

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety
Bosulif 400 mg filmom obalené tablety
Bosulif 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg bosutinibu (ako monohydrát).

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg bosutinibu (ako monohydrát).

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg bosutinibu (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety

Žltá oválna (šírka: 5,6 mm; dĺžka: 10,7 mm) bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrytým nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety

Oranžová oválna (šírka: 8,8 mm; dĺžka: 16,9 mm) bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrytým nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „400“ na druhej strane.

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety

Červená oválna (šírka: 9,5 mm; dĺžka: 18,3 mm) bikonvexná filmom obalená tableta s vyrytým nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „500“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bosulif je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s:

- novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívitou Philadelphia chromozómu (Ph⁺ CML) v chronickej fáze (CP).
- Ph⁺ CML v CP, akcelerovanej fáze (AP) a blastickej fáze (BP), ktorí boli predtým liečení jedným alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy [TKI] a u ktorých imatinib, nilotinib alebo dasatinib nie sú považované za vhodné terapeutické možnosti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu by mal začínať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe pacientov s CML.

Dávkovanie

Novodiagnostikovaná Ph+ CML v CP

Odporúčaná dávka je 400 mg bosutinibu jedenkrát denne.

Ph+ CML v CP, AP alebo BP s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe

Odporúčaná dávka je 500 mg bosutinibu jedenkrát denne.

V klinických skúšaníach pri oboch indikáciách liečba bosutinibom pokračovala až do progresie ochorenia alebo intolerancie na liečbu.

Úprava dávky

V klinickom skúšaní fázy 1/2 u pacientov s CML, ktorí boli rezistentní na predchádzajúcu liečbu alebo ju netolerovali, bolo umožnené zvýšiť dávku z 500 mg na 600 mg jedenkrát denne s jedlom u pacientov, u ktorých sa nedosiahla kompletná hematologická odpoveď (complete haematological response, CHR) do 8. týždňa alebo kompletná cytogenetická odpoveď (complete cytogenetic response, CCyR) do 12. týždňa a ktorí nemali nežiaduce účinky 3. alebo vyššieho stupňa, ktoré by mohli súvisieť so skúšaným liekom. V klinickom skúšaní fázy 3 u pacientov s novodiagnostikovanou CP CML liečených dávkou 400 mg bosutinibu bolo umožnené postupne zvyšovať dávku o 100 mg až na maximum, t. j. 600 mg jedenkrát denne s jedlom, ak u pacientov nebolo preukázaných $\leq 10\%$ transkriptov BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson) v 3. mesiaci a v čase zvýšenia dávky nemali nežiaducu reakciu 3. alebo 4. stupňa a všetky nehematologické toxicity 2. stupňa sa upravili aspoň na 1. stupeň. V klinickom skúšaní fázy 4 u pacientov s Ph+ CML predtým liečených 1 alebo viacerými TKI bolo povolené zvýšiť dávku z 500 mg na 600 mg jedenkrát denne s jedlom u tých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo mali prejavy progresie ochorenia, ak neboli prítomné žiadne nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa alebo pretrvávajúce nežiaduce udalosti 2. stupňa.

V klinickom skúšaní fázy 1/2 u pacientov s CML, ktorí boli rezistentní na predchádzajúcu liečbu alebo ju netolerovali a ktorí začali liečbu dávkou ≤ 500 mg, sa u 93 pacientov (93/558; 16,7 %) dávka zvýšila na 600 mg denne.

V klinickom skúšaní fázy 3 u pacientov s novodiagnostikovanou CP CML, ktorí začali liečbu bosutinibom dávkou 400 mg, sa u 58 pacientov (21,6 %) dávka zvýšila na 500 mg denne. Navyše u 10,4 % pacientov zo skupiny liečenej bosutinibom sa dávka ďalej zvyšovala až na 600 mg denne.

V klinickom skúšaní fázy 4 u pacientov s Ph+ CML predtým liečených 1 alebo viacerými TKI, ktorí sa začali liečiť 500 mg bosutinibu denne, sa 1 pacientovi (0,6 %) zvýšila dávka až na 600 mg denne.

Dávky vyššie než 600 mg/deň neboli predmetom skúmania, a preto sa nemajú podávať.

Úprava dávkovania z dôvodu nežiaducich účinkov

Nehematologické nežiaduce účinky

Ak sa objaví klinicky významná stredne závažná alebo závažná nehematologická toxicita, liečba bosutinibom sa má prerušiť. V liečbe možno pokračovať až po vymiznutí toxicity, a to dávkou zníženou o 100 mg, ktorá sa užíva jedenkrát denne. Ak je to z klinického hľadiska vhodné, treba zvážiť opätovné zvýšenie dávky na dávku, ktorá sa užívala jedenkrát denne ešte pred znížením (pozri časť 4.4). U pacientov sa použilo aj dávkovanie nižšie než 300 mg/deň, ale jeho účinnosť sa nestanovila.

Zvýšené pečeňové transaminázy: Ak dôjde k vzostupu pečeňových transamináz na viac ako 5-násobok horného limitu normy príslušného laboratória (ULN, upper limit of normal), je potrebné liečbu bosutinibom prerušiť, až pokiaľ nedôjde k poklesu na $\leq 2,5$ -násobok ULN, potom je v nej možné opätovne pokračovať v dávke 400 mg jedenkrát denne. Ak úprava hladín trvá dlhšie než 4 týždne, treba zvážiť ukončenie liečby bosutinibom. Ak dôjde k vzostupu transamináz na ≥ 3 -násobok ULN

so súčasným vzostupom bilirubínu na > 2-násobok ULN s alkalickou fosfatázou < 2-násobok ULN, má sa liečba bosutinibom ukončiť (pozri časť 4.4).

Hnačka: Pri hnačke stupňa 3 – 4 podľa NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) sa má liečba bosutinibom prerušiť a možno v nej pokračovať v dávke 400 mg jedenkrát denne po úprave stavu na stupeň ≤ 1 (pozri časť 4.4).

Hematologické nežiaduce účinky

Redukovanie dávky sa odporúča pri závažnej alebo perzistujúcej neutropénii a trombocytopénii ako je uvedené v tabuľke 1:

Tabuľka 1 – Úprava dávkovania z dôvodu neutropénie a trombocytopénie

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo trombocyty < 50 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu bosutinibom, kým sa nedosiahne ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Ak dôjde k úprave krvného obrazu do dvoch týždňov, pokračujte v liečbe bosutinibom v rovnakej dávke. Ak zostávajú hodnoty krvného obrazu nízke > 2 týždne, v liečbe pokračujte až po jeho úprave a dávku znížte o 100 mg. Ak sa cytopénia opäť vyskytne, v liečbe pokračujte až po jej úprave a dávku znížte o ďalších 100 mg. Použilo sa už aj dávkovanie nižšie než 300 mg/deň, ale jeho účinnosť sa nestanovila.
--	---

^a ANC (absolute neutrophil count) = absolútny počet neutrofilov

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebné žiadne špecifické odporúčanie pre dávkovanie. Keďže existuje málo informácií, u starších pacientov je potrebné postupovať opatrne.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so sérovým kreatinínom > 1,5-násobok ULN boli z CML-skúšaní vylúčení. U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa počas klinických skúšaní pozorovalo zvýšenie expozície (plocha pod krivkou, area under the curve, AUC).

Novodiagnostikovaná CP Ph+ CML

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [Cl_{Cr}] 30 až 50 ml/min vypočítaný podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca) je odporúčaná dávka bosutinibu 300 mg denne s jedlom (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{Cr} < 30 vypočítaný podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca) je odporúčaná dávka bosutinibu 200 mg denne s jedlom (pozri časti 4.4 a 5.2).

O zvýšení dávky na 400 mg raz denne s jedlom u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo na 300 mg raz denne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže uvažovať v prípade pacientov, ktorí nemajú závažné ani pretrvávajúce stredne závažné nežiaduce reakcie a ktorí nedosahujú adekvátnu hematologickú, cytogenetickú alebo molekulárnu odpoveď.

CP, AP alebo BP Ph+ CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{Cr} 30 až 50 ml/min vypočítaný podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca) je odporúčaná dávka bosutinibu 400 mg denne (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min. pri výpočte podľa Cockcroft-Gaultovho vzorca) je odporúčaná dávka bosutinibu 300 mg denne (pozri časti 4.4 a 5.2).

O zvýšení dávky na 500 mg raz denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo na 400 mg raz denne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže uvažovať v prípade pacientov, ktorí nemali závažné ani pretrvávajúce stredne závažné nežiaduce reakcie a ktorí nedosahujú adekvátnu hematologickú, cytogenetickú alebo molekulárnu odpoveď.

Poruchy srdca

V klinických skúšaní boli pacienti s neliečeným alebo významným kardiálnym ochorením (napr. nedávny infarkt myokardu, kongestívne zlyhávanie srdca alebo nestabilná angína) zo skúšania vylúčení. U pacientov s relevantnými kardiálnymi poruchami je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Nedávna alebo súčasná klinicky významná gastrointestinálna porucha

V klinických skúšaní boli pacienti s nedávnou alebo súčasnou klinicky významnou gastrointestinálnou poruchou (napr. výrazné vracanie a/alebo hnačka) zo skúšania vylúčení. U pacientov s nedávnou alebo súčasnou klinicky významnou gastrointestinálnou poruchou je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bosutinibu u detí a mladistvých do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Bosulif sa užíva perorálne jedenkrát denne spolu s jedlom (pozri časť 5.2). Ak sa dávka oneskorí o viac ako 12 hodín, pacient už nemá užiť dodatočnú dávku. Pacient má užiť obvyklú predpísanú dávku na nasledujúci deň.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Porucha funkcie pečene (pozri časti 5.1 a 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkčné abnormality pečene

Liečba bosutinibom je spojená so vzostupom sérových transamináz (alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST]).

Vzostup transamináz sa vyskytol zvyčajne vo včasnej fáze priebehu liečby (z tých pacientov, u ktorých bol zaznamenaný vzostup transamináz akéhokoľvek stupňa malo > 80 % prvú príhodu počas prvých 3 mesiacov). Pacienti užívajúci bosutinib by mali mať vyšetrené pečenevé funkčné testy pred liečbou a každý mesiac počas prvých 3 mesiacov terapie a v závislosti od klinického stavu.

