaschopných embryí. Dávka, při které nebyly u samců (30 mg/kg/den) a samic (3 mg/kg/den) pozorovány žádné negativní účinky na schopnost reprodukce, měla za následek expozice odpovídající u samců 0,6násobku a u samic 0,3násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a u samců 0,5násobku a u samic 0,2násobku expozice vyplývající u člověka z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané AUC u příslušných druhů). Nelze vyloučit vliv na fertilitu samic (viz bod 4.6).

Expozice plodu vlivu radioaktivity spojené s bosutinibem během těhotenství byla prokázána ve studii průniku placentou u březích potkanů Sprague-Dawley. Ve studii pre- a postnatálního vývoje potkanů byl zjištěn snížený počet narozených mláďat při  $\geq 30$  mg/kg/den; při 70 mg/kg/den došlo ke zvýšení incidence celkové ztráty vrhu a zpomalení růstu potomků po narození. Dávka, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na vývoj (10 mg/kg/den), odpovídala 1,3násobku a 1,0násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 500 mg v uvedeném pořadí (na základě nevázané AUC u příslušných druhů). Ve studii vývojové toxicity u králíků byly při dávkách toxických pro matku pozorovány anomálie plodu (srostlé části hrudní kosti a 2 plody měly různé viscerální postižení) a mírné snížení tělesné hmotnosti plodu. Expozice při nejvyšší dávce testované u králíků (10 mg/kg/den), která neměla žádné nežádoucí účinky na plod, odpovídala 0,9násobku a 0,7násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 500 mg v uvedeném pořadí (na základě nevázané AUC u příslušných druhů).

Po jednom perorálním (10 mg/kg) podání [ $^{14}\text{C}$ ] radioaktivně značeného bosutinibu kojícím samicím potkanů Sprague-Dawley byla radioaktivita vylučována do mléka již po půlhodině po podání dávky. Koncentrace radioaktivity v mléce byla až 8násobně vyšší než v plazmě. To umožnilo, že se měřitelné koncentrace radioaktivity objevily v plazmě kojených mláďat.

#### Kancerogenita

V 2leté studii kancerogenity u potkanů a v 6měsíční studii kancerogenity u myší rasH2 nebyl bosutinib kancerogenní.

#### Fototoxicita

Bosutinib prokázal absorpci světla v rozsahu UV-B a UV-A a je distribuován do kůže a uveálního traktu pigmentovaných potkanů. Nicméně neprokával potenciál fototoxicity kůže či očí u pigmentovaných potkanů vystavených účinkům bosutinibu při UV radiaci při expozicích až 3násobku a 2násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 500 mg v uvedeném pořadí (na základě nevázané  $C_{\text{max}}$  u příslušných druhů).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)  
Poloxamer 188  
Povidon (E 1201)  
Magnesium-stearát (E 470b)

#### Potahová vrstva tablety

##### *Bosulif 100 mg potahované tablety*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek (E 553b)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

##### *Bosulif 400 mg potahované tablety*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek (E 553b)



Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

*Bosulif 500 mg potahované tablety*  
Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek (E 553b)  
Červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý neprůhledný třívrstvý PVC/ Polychlorotrifluoroethylen /PVC blistr se zatavenou folií obsahuje buď 14, nebo 15 tablet.

### Bosulif 100 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 28, 30 tablet nebo 112 tablet.

### Bosulif 400 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 tablet.

### Bosulif 500 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Bosulif 100 mg potahované tablety

EU/1/13/818/001  
EU/1/13/818/002  
EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg potahované tablety

EU/1/13/818/006  
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg potahované tablety

EU/1/13/818/003  
EU/1/13/818/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. března 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 11. února 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bosulif 100 mg potahované tablety  
bosutinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 100 mg (jako bosutinibum monohydricum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet.  
30 potahovaných tablet.  
112 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/818/001 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/13/818/002 (30 potahovaných tablet)  
EU/1/13/818/005 (112 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bosulif 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bosulif 100 mg potahované tablety  
bosutinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bosulif 400 mg potahované tablety  
bosutinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 400 mg (jako bosutinibum monohydricum).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet.  
30 potahovaných tablet.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/818/006 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/13/818/007 (30 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bosulif 400 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bosulif 400 mg potahované tablety  
bosutinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bosulif 500 mg potahované tablety  
bosutinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 500 mg (jako bosutinibum monohydricum).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet.  
30 potahovaných tablet.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/818/003 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/13/818/004 (30 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bosulif 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bosulif 500 mg potahované tablety  
bosutinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## Příbalová informace: informace pro pacienta