Pacienti so vzostupom transamináz by mali byť manažovaní prechodným prerušením liečby bosutinibom (so zvážením redukcie dávky po úprave stavu na stupeň 1 alebo počiatkový stav) a/alebo ukončením liečby bosutinibom. Nárast transamináz, zvlášť spolu so súbežnými nárastmi bilirubínu môžu byť včasným príznakom liekom vyvolaného poškodenia pečene a o týchto pacientov sa treba primerane postarať (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hnačka a vracanie

Liečba bosutinibom je spojená s hnačkou a vracaním, preto majú pacienti s nedávnou alebo prebiehajúcou klinicky významnou gastrointestinálnou poruchou používať tento liek opatrne a len po starostlivom posúdení prínosu a rizika, pretože takíto pacienti boli vylúčení z klinických skúšaní. Pacienti s týmito ťažkosťami sa majú liečiť štandardným spôsobom, vrátane liekov

proti hnačke alebo antiemetikami a/alebo dopĺňaním tekutín. Okrem toho je hnačku a vracanie možné riešiť aj prechodným prerušením liečby bosutinibom, znížením dávky a/alebo ukončením liečby bosutinibom (pozri časti 4.2 a 4.8). Antiemetikum domperidón má potenciál predĺžovať QT interval (QTc) a indukovať arytmiu „torsade de pointes“; preto sa treba vyhýbať súbežnej liečbe s domperidónom. Má sa používať len vtedy, keď iné liečivá nie sú účinné. V týchto situáciách je nevyhnutné posúdenie prínosu a rizika a pacienti sa majú sledovať pre výskyt predĺženia QTc.

Myelosupresia

Liečba bosutinibom je spojená s myelosupresiou, definovanou ako anémia, neutropénia a trombocytopenia. Úplný krvný obraz je potrebné vyšetriť každý týždeň počas prvého mesiaca a potom každý mesiac alebo v závislosti od klinického stavu. Myelosupresia by mala/sa má riešiť prechodným prerušením liečby bosutinibom, znížením dávky a/alebo ukončením liečby bosutinibom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Retencia tekutín

Liečba bosutinibom môže byť spojená s retenciou tekutín vrátane perikardiálneho výpotku, pleurálneho výpotku, pľúcneho edému a/alebo periférneho edému. Pacienti by mali byť sledovaní a liečení štandardným spôsobom. Okrem toho je retenciu tekutín možné riešiť aj prechodným prerušením liečby bosutinibom, znížením dávky a/alebo definitívnym ukončením liečby bosutinibom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Sérová lipáza

Bolo pozorované zvýšenie hladiny sérovej lipázy. Odporúča sa opatrnosť u pacientov s výskytom pankreatitídy v anamnéze. V prípade, že zvýšenie hladiny lipázy je sprevádzané brušnými príznakmi, má sa liečba bosutinibom prerušiť a treba zvážiť vhodné diagnostické metódy na vylúčenie pankreatitídy (pozri časť 4.2).

Infekcie

Bosutinib môže zvyšovať náchylnosť pacientov k bakteriálnym, mykotickým, vírusovým alebo protozoálnym infekciám.

Proarytmogénny potenciál

Pri automatizovanom hodnotení bolo pozorované predĺženie QTc bez sprievodnej arytmie. Bosutinib je potrebné podávať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s údajom o predĺžení QTc v anamnéze alebo existujúcou predispozíciou preň, u pacientov s neliečeným alebo významným kardiálnym ochorením vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhania srdca, nestabilnej angíny alebo klinicky signifikantnej bradykardie, alebo u tých, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc (napr. antiarytmiká a ďalšie látky, ktoré môžu predlžovať QTc [pozri časť 4.5]). Prítomnosť hypokaliémie a hypomagneziémie môže ďalej tento efekt zosilňovať.

Vhodné je monitorovanie účinku na QTc a odporúča sa realizovať vstupný elektrokardiogram (EKG) pred začiatkom liečby bosutinibom a v závislosti od klinického stavu. Hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu je potrebné korigovať pred podávaním bosutinibu s nutnosťou pravidelného monitorovania počas liečby.

Porucha funkcie obličiek

Liečba bosutinibom môže spôsobovať klinicky závažný pokles funkcie obličiek u pacientov s CML. U pacientov liečených bosutinibom sa v klinických skúšaní pozoroval pokles odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) v danom čase. U pacientov s novodiagnostikovanou CP CML liečených dávkou 400 mg bol medián poklesu eGFR v porovnaní so vstupnou hodnotou 11,1 ml/min/1,73 m² v 1. roku a 14,1 ml/min/1,73 m² v 5. roku u liečených pacientov. Predtým neliečení pacienti s CML, ktorí boli liečení dávkou 500 mg, vykazovali medián poklesu eGFR 9,2 ml/min/1,73 m² v 1. roku, 12,0 ml/min/1,73 m² v 5. roku a 16,6 ml/min/1,73 m² v 10. roku u liečených pacientov. U predtým liečených pacientov v CP a s pokročilým štádiom CML, ktorí sa liečili dávkou 500 mg, bol medián poklesu eGFR 7,6 ml/min/1,73 m² v 1. roku, 12,3 ml/min/1,73 m² v 5. roku a 15,9 ml/min/1,73 m² v 10. roku u liečených pacientov. U pacientov s Ph⁺ CML predtým liečených 1 alebo viacerými TKI, ktorí sa liečili dávkou 500 mg, bol medián

poklesu eGFR oproti východiskovej hodnote 9,2 ml/min/1,73 m² v 1. roku a 14,5 ml/min/1,73 m² v 4. roku u liečených pacientov.

Je dôležité, aby sa funkcia obličiek vyšetrila pred začiatkom liečby a aby sa táto funkcia počas liečby bosutinibom dôkladne monitorovala, pričom osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s prítomným zhoršením funkcie obličiek alebo pacientom s rizikovými faktormi pre dysfunkciu obličiek, vrátane súbežného použitia liekov s potenciálom nefrotoxicity, ako sú napr. diuretiká, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE), blokátory receptorov pre angiotenzín a nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

V klinickom skúšaní s pacientami s poruchou funkcie obličiek boli expozície bosutinibu zvýšené u účastníkov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek. Zníženie dávky sa odporúča u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s hladinou sérového kreatinínu > 1,5-násobku ULN boli vyradení z CML skúšaní. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bola počas klinických skúšaní pozorovaná zvyšujúca sa expozícia (AUC) u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (pozri časti 4.2 a 5.2).

Klinické údaje sú veľmi obmedzené (n = 3) u pacientov s CML so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek užívajúcich zvýšenú dávku 600 mg bosutinibu.

Ázijská rasa

Podľa populačných farmakokinetických analýz mali Aziati nižší klírens vedúci k zvýšenej expozícii. Preto títo pacienti musia byť dôkladne sledovaní s ohľadom na možný výskyt nežiaducich reakcií, najmä v prípade zvýšenia dávky.

Závažné kožné reakcie

Bosutinib môže spôsobiť závažné kožné reakcie ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu. U pacientov, u ktorých sa počas liečby vyskytla závažná kožná reakcia, sa musí liečba bosutinibom natrvalo ukončiť.

Syndróm nádorového rozpadu

Z dôvodu možného výskytu syndrómu nádorového rozpadu (TLS) sa pred začatím liečby bosutinibom odporúča vykonať korekcia klinicky významnej dehydratácie a liečba vysokej hladiny kyseliny močovej (pozri časť 4.8).

Reaktivácia hepatitídy typu B

Reaktivácia hepatitídy B (HBV) u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali BCR-ABL TKI. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby bosutinibom. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na HBV (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu HBV. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu bosutinibom, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Fotosenzitivita

Je potrebné sa vyhnúť alebo minimalizovať expozíciu priamemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému žiareniu (UV) kvôli riziku fotosenzitivity spojenej s liečbou bosutinibom. Pacienti majú byť poučení, aby nosili ochranný odev a používali krém na opaľovanie s vysokým slnečným ochranným faktorom (SPF) ako preventívne opatrenia.

Inhibítory cytochrómu P-450 (CYP)3A

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu bosutinibu so silnými alebo stredne účinnými inhibítormi CYP3A, pretože dochádza k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie bosutinibu (pozri časť 4.5).

Ak je to možné, odporúča sa výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo minimálnym CYP3A inhibičným potenciálom.

Ak sa počas liečby bosutinibom musí podávať silný alebo stredne účinný inhibítor CYP3A, je potrebné uvažovať o prerušení liečby bosutinibom alebo znížení dávky bosutinibu.

CYP3A induktory

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu bosutinibu so silnými alebo stredne účinnými induktormi CYP3A, pretože dochádza k zníženiu plazmatickej koncentrácie bosutinibu (pozri časť 4.5).

Vplyv jedla

Je potrebné vyhýbať sa grapefruitovým výrobkom, vrátane grapefruitového džúsu a ďalším jedlám, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A (pozri časť 4.5).

Sodík v strave

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 100 mg, 400 mg alebo 500 mg tablete. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na bosutinib

CYP3A inhibítory

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu bosutinibu so silnými inhibítormi CYP3A (vrátane, ale nielen itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruitové produkty vrátane grapefruitového džúsu) alebo so stredne silnými inhibítormi CYP3A (vrátane, ale nielen flukonazol, ciprofloxacín, erytromycín, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib), pretože dochádza k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie bosutinibu.

Opatrnosť je potrebná, ak sa s bosutinibom súbežne užívajú slabé inhibítory CYP3A.

Ak je to možné, odporúča sa výber alternatívnych liekov so žiadnym alebo minimálnym inhibičným potenciálom na enzým CYP3A.

Ak sa počas liečby bosutinibom musí podávať silný alebo stredne účinný inhibítor CYP3A, je potrebné zvážiť prerušenie liečby bosutinibom alebo zníženie dávky bosutinibu.

V klinickom skúšaní 24 zdravých subjektov, ktorým bolo podaných 5 denných dávok 400 mg ketokonazolu (silného inhibítora CYP3A) so súbežným podaním jednej dávky bosutinibu 100 mg nalačno, zvýšil ketokonazol C_{max} bosutinibu 5,2-násobne a AUC bosutinibu v plazme 8,6-násobne oproti podaniu bosutinibu v monoterapii.

V klinickom skúšaní na 20 zdravých subjektoch, ktorým bola podaná jednorazová dávka 125 mg aprepitantu (stredne silného inhibítora CYP3A) so súbežným podaním jednej dávky 500 mg bosutinibu po jedle, zvýšil aprepitant C_{max} bosutinibu 1,5-násobne a AUC bosutinibu v plazme 2,0-násobne oproti podaniu bosutinibu v monoterapii.

CYP3A induktory

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu bosutinibu so silnými induktormi CYP3A (vrátane, ale nielen karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný) alebo stredne silnými induktormi

CYP3A (vrátane, ale nielen bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilín), pretože dochádza k zníženiu plazmatickej koncentrácie bosutinibu.

Na základe významného zníženia expozície bosutinibu, ku ktorému došlo pri súbežnom podávaní bosutinibu s rifampicínom je nepravdepodobné, že zvýšenie dávky bosutinibu pri súbežnom podávaní silných alebo stredne silných induktorov CYP3A bude dostatočne kompenzovať pokles expozície.

Opatrnosť je namieste, ak sa súbežne s bosutinibom užívajú slabé induktory CYP3A.

Po súbežnom podaní jednotlivej dávky bosutinibu so 6 dennými dávkami 600 mg rifampicínu u 24 zdravých subjektov v stave sýtosti sa expozícia bosutinibu (C_{\max} a AUC v plazme) znížila na 14 % a 6 % hodnôt v uvedenom poradí, dosiahnutých pri užití bosutinibu 500 mg v monoterapii.

Inhibítory protónovej pumpy (proton pump inhibitors, PPI)

Opatrnosť je potrebná, ak sa s bosutinibom súbežne užívajú PPI. Je potrebné zvážiť podávanie krátkodobo účinkujúcich antacid ako alternatívy PPI a čas podávania Bosulifu a antacid by mal byť rôzny (t.j. užitie Bosulifu ráno a antacid večer) vždy, keď je to možné. Bosutinib vykazuje od pH závislú rozpustnosť vo vode *in vitro*. Pri podaní jednotlivej perorálnej dávky bosutinibu (400 mg) súbežne s viacerými perorálnymi dávkami lansoprazolu (60 mg) v klinickom skúšaní s 24 zdravými subjektmi, ktorí boli nalačno, C_{\max} a AUC bosutinibu sa znížili na 54 % a 74 % hodnôt v uvedenom poradí, dosiahnutých pri užití samotného bosutinibu (400 mg).

Účinky bosutinibu na iné lieky

V klinickom skúšaní na 27 zdravých subjektoch, ktorým bola podaná jednorazová dávka 500 mg bosutinibu so súbežným podaním jednej dávky 150 mg dabigatranetexilát mezylátu (substrát P-glykoproteínu [P-gp]) po jedle, bosutinib nezvyšil C_{\max} ani AUC dabigatranu v plazme, v porovnaní s podaním dabigatranetexilát mezylátu v monoterapii. Výsledky klinického skúšania ukazujú, že bosutinib nevykazuje klinicky relevantné účinky inhibície P-gp.

Skúšanie *in vitro* ukazuje, že liekové interakcie, vznikajúce ako dôsledok indukčného vplyvu bosutinibu na metabolizmus liekov, ktoré sú substrátmi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú pri terapeutických dávkach nepravdepodobné.

Skúšania *in vitro* ukazujú, že klinické liekové interakcie, vznikajúce ako dôsledok inhibičného vplyvu bosutinibu na metabolizmus liekov, ktoré sú substrátmi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4/5 sú pri terapeutických dávkach nepravdepodobné.

Skúšania *in vitro* ukazujú, že bosutinib má nízky potenciál inhibovať proteín zodpovedný za rezistenciu pri karcinóme prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP; systémovo), polypeptid prenášajúci organické anióny (organic anion transportin polypeptide, OATP)1B1 a OATP1B3, prenášač organických aniónov (organic anion transporter, OAT)1 a OAT3 a prenášač organických kationov (organic cation transporter, OCT)2 v klinicky významných koncentráciách, ale môže mať potenciál inhibovať BCRP v gastrointestinálnom trakte a OCT1.

Antiarytmiká a ďalšie látky, ktoré môžu predlžovať QT interval

Bosutinib treba používať opatrne u pacientov, ktorí majú predĺžený QT interval, alebo sa u nich môže vyvinúť, vrátane tých pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká ako amiodarón, dizopyramid, prokaínamid, chinidín a sotalol alebo ďalšie lieky, ktoré môžu viesť k predĺženiu QT intervalu, ako sú chlorochín, halofantrín, klaritromycín, domperidón, haloperidol, metadón a moxifloxacín (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženám vo fertilnom veku je potrebné počas liečby bosutinibom odporučiť, aby užívali účinnú antikoncepciu a chránili sa pred otehotnením počas liečby bosutinibom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke. Okrem toho treba pacientky poučiť, že vracanie alebo hnačka môžu znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie obmedzením úplnej absorpcie lieku.

Gravidita

Existujú len obmedzené údaje týkajúce sa užívania bosutinibu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Užívanie bosutinibu sa počas tehotenstva, alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu, neodporúča. Ak žena užíva bosutinib počas tehotenstva, alebo počas užívania bosutinibu otehotnie, mala by byť oboznámená s možnými rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bosutinib a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdia s rádioizotopom [¹⁴C] značeným bosutinibom u potkanov preukázala prítomnosť rádioaktivity pochádzajúcej z bosutinibu v materskom mlieku (pozri časť 5.3). Nemožno vylúčiť potenciálne riziko pre dojčené dieťa. Dojčenie je potrebné počas liečby bosutinibom prerušiť.

Fertilita

Na základe neklinických zistení má bosutinib potenciál poškodzovať reprodukčnú funkciu a plodnosť u ľudí (pozri časť 5.3). Liečba bosutinibom môže znížiť fertilitu, preto sa odporúča mužom liečeným bosutinibom, aby sa poradili o možnosti uchovania spermií pred liečbou.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bosutinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí užívajú bosutinib a prejavili sa u nich závraty, únava, poruchy zraku alebo iné nežiaduce účinky s možným vplyvom na schopnosť bezpečne viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, sa majú vyhýbať týmto aktivitám tak dlho, pokým tieto nežiaduce účinky pretrvávajú.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkovo 1 372 pacientov s leukémiou dostalo minimálne jednu dávku bosutinibu v monoterapii. Medián trvania liečby bol 26,30 mesiaca (rozmedzie: 0,03 až 170,49 mesiaca). Títo pacienti boli buď novodiagnostikovaní, s CP CML alebo s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe CML v chronickej, akcelerovanej alebo blastickéj fáze alebo Ph+ akútnej lymfoblastovej leukémii (ALL). Z týchto pacientov je 268 (úvodná dávka 400 mg) a 248 (úvodná dávka 500 mg) z 2 klinických skúšaní fázy 3 u predtým neliečených pacientov s CML, 60 (úvodná dávka 400 mg) je z klinického skúšania fázy 2 u predtým neliečených pacientov s CML, 570 a 63 (fáza 2: úvodná dávka 500 mg) je z 2 klinických skúšaní fázy 1/2 u predtým liečených Ph+ leukémií a 163 (úvodná dávka 500 mg) je z klinického skúšania fázy 4 u predtým liečených pacientov s CML. Medián trvania liečby bol v uvedenom poradí: 55,1 mesiaca (rozmedzie: 0,2 až 60,05 mesiaca); 61,6 mesiaca (0,03 až 145,86 mesiaca); 15,3 mesiaca (rozmedzie: 0,3 až 21,8 mesiaca), 11,1 mesiaca (rozmedzie: 0,03 až 170,49 mesiaca); 30,2 mesiaca (rozmedzie: 0,2 až 85,6 mesiaca) a 37,80 mesiaca (rozmedzie: 0,16 až 50,0 mesiaca). Bezpečnostné analýzy zahŕňali údaje z ukončeného rozšíreného klinického skúšania.

Najmenej 1 nežiaduca lieková reakcia akéhokoľvek stupňa toxicity bola hlásená u 1 349 (98,3 %) pacientov. Najčastejšími nežiaducimi liekovými reakciami hlásenými u ≥ 20 % pacientov boli hnačka (80,4 %), nauzea (41,5 %), bolesť brucha (35,6 %), trombocytopenia (34,4 %), vracanie (33,7 %), vyrážka (32,8 %), zvýšenie ALT (28,0 %), anémia (27,2 %), pyrexia (23,4 %), zvýšenie AST (22,5 %), únava (32,0 %) a bolesť hlavy (20,3 %). Najmenej 1 nežiaduca lieková reakcia stupňa 3 alebo stupňa 4 bola hlásená u 943 (68,7 %) pacientov. Nežiaduce liekové reakcie stupňa 3 alebo stupňa 4 hlásené u ≥ 5 % pacientov boli trombocytopenia (19,7 %), zvýšenie ALT (14,6 %), neutropénia (10,6 %), hnačka (10,6 %), anémia (10,3 %), zvýšenie lipázy (10,1 %), zvýšenie AST (6,7 %) a vyrážka (5,0 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

U pacientov v klinických skúšaníach s bosutinibom boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie (tabuľka 2). Tabuľka predstavuje vyhodnotenie údajov o nežiaducich reakciách u 1 372 pacientov buď s novodiagnostikovanou CP CML alebo s CML v chronickej, akcelerovanej alebo blastickéj fáze

s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe, alebo Ph+ ALL, ktorí dostali minimálne 1 dávku bosutinibu v monoterapii. Tieto nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa triedy orgánového systému a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 – Nežiaduce reakcie hlásené pre bosutinib

Infekcie a nákazy	
veľmi časté	infekcia dýchacích ciest (vrátane infekcie dolných dýchacích ciest, vírusovej infekcie dýchacích ciest, infekcie horných dýchacích ciest, vírusovej infekcie horných dýchacích ciest), nazofaryngitída
časté	pneumónia (vrátane atypickej pneumónie, bakteriálnej pneumónie, mykotickej pneumónie, nekrotizujúcej pneumónie, streptokokovej pneumónie), chrípka (vrátane chrípky typu H1N1), bronchitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
menej časté	syndróm z rozpadu nádoru**
Poruchy krvi a lymfatického systému	
veľmi časté	trombocytopénia (vrátane zníženého počtu trombocytov), neutropénia (vrátane zníženého počtu neutrofilov), anémia (vrátane zníženej hladiny hemoglobínu, zníženého počtu červených krviniek)
časté	leukopénia (vrátane zníženého počtu leukocytov)
menej časté	febrilná neutropénia, granulocytopénia
Poruchy imunitného systému	
časté	lieková hypersenzitivita
menej časté	anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	znížená chuť do jedla
časté	dehydratácia, hyperkaliémia (vrátane zvýšenej hladiny draslíka v krvi), hypofosfatémia (vrátane zníženej hladiny fosforu v krvi)
Poruchy nervového systému	
veľmi časté	závrat, bolesť hlavy
časté	dysgeúzia
Poruchy ucha a labyrintu	
časté	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
časté	perikardiálny výpotok
menej časté	perikarditída
Poruchy ciev	
časté	hypertenzia (vrátane zvýšeného krvného tlaku, zvýšeného systolického krvného tlaku, esenciálnej hypertenzie, hypertenznej krízy)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
veľmi časté	pleurálny výpotok, dyspnoe, kašeľ
časté	pľúcna hypertenzia (vrátane pľúcnej arteriálnej hypertenzie, zvýšenia pľúcneho arteriálneho tlaku), respiračné zlyhávanie
menej časté	akútny pľúcny edém (vrátane pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha (vrátane brušného diskomfortu, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, citlivosti brucha, gastrointestinálnej bolesti)
časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane análneho krvácania, krvácania zo žalúdka, krvácania z čriev, krvácania z dolného gastrointestinálneho traktu, krvácania z konečníka, krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu), pankreatitída (vrátane akútnej pankreatitídy), gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	