**Bosulif 100 mg potahované tablety**  
**Bosulif 400 mg potahované tablety**  
**Bosulif 500 mg potahované tablety**  
bosutinibum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bosulif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bosulif užívat
3. Jak se přípravek Bosulif užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bosulif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Bosulif a k čemu se používá

Přípravek Bosulif obsahuje léčivou látku bosutinib. Používá se k léčbě dospělých pacientů, kteří mají typ leukemie nazývaný Ph-pozitivní chronická myeloidní leukemie (CML) (tj. s nálezem tzv. Philadelphia chromozomu) a jsou nově diagnostikováni, nebo u kterých předcházející léčba CML buď nebyla účinná, nebo vhodná. Ph-pozitivní CML je zhoubné onemocnění krve, které způsobuje, že tělo produkuje příliš mnoho specifického typu bílých krvinek nazývaných granulocyty.

Pokud máte jakékoliv dotazy ohledně toho, jak přípravek Bosulif účinkuje nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bosulif užívat

##### Neužívejte přípravek Bosulif

- jestliže jste alergický(á) na bosutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže Vám lékař řekl, že máte poškozená játra a nefungují normálně

##### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Bosulif se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- **Pokud máte nebo jste dříve měl(a) problémy s játry.** Sdělte svému lékaři, pokud jste dříve měl(a) problémy s játry včetně hepatitidy (infekce nebo zánět jater) jakéhokoliv typu nebo jste měl(a) jakékoliv z následujících známek a příznaků jaterních problémů: svědění, žluté zbarvení očního bělma nebo kůže, tmavou moč a bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní oblasti břicha. Lékař Vám má provést krevní testy kvůli kontrole funkce jater před zahájením během prvních 3 měsíců léčby přípravkem Bosulif a pokud je klinicky vhodné.

- **Pokud máte průjem a zvracíte.** Sdělte svému lékaři, pokud u Vás dojde k rozvoji následujících známek a příznaků: zvýšení počtu stolic za den než normálně, zvýšení počtu zvracení, krev ve zvracích, krev ve stolici nebo v moči, nebo máte černou dehtovitou stolicí. Zeptejte se svého lékaře, zda užívání léků proti zvracení může vést k většímu riziku nepravidelného srdečního rytmu (arytmie). Zejména byste se měl(a) zeptat lékaře, pokud chcete užívat léky obsahující domperidon k léčbě pocitu na zvracení a/nebo zvracení. Léčba pocitu na zvracení nebo zvracení takovými léky společně s přípravkem Bosulif může vést k většímu riziku nebezpečí srdeční arytmie.
- **Pokud trpíte problémy s krvácením.** Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvinou kterékoliv z následujících známek a příznaků, jako je abnormální krvácení nebo tvorba modřin bez předchozího úrazu.
- **Pokud máte infekci.** Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvinou kterékoliv z následujících známek nebo příznaků, jako je horečka, problémy s močí, jako je pálení při močení, objeví se kašel nebo bolest v krku.
- **Pokud máte problémy se zadržováním tekutin.** Sdělte svému lékaři, pokud u Vás dojde během léčby přípravkem Bosulif k rozvoji kterýchkoliv z následujících známek a příznaků zadržování tekutin, jako jsou otoky kotníků, chodidel nebo nohou, obtížné dýchání, bolest na hrudi nebo kašel (mohou to být příznaky zadržování tekutiny v plicích nebo hrudníku).
- **Pokud máte problémy se srdcem.** Sdělte svému lékaři, pokud máte srdeční poruchu, jako je arytmie nebo abnormální záznam EKG nazývaný “prodloužení QT intervalu”. Toto je důležité vždy, ale zejména, pokud se u Vás vyskytne častý nebo dlouhodobý průjem, jak je popsáno výše. Informujte svého lékaře okamžitě, pokud omdlíte (ztratíte vědomí) nebo máte nepravidelný srdeční rytmus během užívání přípravku Bosulif, protože toto mohou být známky vážného srdečního onemocnění.
- **Pokud jste měl(a) nebo máte problémy s ledvinami.** Sdělte svému lékaři, pokud močíte častěji a větší množství světle zbarvené moči nebo močíte méně často menší množství tmavě zbarvené moči. Také sdělte svému lékaři, pokud hubnete nebo Vám otékají chodidla, nohy, kotníky, ruce nebo obličej.
- **Pokud jste někdy měl(a) infekční hepatitidu B (žloutenka typu B) nebo toto onemocnění máte v současné době.** Přípravek Bosulif může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) problémy se slinivkou břišní.** Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvine bolest nebo nepříjemný pocit v oblasti břicha.
- **Pokud máte kterýkoli z následujících příznaků: závažné kožní vyrážky.** Sdělte svému lékaři, pokud u Vás dojde k rozvoji kterýchkoli z následujících známek a příznaků: šířící se bolestivá vyrážka červené nebo nachové barvy a puchýře a/nebo léze na sliznici (např. v ústech a na rtech).
- **Pokud máte kterýkoli z následujících příznaků: bolest v bedrech, krev v moči nebo menší objem moči.** Pokud má Vaše onemocnění velmi závažný průběh, tělo nemusí být schopné vyloučit veškeré odpadní látky z odumírajících nádorových buněk. Jde o tzv. syndrom nádorového rozpadu, který může do 48 hodin od podání první dávky přípravku Bosulif vést k selhání ledvin a k problémům se srdcem. Váš lékař o tomto riziku ví a zajistí, abyste byl(a) dostatečně hydratován(a), a také Vám poskytne další přípravky, které pomohou vzniku tohoto syndromu zabránit.

## **Ochrana před sluncem a UV zářením**

Během užívání přípravku Bosulif můžete být citlivější na sluneční paprsky nebo UV záření. Je důležité, abyste si zakrýval(a) oblasti kůže vystavené slunečnímu záření a používal(a) opalovací krém s vysokým ochranným faktorem (SPF).

## **Děti a dospívající**

Přípravek Bosulif není doporučen osobám do 18 let. Tento lék nebyl u dětí a dospívajících studován.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Bosulif**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, to se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, vitamínů a rostlinných přípravků. Některé léky mohou ovlivňovat koncentrace přípravku Bosulif ve Vašem těle. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které obsahují léčivé látky uvedené níže:

### **Následující léčivé látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Bosulif:**

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a flukonazol, používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí.
- klarithromycin, telithromycin, erythromycin a ciprofloxacin používané k léčbě bakteriálních infekcí.
- nefazodon, používaný k léčbě deprese.
- mibefradil, diltiazem a verapamil, používané ke snížení krevního tlaku u lidí s vysokým krevním tlakem.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir a darunavir, používané k léčbě HIV infekcí/AIDS.
- boceprevir a telaprevir, používané k léčbě žloutenky typu C.
- aprepitant, používaný k prevenci a kontrole pocitu na zvracení (nevolnosti) a zvracení.
- imatinib, používaný k léčbě leukemie.
- krizotinib používaný k léčbě určitého typu rakoviny plic zvaného nemalobuněčný karcinom plic.

### **Následující léčivé látky mohou snížit účinnost přípravku Bosulif:**

- rifampicin používaný k léčbě tuberkulózy.
- fenytoin a karbamazepin používané k léčbě epilepsie.
- bosentan, používaný ke snížení vysokého krevního tlaku v plicích (plicní arteriální hypertenze).
- nafcillin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí.
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek dostupný bez lékařského předpisu), používaný k léčbě deprese.
- efavirenz a etravirin, používaný k léčbě infekcí HIV/AIDS.
- modafinil používaný k léčbě určitých typů poruch spánku.

Těmto lékům je třeba se vyhnout během užívání přípravku Bosulif. Jestliže je užíváte, sdělte to svému lékaři. Lékař může změnit dávku těchto léků, změnit dávku přípravku Bosulif nebo Vás převést na jiný lék.

### **Následující léčivé látky mohou mít vliv na srdeční rytmus:**

- amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalol, používané k léčbě poruchy srdečního rytmu.
- chlorochin, halofantrin, používané k léčbě malárie.
- klarithromycin a moxifloxacin, antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- haloperidol, používaný k léčbě psychotických chorob, jako je schizofrenie.
- domperidon, používaný k léčbě pocitu na zvracení a zvracení nebo ke stimulaci tvorby mateřského mléka.
- methadon, používaný k léčbě bolesti.

Tyto léky se mají užívat s opatrností během léčby přípravkem Bosulif. Jestliže je užíváte, sdělte to svému lékaři.

Léky uvedené v této informaci nemusí být jediné, které se mohou s přípravkem Bosulif vzájemně ovlivňovat.