časté	hepatotoxicita (vrátane hepatitídy, toxickej hepatitídy, poruchy pečene), funkcia pečene mimo normy (vrátane zvýšenia pečeňových enzýmov, výsledkov pečeňových testov mimo normy, zvýšených hodnôt pečeňových testov, zvýšených hladín transamináz)
menej časté	poškodenie pečene (vrátane poškodenia pečene vyvolaného liekom, hepatocelulárneho poškodenia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky, svrbivej vyrážky), pruritus
časté	fotosenzitívna reakcia (vrátane polymorfnej svetelnej erupcie), urtikária, akné
menej časté	multiformný erytém, exfoliatívna vyrážka, lieková erupcia
neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm **, toxická epidermálna nekrolýza **
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
veľmi časté	artralgia, bolesť chrbta
časté	myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, porucha funkcie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
veľmi časté	edém (vrátane edému očného viečka, edému tváre, generalizovaného edému, lokalizovaného edému, periférneho edému, periorbitálneho edému, periorbitálneho opuchu, periférneho opuchu, opuchu, opuchu očného viečka), pyrexia, únava (vrátane asténie, pocitu choroby)
časté	bolesť v hrudníku (vrátane hrudného diskomfortu), bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
veľmi časté	zvýšená hladina lipázy (vrátane hyperlipazémie), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (vrátane abnormálnej alanínaminotransferázy), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
časté	predĺžený QT interval na elektrokardiograme (vrátane syndrómu dlhého QT intervalu), zvýšená hladina amylázy (vrátane hyperamylazémie), zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi (vrátane hyperbilirubinémie, zvýšenej hladiny konjugovaného bilirubínu, zvýšenej hladiny nekonjugovaného bilirubínu v krvi)

** Nežiaduca reakcia na liek zistená po uvedení na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené popisy vychádzajú zo sledovania populácie pre stanovenie bezpečnosti, ktorú tvorilo 1 372 pacientov, ktorí užívali najmenej 1 dávku bosutinibu a mali buď novodiagnostikovanú CP CML, alebo rezistenciu alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe CP, AP alebo BP CML alebo Ph+ ALL.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Z 372 (27,1 %) pacientov, u ktorých bola ako nežiaduca reakcia hlásená anémia, prerušili liečbu bosutinibom pre anémiu 6 pacienti. Maximálna toxicita stupňa 1 sa vyskytla u 95 (25,5 %) pacientov, stupňa 2 u 135 (36,3 %) pacientov, stupňa 3 u 113 (30,4 %) pacientov a stupňa 4 u 29 (7,8 %) pacientov. U týchto pacientov bol medián času do prvej udalosti 29 dní (rozmedzie: 1 až 3 999 dní) a medián trvania jednej udalosti bol 22 dní (rozmedzie: 1 až 3 682 dní).

Z 209 (15,2 %) pacientov, u ktorých bola ako nežiaduca reakcia hlásená neutropénia, prerušilo liečbu bosutinibom pre neutropéniu 19 pacientov. Maximálna toxicita stupňa 1 sa vyskytla u 19 (9,1 %) pacientov, stupňa 2 u 45 (21,5 %) pacientov, stupňa 3 u 95 (45,5 %) pacientov a stupňa 4 u 50 (23,9 %) pacientov. U týchto pacientov bol medián času do prvej udalosti 56 dní (rozmedzie: 1 až 1 769 dní) a medián trvania jednej udalosti bol 15 dní (rozmedzie: 1 až 913 dní).

Zo 472 (34,4 %) pacientov, u ktorých bola ako nežiaduca reakcia hlásená trombocytopenia, prerušilo užívanie bosutinibu pre trombocytopeniu 42 pacientov. Maximálna toxicita stupňa 1 sa vyskytla u 114 (24,2 %) pacientov, stupňa 2 u 88 (18,6 %) pacientov, stupňa 3 u 172 (36,4 %) pacientov a stupňa 4 u 98 (20,8 %) pacientov. U týchto pacientov bol medián času do prvej udalosti 28 dní (rozmedzie: 1 až 1 688 dní) a medián trvania jednej udalosti bol 15 dní (rozmedzie: 1 až 3 921 dní).

Poruchy pečene a žlčových ciest

U pacientov, u ktorých bol ako nežiaduca reakcia hlásený vzostup buď ALT alebo AST (všetky stupne) sa pozoroval medián času do jeho nástupu 29 dní s rozmedzím 1 až 3 995 dní pre ALT a AST. Medián trvania udalosti bol pre ALT 17 dní (rozmedzie: 1 až 1 148 dní) a pre AST 15 dní (rozmedzie: 1 až 803 dní).

Dva prípady konzistentné s liekom indukovaným poškodením pečene (definovaným ako súbežné zvýšenia ALT alebo AST na ≥ 3 -násobok ULN s celkovým bilirubínom > 2 -násobok ULN a s alkalickou fosfatázou < 2 -násobok ULN) bez iných príčin sa vyskytli u 2 z 1 711 (0,1 %) pacientov liečených bosutinibom.

Reaktivácia hepatitídy typu B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Z 1 103 (80,4 %) pacientov, u ktorých sa vyskytla hnačka, 14 pacientov prerušilo liečbu bosutinibom pre túto udalosť. 756 (68,5 %) pacientov užívalo súbežne lieky na liečbu hnačky. Maximálna toxicita stupňa 1 sa vyskytla u 575 (52,1 %) pacientov, stupňa 2 u 383 (34,7 %) pacientov, stupňa 3 u 144 (13,1 %) pacientov; u 1 pacienta (0,1 %) sa vyskytla udalosť stupňa 4. U týchto pacientov s hnačkou bol medián času do vzniku prvej udalosti 2 dni (rozmedzie: 1 až 2 702 dní) a medián trvania hnačky akéhokoľvek stupňa bol 2 dni (rozmedzie: 1 až 4 247 dní).

Z 1 103 pacientov s hnačkou bolo 218 (19,8 %) pacientov riešených prerušením terapie a z nich 208 (95,4 %) znovu pokračovalo v liečbe bosutinibom. Z tých, ktorí pokračovali v liečbe, sa u 201 (96,6 %) už nevyskytla ďalšia udalosť resp. neprerušili liečbu bosutinibom pre ďalší výskyt hnačky.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U siedmich (0,5 %) pacientov sa vyskytlo predĺženie QTcF (viac ako 500 ms). U jedenástich (0,8 %) pacientov sa vyskytlo predĺženie QTcF o > 60 ms oproti východiskovej hodnote. Pacienti s neliečeným alebo významným kardiovaskulárnym ochorením, vrátane predĺženia QTc, zisteným pri vstupnom vyšetrení, neboli zaradení do klinických skúšaní (pozri časti 5.1 a 5.3).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním bosutinibom v klinických skúšaní boli obmedzené na jednotlivé izolované prípady. Pacienti, ktorí užili nadmernú dávku bosutinibu, sa majú pozorovať a je treba im poskytnúť adekvátnu podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy; ATC kód: L01EA04.

Mechanizmus účinku

Bosutinib patrí do farmakologickej skupiny liekov známych ako inhibítory kinázy. Bosutinib inhibuje abnormálnu BCR-ABL-kinázu, ktorá podporuje vznik CML. Modelové štúdie ukazujú, že bosutinib sa viaže na kinázovú doménu BCR-ABL. Bosutinib je tiež inhibítorom kináz rodiny Src, vrátane Src, Lyn a Hck. Bosutinib len minimálne inhibuje receptor pre doštičkový rastový faktor (platelet-derived growth factor, PDGF) a c-Kit.

V štúdiách *in vitro* bosutinib inhibuje proliferáciu a prežívanie vytvorených CMLbunkových línií, bunkových línií Ph⁺ ALL a od pacienta získaných primárnych primitívnych CML-buniek. Bosutinib inhiboval 16 z 18 foriem BCR-ABL rezistentných voči imatinibu exprimovaných v myšiacich myeloidných bunkových líniách. Liečba bosutinibom zmenšila veľkosť CML-nádorov rastúcich u holých myší a inhibovala rast myšiacich myeloidných nádorov s expresiou foriem BCR-ABL rezistentných voči imatinibu. Bosutinib tiež inhibuje receptorové tyrozínkinázy receptorov c-Fms, EphA a B, kinázy skupiny Trk, kinázy skupiny Axl, kinázy skupiny Tec, niektorých členov z rodiny ErbB, non-receptorovú tyrozínkinázu Csk, serín/treonínové kinázy rodiny Ste20 a 2 kalmodulín-dependentné proteínkinázy.

Farmakodynamické účinky

Účinok podávania bosutinibu 500 mg na korigovaný QTc sa hodnotil v randomizovanom, jednodávkovom, dvojito zaslepenom (vo vzťahu k Bosulifu), skríženom (crossover) moxifloxacinom kontrolovanom, s placebovým ramenom a otvorenom klinickom skúšaní u zdravých subjektov.

Údaje z tohto klinického skúšania ukazujú, že bosutinib nepredlžuje QTc u zdravých subjektov pri dennej dávke 500 mg užitej s jedlom a za podmienok, ktoré vedú k vzostupu plazmatických koncentrácií nad terapeutickú úroveň. Po podaní jednotlivej perorálnej dávky bosutinibu 500 mg (terapeutická dávka) a bosutinibu 500 mg s ketokonazolom 400 mg (na dosiahnutie supratherapeutických koncentrácií bosutinibu) zdravým subjektom bola horná hranica 1-stranného 95 % intervalu spoľahlivosti (confidence interval, CI) okolo priemernej zmeny QTc menej než 10 ms vo všetkých časových intervaloch po podaní dávky a neboli pozorované žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by naznačovali predĺženie QTc.

V klinickom skúšaní na subjektoch s poruchou funkcie pečene bol so zhoršujúcou sa funkciou pečene pozorovaný zvyšujúci sa výskyt predĺženia QTc intervalu na > 450 ms. V klinickom skúšaní fázy 1/2 u pacientov s predtým liečenými Ph⁺ leukémiami liečenými bosutinibom v dávke 500 mg, bolo pozorované predĺženie QTcF intervalu o > 60 ms oproti východiskovej hodnote u 9 (1,6 %) z 570 pacientov. V klinickom skúšaní fázy 3 u pacientov s novodiagnostikovanou CP CML liečených bosutinibom v dávke 400 mg neboli v skupine liečenej bosutinibom (n = 268) žiadni pacienti s predĺžením QTcF oproti východiskovej hodnote o > 60 ms. V klinickom skúšaní fázy 3 u pacientov s novodiagnostikovanou Ph⁺ CP CML liečených bosutinibom v dávke 500 mg sa u 2 (0,8%) z 248 pacientov, ktorí dostávali bosutinib, pozorovalo predĺženie QTcF o > 60 ms oproti vstupnej hodnote. V klinickom skúšaní fázy 4 u pacientov s Ph⁺ CML, ktorí sa predtým liečili 1 alebo viacerými TKI, liečených bosutinibom v dávke 500 mg (n = 163) nedošlo u žiadneho pacienta k predĺženiu QTcF o > 60 ms oproti východiskovej hodnote. Nemožno vylúčiť existenciu proarytmického potenciálu bosutinibu.