### **Přípravek Bosulif s jídlem a pitím**

Přípravek Bosulif neužívejte s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou, protože to může zvýšit možnost nežádoucích účinků.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Přípravek Bosulif se nemá užívat během těhotenství, pokud to není nezbytné, protože by mohl poškodit nenarozené dítě. Zeptejte se svého lékaře předtím, než začnete užívat přípravek Bosulif, pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět.

Ženy užívající přípravek Bosulif by se měly poradit na užívání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 1 měsíce po poslední dávce. Zvracení nebo průjem mohou snížit účinnost perorální antikoncepce (užívaná ústy).

Vzhledem k riziku, že přípravek Bosulif může způsobit snížení plodnosti, můžete před zahájením léčby zvážit uschování spermatu.

Jestliže kojíte, sdělte to svému lékaři. Během léčby přípravkem Bosulif nekojte, protože by to mohlo poškodit Vaše dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže se u Vás objeví závratě, rozmazané vidění nebo pocit neobvyklé únavy, vyhněte se řízení nebo obsluze strojů, dokud tyto nežádoucí účinky neodezní.

### **Přípravek Bosulif obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě o síle 100 mg, 400 mg nebo 500 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Bosulif užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Bosulif Vám smí předepsat pouze lékař se zkušenostmi s léky k léčbě leukemie.

### **Dávkování a způsob podání**

Doporučená dávka je 400 mg jednou denně u pacientů s nově diagnostikovanou CML. Doporučená dávka je 500 mg jednou denně u pacientů, u kterých předcházející léčba CML buď nebyla účinná, nebo není vhodná. V případě, že máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce ledvin, sníží Váš lékař dávku o 100 mg denně (u středně těžké poruchy funkce ledvin) nebo o dalších 100 mg (u těžké poruchy funkce ledvin). Lékař může upravit dávku s využitím 100mg tablet v závislosti na Vašem zdravotním stavu, na Vaší odpovědi na léčbu a/nebo na jakémkoliv nežádoucím účinku, který se u Vás může objevit. Tablety užívejte jednou denně s jídlem. Polykejte je celé, zapíjejte vodou.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Bosulif, než jste měl(a)**

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tablet přípravku Bosulif nebo vyšší dávku, než potřebujete, informujte o tom ihned svého lékaře. Je-li to možné, ukažte lékaři balení nebo tuto příbalovnou informaci. Budete možná potřebovat lékařskou péči.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Bosulif**

Pokud jste vynechal(a) dávku a neuběhlo více než 12 hodin, vezměte si svou doporučenou dávku. Pokud jste vynechal(a) dávku a mezitím uběhlo více než 12 hodin, vezměte si příští dávku podle Vašeho pravidelného času následující den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Bosulif**

Nepřestávejte užívat přípravek Bosulif, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud nejste schopen(na) užívat přípravek tak, jak Vám lékař předepsal, nebo máte pocit, že ho již nepotřebujete, obraťte se ihned na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud zaznamenáte tyto závažné nežádoucí účinky (viz také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bosulif užívat“):

**Onemocnění krve.** Sdělte svému lékaři ihned, jestliže máte některý z následujících příznaků: krvácení, horečku nebo snadnou tvorbu modřin (mohl(a) byste mít poruchu krve nebo lymfatického systému).

**Onemocnění jater.** Sdělte svému lékaři ihned, pokud máte kterýkoliv z následujících příznaků: svědění, zažloutlé oči nebo kůže, tmavou moč a bolest nebo nepříjemné pocity v pravé horní oblasti břicha nebo horečku.

**Onemocnění žaludku/střev.** Sdělte svému lékaři, pokud se objeví bolest břicha, pálení žáhy, průjem, zácpa, pocit na zvracení a zvracení.

**Problémy se srdcem.** Sdělte svému lékaři, pokud máte problémy se srdcem, jako je abnormální záznam na EKG, tzn. „prodloužení QT intervalu“. Pokud omdlíte (ztratíte vědomí) nebo máte nepravidelný srdeční rytmus během užívání přípravku Bosulif.

**Reaktivace hepatitidy B.** Recidiva (reaktivace) hepatitidy B, pokud jste v minulosti měl(a) toto onemocnění (infekce jater).

**Závažná kožní vyrážka.** Sdělte svému lékaři ihned, pokud máte kterýkoli z následujících příznaků: šířící se bolestivá vyrážka červené nebo nachové barvy a puchýře a/nebo léze na sliznici (např. v ústech a na rtech).