Klinická účinnosť

Klinické skúšanie u predtým neliečenej CML v CP

Klinické skúšanie s bosutinibom v dávke 400 mg

Na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti bosutinibu v monoterapii v dávke 400 mg jedenkrát denne v porovnaní s imatinibom v monoterapii v dávke 400 mg jedenkrát denne u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou Ph⁺ CP CML bolo realizované otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy 3 s dvoma liečebnými skupinami, zamerané na superioritu. V klinickom skúšaní bolo randomizovaných 536 pacientov (268 v každej liečebnej skupine) s Ph⁺ alebo Ph⁻ novodiagnostikovanou CP CML (ITT [intent to treat] populácia) vrátane 487 pacientov s Ph⁺ CML,

u ktorých boli prítomné transkripty b2a2 a/alebo b3a2 a mali vstupný počet BCR-ABL kópií > 0 (mITT [modified intent to treat] populácia).

Primárnym koncovým ukazovateľom hodnotenia účinnosti bol podiel pacientov, u ktorých došlo k veľkej molekulárnej odpovedi (major molecular response, MMR) v 12. mesiaci (48. týždni) v skupine liečenej bosutinibom v porovnaní so skupinou liečenou imatinibom v mITT-populácii. MMR bola definovaná medzinárodnou stupnicou ako pomer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % (zodpovedá ≥ 3 log zníženiu v porovnaní so štandardizovanými vstupnými hodnotami) s minimálne 3 000 transkriptami ABL vyhodnotenými centrálnym laboratóriom.

Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali kompletnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) do 12. mesiaca, trvanie CCyR, trvanie MMR, prežívanie bez udalosti (event-free survival, EFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS). CCyR do 12. mesiaca – bola definovaná ako absencia Ph+ metafáz pri analýze pruhovania chromozómov ≥ 20 metafáz získaných z aspirátu kostnej drene alebo ako MMR, pokiaľ nebolo dostupné adekvátne cytogenetické posúdenie. P-hodnoty pre koncové ukazovatele iné ako MMR v 12. mesiaci a CCyR do 12. mesiaca neboli upravené pre viacnásobné porovnanie.

Vstupné charakteristiky mITT-populácie v oboch liečebných skupinách vyvážené s ohľadom na vek (medián veku bol v skupine liečenej bosutinibom 52 rokov a v skupine liečenej imatinibom 53 rokov, podiel pacientov vo veku 65 rokov alebo starších bol v uvedenom poradí 19,5 % a 17,4 %), pohlavie (v uvedenom poradí: ženy 42,3 % a 44,0 %), rasu (v uvedenom poradí: kaukazská 78,0 % a 77,6 %; ázijská 12,2 % a 12,4 %; čierna alebo afroamerická 4,1 % a 4,1 %; iná 5,7 % a 5,4 %; a 1 neznáma v imatinibovej skupine) a Sokalove rizikové skóre (v uvedenom poradí: nízke riziko 35,0 % a 39,4 %, stredné riziko 43,5 % a 38,2 %, vysoké riziko 21,5 % a 22,4 %).

Po 60-mesačnom sledovaní mITT-populácie 60,2 % pacientov liečených bosutinibom (n = 246) a 59,8 % pacientov liečených imatinibom (n = 239) stále užívalo liečbu prvej línie.

Po 60-mesačnom sledovaní mITT-populácie prerušilo liečbu pre progresiu ochorenia do AP alebo BP CML 0,8 % pacientov liečených bosutinibom v porovnaní s 1,7 % pacientov liečených imatinibom. U šiestich (2,4 %) pacientov liečených bosutinibom a 7 (2,9 %) pacientov liečených imatinibom ochorenie prešlo do AP CML alebo BP CML. Liečbu prerušilo pre suboptimálnu odpoveď alebo zlyhanie liečby podľa hodnotenia skúšajúceho 5,3 % pacientov v skupine liečenej bosutinibom v porovnaní so 15,5 % pacientov v skupine liečenej imatinibom. Dvanásť (4,9 %) pacientov liečených bosutinibom a 14 (5,8 %) pacientov liečených imatinibom počas klinického skúšania zomrelo. V ITT populácii sa nevyskytli žiadne ďalšie transformácie, došlo k 2 ďalším úmrtiam v bosutinibovej skupine v ITT populácii.

Výsledky MMR a CCyR účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3 – Súhrn MMR v 12. a 18. mesiaci a CCyR do 12. mesiaca podľa liečebnej skupiny v mITT-populácii

Odpoveď	bosutinib (n = 246)	imatinib (n = 241)	Pomer pravdepodobností (95 % IS) ^a
Veľká molekulárna odpoveď MMR v 12. mesiaci, n (%) (95 % IS)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1-stranná p-hodnota	0,0100 ^b		
MMR v 18. mesiaci, n (%) (95 % IS)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1-stranná p-hodnota	0,0208 ^c		
Kompletná cytogenetická odpoveď CCyR do 12. mesiaca, n (%) (95 % IS)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1-stranná p-hodnota	0,0037 ^b		

Poznámka: MMR bola definovaná medzinárodnou stupnicou ako pomer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % (zodpovedá ≥ 3 log zníženiu v porovnaní so štandardizovanými vstupnými hodnotami) s minimálne 3 000 transkriptami ABL vyhodnotenými centrálnym laboratóriom. Kompletná cytogenetická odpoveď bola definovaná ako absencia Ph+ metafáz pri analýze pruhovania chromozómov ≥ 20 metafáz získaných z aspirátu kostnej drene alebo ako MMR, pokiaľ nebolo dostupné adekvátne cytogenetické posúdenie. Skratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, IS (confidence interval, CI) = interval spoľahlivosti, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR (complete cytogenetic response) = kompletná cytogenetická odpoveď, mITT (modified intent-to-treat) = modifikovaná ITT, MMR (major molecular response) = veľká molekulárna odpoveď, n = počet pacientov, Ph+ = pozitivita na Philadelphia chromozóm.

^a Upravené podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

^b Štatisticky významné porovnanie pri vopred špecifikovanej hladine významnosti na základe výsledkov CMH testu so stratifikáciou podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

^c Na základe výsledkov CMH testu so stratifikáciou podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

V 12. mesiaci bol podiel pacientov z mITT-populácie s MR⁴ (definovaný ako pomer BCR-ABL $\leq 0,01$ % [zodpovedá ≥ 4 log zníženiu v porovnaní so štandardizovanými vstupnými hodnotami] s minimálne 9 800 transkriptami ABL) vyšší v skupine liečenej bosutinibom než v skupine liečenej imatinibom (20,7 % [95 % IS: 15,7 %; 25,8 %] oproti 12,0 % [95 % IS: 7,9 %; 16,1 %], pomer pravdepodobností (OR) 1,88 [95 % IS: 1,15; 3,08], 1-stranná p-hodnota = 0,0052).

V 3., 6. a 9. mesiaci bol podiel pacientov s MMR vyšší v skupine liečenej bosutinibom než v skupine liečenej imatinibom (tabuľka 4).

Tabuľka 4 – Porovnanie MMR v 3., 6. a 9. mesiaci podľa liečby v mITT-populácii

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

Poznámka: Percentá vychádzali z počtu pacientov v každej liečebnej skupine. MMR bola definovaná medzinárodnou stupnicou ako pomer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % (zodpovedá ≥ 3 log zníženiu v porovnaní so štandardizovanými vstupnými hodnotami) s minimálne 3 000 transkriptami ABL vyhodnotenými centrálnym laboratóriom.

Skratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, IS (confidence interval, CI) = interval spoľahlivosti, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, mITT (modified intent-to-treat) = modifikovaná ITT, MMR (major molecular response) = veľká molekulárna odpoveď, n = počet pacientov.

^a Upravené podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

^b Na základe výsledkov CMH-testu so stratifikáciou podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

Do 60. mesiaca bol v mITT populácii podiel pacientov s MMR, MR⁴ a MR^{4,5} vyšší v skupine liečenej bosutinibom ako v skupine liečenej imatinibom (tabuľka 5). V tabuľke 6 sú zhrnuté miery MMR do 60. mesiaca vo všetkých podskupinách podľa Sokalovho rizika.

Tabuľka 5 – Zhrnutie molekulárnej odpovede do 60. mesiaca v mITT populácii

Odpoveď	Bosutinib (n = 246)	Imatinib (n = 241)	Pomer pravdepodobností (95 % IS) ^a
Molekulárna odpoveď do 60. mesiaca, n (%) (95 % IS)			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR ⁴	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MR ^{4,5}	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Poznámka: MMR/MR⁴/MR^{4,5} boli definované medzinárodnou stupnicou ako pomer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/0,01/0,0032$ % (zodpovedá $\geq 3/4/4,5$ log zníženiu v porovnaní so štandardizovanými vstupnými hodnotami) s minimálne 3 000/9 800/30 990 ABL transkriptami vyhodnotenými centrálnym laboratóriom. Skratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IS (confidence interval, CI) = interval spoľahlivosti; mITT (modified intent-to-treat) = modifikovaná ITT; MMR (major molecular response) = veľká molekulárna odpoveď; MR (molecular response) = molekulárna odpoveď; n = počet pacientov.

^a Upravené podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

Tabuľka 6 – Zhrnutie MMR do 60. mesiaca podľa Sokalovho rizikového skóre v mITT populácii

Odpoď	Bosutinib	Imatinib	Pomer pravdepodobností (95 % IS)
Nízke riziko podľa Sokala MMR, n (%) (95 % IS)	n = 86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	n = 95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Stredné riziko podľa Sokala MMR, n (%) (95 % IS)	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 podľa Sokala MMR, n (%) (95 % IS)	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: Percentá vychádzali z počtu pacientov v každej liečenej skupine. MMR bola definovaná medzinárodnou stupnicou ako pomer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % (zodpovedá ≥ 3 log zníženiu v porovnaní so štandardizovanými vstupnými hodnotami) s minimálne 3 000 transkriptami ABL vyhodnotenými centrálnym laboratóriom.

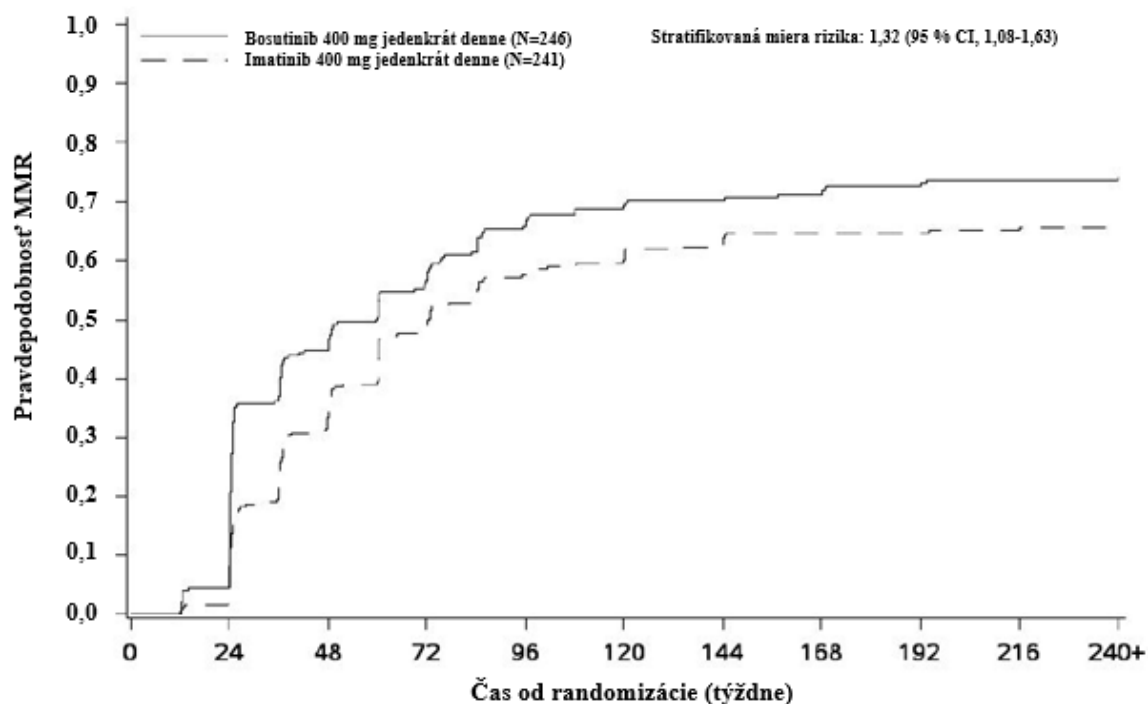
Skratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IS (confidence interval, CI) = interval spoľahlivosti; mITT (modified intent-to-treat) = modifikovaná ITT; MMR (major molecular response) = veľká molekulárna odpoď; n = počet pacientov.

Kumulatívna incidencia CCyR upravená s ohľadom na konkurenčné riziko prerušenia liečby bez CCyR bola v 60. mesiaci v mITT-populácii vyššia v skupine liečenej bosutinibom než v skupine liečenej imatinibom (83,3 % [95 % IS: 78,1 %; 87,4 %] oproti 76,8 % [95 % IS: 70,9 %; 81,6 %]; miera rizika [hazard ratio, HR] zo stratifikovaného modelu proporčných subdistribučných rizík: 1,35 [95 % IS: 1,11; 1,64]). Medián doby do CCyR (iba pacienti odpoďajúci na liečbu) bol 24,0 týždňa (rozmedzie: 11,4 až 120,7) v skupine liečenej bosutinibom a 24,3 týždňa (rozmedzie: 11,4 až 96,6) v skupine liečenej imatinibom.

Medián času do MMR, MR⁴ a MR^{4.5} (len respondéri) bol 36,1 týždňa (rozsah: 11,9 až 241,9), 83,7 týždňa (rozsah: 12,4 až 244,3), respektíve 108,0 týždňa (rozsah: 24,1 až 242,1) pre skupinu liečenú bosutinibom, verus 47,7 týždňa (rozsah: 12,1 až 216,1), 84,4 týždňa (rozsah: 23,6 až 241,9), respektíve 120,4 týždňa (rozsah: 24,6 až 240,7) pre skupinu liečenú imatinibom v mITT-populácii.

Kumulatívna incidencia MMR, MR⁴ a MR^{4.5} upravená s ohľadom na konkurenčné riziko ukončenia liečby bez príhody bola vyššia v skupine liečenej bosutinibom než v skupine liečenej imatinibom ako je znázornené na obrázkoch 1 až 3.

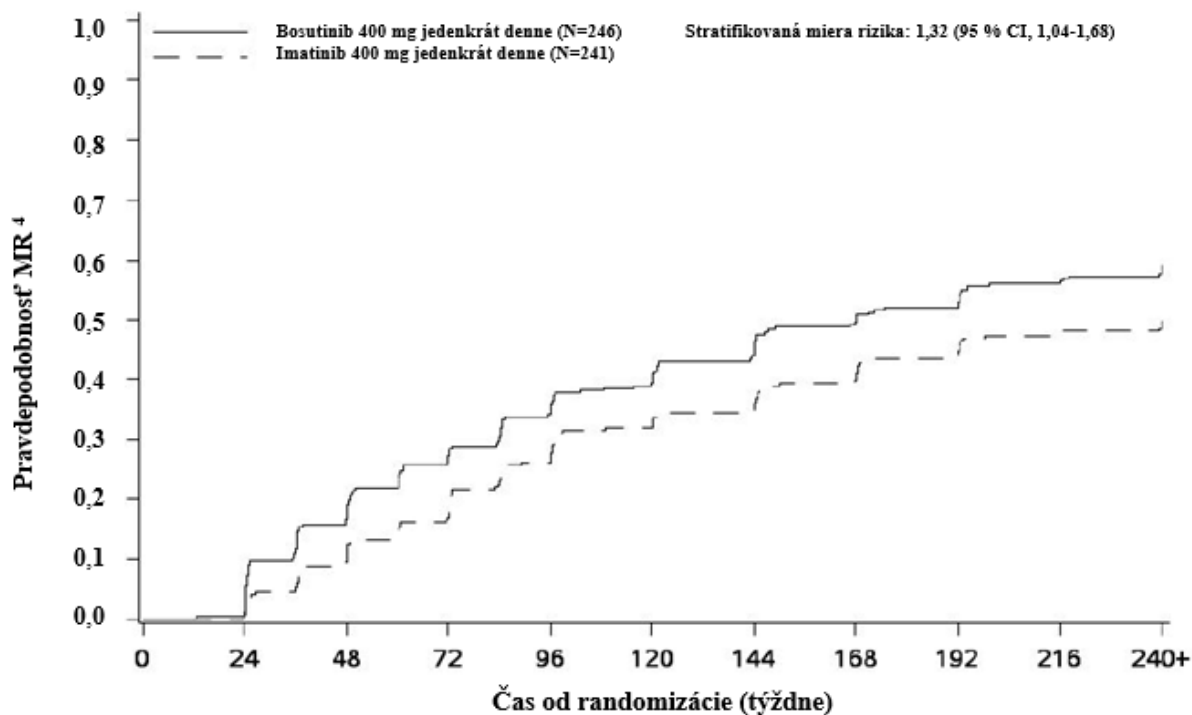
Obrázok 1 – Kumulatívna incidencia MMR (mITT populácia)



Počet ohrozených (kumulatívne prípady):

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)

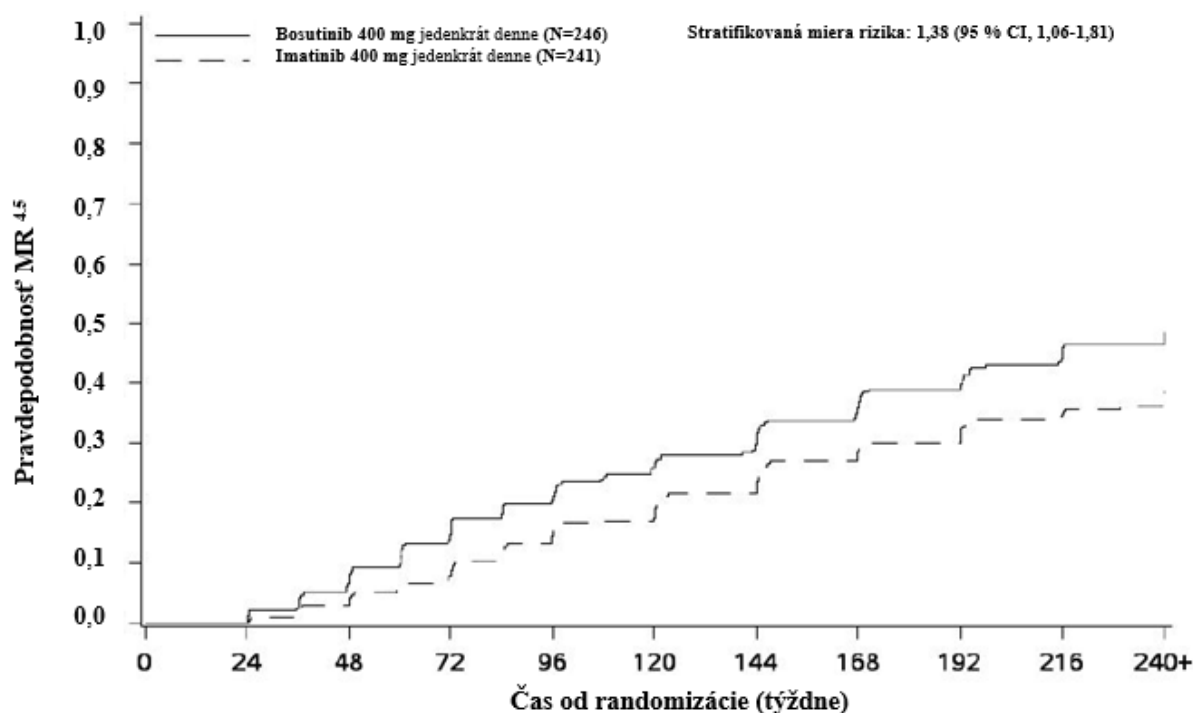
Obrázok 2 – Kumulatívna incidencia MR⁴ (mITT populácia)



Počet ohrozených (kumulatívne prípady):

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)

Obrázok 3 – Kumulatívna incidencia MR^{4.5} (mITT populácia)



Počet ohrozených (kumulatívne prípady):

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 mITT-populácii u pacientov, ktorí dosiahli CCyR, bol odhad zachovania odpovede v 4. roku podľa Kaplan-Meierovej metódy 97,4 % (95 % IS: 93,9 %; 98,9 %) a 93,7 % (95 % IS: 88,9 %; 96,5 %) v skupine liečenej bosutinibom, respektíve v skupine liečenej imatinibom (HR 0,39 [95 % IS: 0,14; 1,13]). U pacientov, ktorí dosiahli MMR, bol odhad zachovania odpovede v 4. roku podľa Kaplan-Meierovej metódy 92,2 % (95 % IS: 86,8 %; 95,4 %) a 92,0 % (95 % IS: 85,9 %; 95,5 %) v skupine liečenej bosutinibom, respektíve v skupine liečenej imatinibom (HR 1,09 [95 % IS: 0,49; 2,44]).