Nežádoucí účinky přípravku Bosulif mohou zahrnovat:

#### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):**

- snížení počtu: krevních destiček, červených krvinek a/nebo neutrofilů (typ bílých krvinek).
- průjem, zvracení, bolest břicha, pocit na zvracení.
- horečka, otoky rukou, nohou nebo obličeje, únava, slabost.

- infekce dýchacích cest.
- zánět nosohltanu.
- změny v krevních testech k vyšetření, zda přípravek Bosulif má vliv na Vaše játra a/nebo slinivku břišní, ledviny.
- snížená chuť k jídlu.
- bolest kloubů, bolest zad.
- bolest hlavy.
- kožní vyrážka, která může být svědicí a/nebo celková.
- kašel.
- dušnost.
- pocit nestability (závrat').
- tekutina na plicích (plicní výpotek).
- svědění.

#### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):**

- nízký počet bílých krvinek (leukopenie).
- podrážděný žaludek (zánět žaludku), krvácení ze žaludku nebo střev.
- bolest na hrudi, bolest.
- toxické poškození jater, abnormální funkce jater, včetně poruchy jater.
- plicní infekce (pneumonie), chřipka, zánět průdušek.
- porucha srdečního rytmu, která zvyšuje pravděpodobnost vzniku mdlob, závratí a bušení srdce.
- zvýšení krevního tlaku.
- vysoká hladina draslíku v krvi, nízká hladina fosforu v krvi, nadměrná ztráta tělesných tekutin (dehydratace).
- bolest svalů.
- změny chuti (dysgeuzie).
- akutní selhání ledvin, selhání ledvin, porucha funkce ledvin.
- tekutina okolo srdce (výpotek v osrdečníku).
- zvonění v uších (ušní šelest).
- kopřivka, akné.
- fotosensitivní reakce (citlivost na UV paprsky ze slunce a jiných zdrojů světla).
- alergická reakce.
- abnormálně vysoký tlak krve v plicních tepnách (plicní hypertenze).
- akutní zánět slinivky břišní (akutní pankreatitida).
- selhání dýchání.

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):**

- horečka spojená s nízkým počtem bílých krvinek (febrilní neutropenie).
- poškození jater.
- život ohrožující alergická reakce (anafylaktický šok).
- abnormální hromadění tekutiny v plicích (akutní otok plic).
- kožní erupce.
- zánět osrdečníku – obalu, v němž je uloženo srdce (perikarditida).
- výrazné snížení počtu granulocytů (typ bílých krvinek).
- závažné kožní projevy (erythema multiforme).
- pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, epileptické záchvaty, zakalená moč a únava spojená s neobvyklými výsledky laboratorních testů (vysoké hladiny draslíku, kyseliny močové a fosforu a nízké hladiny vápníku v krvi), které mohou vést ke změnám funkce ledvin a akutnímu selhání ledvin (syndrom nádorového rozpadu).

#### **Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):**

- závažné kožní projevy z důvodu alergické reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza), exfoliativní (šupinatá, olupující se) vyrážka.

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Bosulif uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na fólii blistru a krabičce za „EXP“ nebo „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obal je poškozený nebo vykazuje známky porušení.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Bosulif obsahuje

- Léčivou látkou je bosutinibum. Bosulif potahované tablety se dodává v různých silách.  
Bosulif 100 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 100 mg (jako bosutinibum monohydricum).  
Bosulif 400 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 400 mg (jako bosutinibum monohydricum).  
Bosulif 500 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 500 mg (jako bosutinibum monohydricum).
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza (E460), sodná sůl kroskarmelosy (E468), poloxamer 188, povidon (E1201) a magnesium-stearát (E470b). Potahová vrstva tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek (E553b) a žlutý oxid železitý (E172, pro Bosulif 100 mg a 400 mg) nebo červený oxid železitý (E172, pro Bosulif 400 mg a 500 mg).

### Jak přípravek Bosulif vypadá a co obsahuje toto balení

Bosulif 100 mg potahované tablety jsou žluté oválné bikonvexní s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “100” na druhé straně.

Bosulif 100 mg je dostupný v blistrech obsahujících buď 14, nebo 15 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 potahovaných tablet nebo 112 potahovaných tablet.

Bosulif 400 mg potahované tablety jsou oranžové oválné bikonvexní s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “400” na druhé straně.

Bosulif 400 mg je dostupný v blistrech obsahujících buď 14, nebo 15 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Bosulif 500 mg potahované tablety jsou červené oválné bikonvexní s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “500” na druhé straně.

Přípravek Bosulif 500 mg je dostupný v blistrech obsahujících buď 14 nebo 15 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Lietuva**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.