Do 60. mesiaca si 43,9 % (95 % IS: 37,7 %; 50,1 %) a 38,6 % (95 % IS: 32,4 %; 44,7 %) pacientov liečených bosutinibom, respektíve pacientov liečených imatinibom (OR 1,24 [95 % IS: 0,87; 1,78]) v mITT-populácii, zachovalo MR⁴ definované podľa nasledovných kritérií: liečba trvajúca najmenej 3 roky s najmenej MR⁴ pri všetkých vyhodnocovaniach počas 1-ročného obdobia.

Kumulatívna incidencia EFS príhod počas liečby v 60. mesiaci v mITT-populácii bola 6,9 % (95 % IS: 4,2 %; 10,5 %) v bosutinibovej skupine a 10,4 % (95 % IS: 6,9 %; 14,6 %) v imatinibovej skupine (HR 0,64, 95 % IS: 0,35; 1,17).

Odhadované OS podľa Kaplan-Meierovej metódy bolo v 60. mesiaci v mITT-populácii u pacientov liečených bosutinibom 94,9 % (95 % IS: 91,1 %; 97,0 %) a u pacientov liečených imatinibom 94,0 % (95 % IS: 90,1 %; 96,4 %) (HR 0,80, 95 % IS: 0,37; 1,73).

V retrospektívnej analýze spomedzi vyhodnotiteľných pacientov v ITT populácii dosiahlo viac pacientov v bosutinibovej skupine 200/248 (80,6 %) skorú molekulárnu odpoveď (BCR-ABL transkripty ≤ 10 % v 3. mesiaci) v porovnaní s pacientmi v imatinibovej skupine 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95 % IS: 1,82; 4,08). V tabuľke 7 sú zhrnuté MMR a EFS v 60. mesiaci u pacientov liečených bosutinibom so skorou molekulárnou odpoveďou a bez nej.

Tabuľka 7 – Výsledky v 60. mesiaci u pacientov liečených bosutinibom s BCR-ABL $\leq 10\%$ versus $> 10\%$ v 3. mesiaci v ITT populácii

Bosutinib (n = 248)	Pacienti s BCR-ABL $\leq 10\%$ v 3. mesiaci (n = 200)	Pacienti s BCR-ABL $> 10\%$ v 3. mesiaci (n = 48)	Miera rizika (95 % IS)^a
Kumulatívna incidencia MMR, % (95 % IS)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulatívna incidencia EFS príhod, % (95 % IS)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Skratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; IS (confidence interval, CI) = interval spoľahlivosti; ITT = „intent-to-treat“; MMR (major molecular response) = veľká molekulárna odpoveď; EFS (event free survival) = prežívanie bez udalosti; n = počet pacientov s $\geq 3\ 000$ ABL kópií v 3. mesiaci.

^a Upravené podľa zemepisnej oblasti a Sokalovho skóre pri randomizácii.

Novo detegované mutácie v mITT populácii v 60. mesiaci malo menej pacientov v bosutinibovej skupine [6 (2,4 %) bosutinib a 12 (5,0 %) imatinib].

Klinické skúšanie fázy 1/2 pri CML v CP, AP a BP s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu.
Na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti bosutinibu v dávke 500 mg jedenkrát denne u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib s oddelenými kohortami pre chronickú, akcelerovanú a blastickú fázu ochorenia, ktorí boli predtým liečení 1 TKI (imatinib) alebo viac než 1 TKI (imatinib nasledovaný dasatinibom a/alebo nilotinibom) bolo realizované jednoramenné, otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy 1/2.

V tomto klinickom skúšaní bolo liečených bosutinibom 570 pacientov vrátane pacientov s CP CML predtým liečených len 1 TKI (imatinib), CP CML pacientov predtým liečených imatinibom a najmenej 1 ďalším TKI (dasatinib a/alebo nilotinib), CML pacientov v akcelerovanej alebo blastickej fáze predtým liečených najmenej 1 TKI (imatinib) a pacientov s Ph⁺ ALL predtým liečených najmenej 1 TKI (imatinib).

Primárnym koncovým ukazovateľom hodnotenia účinnosti v tomto klinickom skúšaní bola početnosť veľkej cytogenetickej odpovede (MCyR) v 24. týždni u pacientov s imatinib-rezistentnou CP CML predtým liečených len 1 TKI (imatinib). Ďalšími koncovými ukazovateľmi hodnotenia účinnosti boli miery kumulatívnej cytogenetickej a molekulárnej odpovede, čas do dosiahnutia cytogenetickej a molekulárnej odpovede a ich trvanie, odpoveď pri východiskových mutáciách, prechod do AP/BP, prežívanie bez progresie a OS pre všetky kohorty pacientov.

Pacienti, ktorí na konci klinického skúšania fázy 1/2 stále dostávali bosutinib a liečba bosutinibom bola podľa posúdenia skúšajúceho pre nich prínosná, ako aj tí pacienti, ktorí už ukončili liečbu bosutinibom ako súčasť klinického skúšania fázy 1/2 a dlhodobo sa následne sledovalo ich prežívanie alebo ukončili klinické skúšanie fázy 1/2, boli vhodní na zaradenie do predĺženého klinického skúšania. Každý pacient zostal v predĺženom klinickom skúšaní buď na liečbe bosutinibom alebo v dlhodobom následnom sledovaní prežívania, pokiaľ posledný pacient nedosiahol 10 rokov ďalšieho následného sledovania, ktoré sa počítalo od dátumu jeho prvej dávky bosutinibu podanej v klinickom skúšaní fázy 1/2.

Koncové ukazovatele hodnotenia účinnosti predĺženého klinického skúšania zahŕňali trvanie cytogenetických a molekulárnych odpovedí, prechod do AP/BP, prežívanie bez progresie a OS.

Analýzy účinnosti zahŕňali údaje z tohto ukončeného predĺženého klinického skúšania.

Pacienti s CP CML

Výsledky účinnosti u pacientov s Ph⁺ CP CML predtým liečených imatinibom a najmenej 1 ďalším TKI (minimálna doba následného sledovania 120 mesiacov, medián trvania liečby 9 mesiacov (rozsah:

0,23 až 164,28 mesiaca) a 20,2 % pacientov stále liečených v 60. mesiaci a 7,6 % pacientov stále liečených v 120. mesiaci) a výsledky u pacientov s Ph+ CP CML predtým liečených iba imatinibom (minimálna doba následného sledovania 120 mesiacov, medián trvania liečby 26 mesiacov (rozsah: 0,16 až 170,49 mesiaca) a 40,5 % pacientov stále liečených v 60. mesiaci a 19,4 % pacientov stále liečených v 120. mesiaci) sú uvedené v Tabuľke 8.

Pacienti s CML v AP a BP

Výsledky účinnosti u pacientov s Ph+ CML v AP (minimálna doba následného sledovania 120 mesiacov, medián trvania liečby 10 mesiacov (rozsah: 0,10 až 156,15 mesiaca) a 12,7 % pacientov stále liečených v 60. mesiaci a 7,6 % pacientov stále liečených v 120. mesiaci) a BP (minimálna doba následného sledovania 120 mesiacov, medián trvania liečby 2,8 mesiaca (rozsah: 0,03 až 71,38 mesiaca) a 3,1 % pacientov stále liečených v 60. mesiaci a 0 % pacientov stále liečených v 120. mesiaci) sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8 – Výsledky účinnosti u predtým liečených pacientov s chronickou a pokročilou fázou CML*

	Ph+ CP CML po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej iba imatinib	Ph+ CP CML po predchádzajúcej liečbe imatinibom a dasatinibom alebo nilotinibom	Akcelerovaná fáza po predchádzajúcej liečbe aspoň imatinibom	Blastická fáza po predchádzajúcej liečbe aspoň imatinibom
Kumulatívna cytogenetická odpoveď^a	n = 262	n = 112	n = 72	n = 54
MCyR, % (95 % IS)	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 % IS)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Kumulatívna molekulárna odpoveď^a	n = 197	n = 107	n = 54	n = 48
MMR, % (95 % IS)	42,1 (35,1; 49,4)	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
MR⁴, % (95 % IS)	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
Čas do MCyR iba u pacientov odpoveda- júcich na liečbu^b, medián (rozsah), týždne	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Trvanie MCyR^b	n = 157	n = 47	n = 29	n = 20
K-M po 5 rokoch, % (95 % IS)^c	70,7 (63,1; 78,3)	66,6 (51,5; 81,7)	40,8 (20,9; 60,7)	21,2 (0,1; 42,3)
K-M po 10 rokoch, % (95 % IS)^c	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	N/E
Medián, týždne (95 % IS)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Čas do CCyR len pre pacientov odpovedajúcich na liečbu^b, medián (rozsah), týždne	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)

	Ph+ CP CML po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej iba imatinib	Ph+ CP CML po predchádzajúcej liečbe imatinibom a dasatinibom alebo nilotinibom	Akcelerovaná fáza po predchádzajúcej liečbe aspoň imatinibom	Blastická fáza po predchádzajúcej liečbe aspoň imatinibom
Trvanie CCyR^b K-M po 5 rokoch, % (95 % IS) K-M po 10 rokoch, % (95 % IS) Medián, týždne (95 % IS)	n = 130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8) N/R	n = 36 54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; N/E)	n = 22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; N/E)	n = 15 24,9 (0,9; 48,9) N/E 20,0 (9,1; 29,6)
Čas do MMR len pre pacientov odpovedajúcich na liečbu^b, medián (rozsah), týždne	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Trvanie MMR^b K-M po 5 rokoch, % (95 % IS) K-M po 10 rokoch, % (95 % IS) Medián, týždne (95 % IS)	n = 83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/R	n = 19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/R	n = 9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/R	n = 5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/R
Čas do MR⁴ len pre pacientov odpovedajúcich na liečbu^b, medián (rozsah), týždne	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Trvanie MR^{4b,e} K-M po 5 rokoch, % (95 % IS) K-M po 10 rokoch, % (95 % IS) Medián, týždne (95 % IS)	n = 73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
Transformácia na AP/BP^c transformácia počas liečby, n	n = 284 15	n = 119 5	n = 79 3	N/A
Prežívanie bez progresie^c CumInc po 5 rokoch, % (95 % IS)^d CumInc po 10 rokoch, % (95 % IS)^d	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

	Ph+ CP CML po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej iba imatinib	Ph+ CP CML po predchádzajúcej liečbe imatinibom a dasatinibom alebo nilotinibom	Akcelerovaná fáza po predchádzajúcej liečbe aspoň imatinibom	Blastická fáza po predchádzajúcej liečbe aspoň imatinibom
Celkové prežítie^c	n = 284	n = 119	n = 79	n = 64
K-M po 5 rokoch, % (95 % IS)^c	83,5 (78,7; 88,3)	74,1 (64,8; 83,4)	58,5 (46,9; 70,2)	22,5 (7,1; 37,9)
K-M po 10 rokoch, % (95 % IS)^c	71,5 (64,4; 78,7)	60,4 (47,2; 73,7)	50,7 (36,5; 65,0)	22,5 (7,1; 37,9)
Medián, mesiace (95 % IS)^c	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

Dátum zberu údajov: klinické skúšanie fázy 1/2 – 2. októbra 2015, predĺžené klinické skúšanie – 2. septembra 2020.

Kritériá pre cytogenetickú odpoveď: MCyR zahŕňa úplné [0 % Ph+ metafáz v kostnej dreni alebo < 1 % pozitívnych buniek podľa fluorescentnej in situ hybridizácie (FISH)] alebo parciálne (1 % – 35 %) cytogenetické odpovede. Cytogenetické odpovede vychádzajú z podielu Ph+ metafáz medzi ≥ 20 bunkami v metafáze v každej vzorke kostnej drene. FISH analýza (≥ 200 buniek) mohla byť použitá pre post-iniciálne cytogenetické hodnotenie ak nebolo dostupných ≥ 20 metafáz. V predĺženom klinickom skúšaní sa CCyR imputovala z MMR, ak pre konkrétny dátum nebolo k dispozícii overené cytogenetické vyhodnotenie.

Kritériá molekulárnej odpovede: v klinickom skúšaní fázy 1/2 boli MMR/MR⁴ definované ako $\leq 0,1 \%$ /0,01 % BCR-ABL transkriptov podľa vyhodnocovania centrálnym laboratóriom (nie na medzinárodnej stupnici).

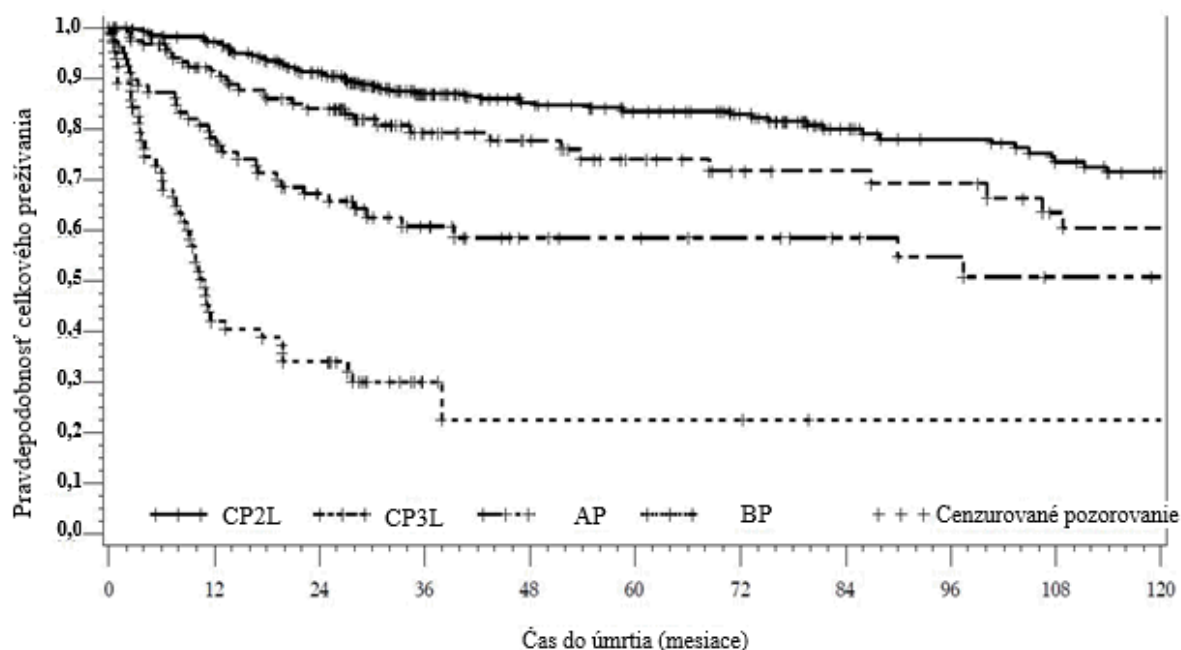
V predĺženom klinickom skúšaní mali pacienti, ktorí odpovedali na liečbu, MMR/MR⁴ uvedené v správe o prípade vyhodnotenom miestnym laboratóriom.

Skratky: AP = akcelerovaná fáza, BP = blastická fáza, Ph+ = pozitivita na Philadelphia chromozóm, CP = chronická fáza; CML = chronická myelocytová leukémia, K-M (Kaplan-Meier) = Kaplanova-Meierova analýza, n = počet pacientov, N/A (not applicable) = neaplikovateľné, N/R (not reached) = nedosiahnuté pri minimálnom sledovaní, N/E (not estimable) = nemožno odhadnúť, IS (confidence interval, CI) = interval spoľahlivosti, MCyR (major cytogenetic response) = veľká cytogenetická odpoveď, CCyR (complete cytogenetic response) = kompletná cytogenetická odpoveď, CumInc = kumulatívna incidencia, MMR = veľká molekulárna odpoveď, BCR-ABL = zlomová klastrová oblasť-Abelson.

- Zahŕňa pacientov (n) s validným iniciálnym zhodnotením pre cytogenetickú odpoveď a pacientov, ktorí nepochádzali z Číny, Južnej Afriky, Indie alebo Ruska pre molekulárnu odpoveď, keďže z týchto krajín sa nedali exportovať vzorky na molekulárne vyhodnotenie. Analýza umožňuje zahrnúť vstupných respondérov s post-iniciálne zachovanou odpoveďou medzi respondérov. Minimálna doba následného sledovania (čas od užitia prvej dávky posledným pacientom až po dátum zberu údajov) 120 mesiacov.
- Zahŕňa pacientov (n), ktorí dosiahli odpoveď alebo v nej zotrávajú.
- Zahŕňa pacientov (n), ktorí dostali aspoň 1 dávku bosutinibu.
- Úprava analýzy kumulatívnej incidence pre konkurenčné riziko prerušenia liečby bez udalosti.
- Neanalyzované pre skupiny s limitovaným počtom.

Celkové prežívania v CP, AP a BP kohortách je graficky znázornené na obrázku 4.

Obrázok 4 – Kaplanov-Meierov odhad celkového prežívania (OS) u CP2L, CP3L, AP a BP



Ohrození účastníci/kumulatívne prípady (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	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Na základe obmedzených klinických informácií z klinického skúšania fázy 1/2 u pacientov s mutáciami BCR-ABL sa pozoroval určitý dôkaz klinickej aktivity (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9 – Odpoveď podľa východiskového stavu mutácie BCR-ABL u hodnotiteľnej populácie s CP CML: predchádzajúca liečba imatinibom a dasatinibom a/alebo nilotinibom (v tretej línii)

Východiskový stav mutácie BCR-ABL	Výskyt na začiatku n (%) ^a	Dosiahnutá alebo udržaná MCyR Resp/Eval ^b (%) n = 112
Hodnotená mutácia	98 (100,0)	36/92 (39,1)
bez mutácie	59 (60,2)	23/55 (41,8)
minimálne 1 mutácia	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutácie rezistentné voči dasatinibu	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutácie rezistentné voči nilotinibu ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
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)

Dátum zberu údajov: klinické skúšanie fázy 1/2 – 2. októbra 2015, predĺžené klinické skúšanie – 2. septembra 2020.

Poznámka: Východiskové mutácie boli identifikované pred podaním prvej dávky skúšaného liečiva pacientovi. Skratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CP = chronická fáza, CML = chronická myelocytová leukémia, MCyR (major cytogenetic response) = veľká cytogenetická odpoveď, n = počet pacientov, Resp = pacienti odpovedajúci na liečbu, Eval = hodnotiteľné.

^a Percento vychádza z počtu pacientov s posudzovanou východiskovou mutáciou.

^b Hodnotiteľná populácia zahŕňa pacientov, ktorí mali validné východiskové posúdenie ochorenia.

^c 2 pacienti mali viac ako 1 mutáciu v tejto kategórii.

Jeden pacient s mutáciou E255V predtým liečený nilotinibom dosiahol CHR ako najlepšiu odpoveď.

Skúšanie *in vitro* naznačilo, že bosutinib má obmedzenú aktivitu proti mutácii T315I alebo V299L.

Preto sa klinická aktivita u pacientov s týmito mutáciami neočakáva.

Klinické skúšanie fázy 4 u Ph+ CML predtým liečenej 1 alebo viacerými TKI

Jednoramenné, otvorene značené, nerandomizované, multicentrické klinické skúšanie fázy 4 sa uskutočňovalo na vyhodnocovanie účinnosti a bezpečnosti bosutinibu v dávke 500 mg jedenkrát denne u pacientov s CML rezistentných voči TKI alebo netolerujúcich TKI so separátnymi kohortami pre CP, AP alebo BP ochorenie, ktorí boli predtým liečení 1 alebo viacerými TKI.

V tomto klinickom skúšaní sa bosutinibom liečilo 163 pacientov vrátane 46 pacientov s CP Ph+ CML predtým liečených 1 TKI (imatinibom alebo dasatinibom alebo nilotinibom), 61 pacientov s CP Ph+ CML predtým liečených 2 TKI (imatinibom a/alebo dasatinibom a/alebo nilotinibom), 49 pacientov s CP Ph+ CML predtým liečených 3 TKI (imatinibom a dasatinibom a nilotinibom), 4 pacientov s AP Ph+ CML predtým liečených najmenej 1 TKI (2 pacienti predtým liečení 2 TKI a 2 pacienti predtým liečení 3 TKI) a 3 pacientov s Ph- CML predtým liečených najmenej 1 TKI.

Primárnym koncovým ukazovateľom hodnotenia účinnosti bola kumulatívna potvrdená MCyR v 1. roku (52 týždňov) u pacientov s CP Ph+ CML, ktorí boli predtým liečení 1 alebo 2 TKI, a u pacientov s CP Ph+ CML, ktorí boli predtým liečení 3 TKI. Pre pacientov s AP a BP Ph+ CML predtým neliečených žiadnym TKI bola primárnym koncovým ukazovateľom hodnotenia účinnosti kumulatívna potvrdená celková hematologická odpoveď (OHR) v 1. roku (52 týždňov). Ďalšie koncové ukazovatele hodnotenia účinnosti u pacientov s Ph+ CP CML zahŕňali kumulatívnu cytogenetickú a molekulárnu odpoveď, trvanie cytogenetických a molekulárnych odpovedí, odpoveď vo východiskových mutáciách, prechod do AP/BP, PFS a OS. Ďalšie koncové ukazovatele v kohorte Ph+ AP/BP zahŕňajú kumulatívne miery cytogenetických a molekulárnych odpovedí, PFS a OS.

Pacienti s CP CML

Primárny koncový ukazovateľ kumulatívnej miery potvrdenej MCyR (95 % IS) v 1. roku (52 týždňov) bol 76,5 % (66,9; 84,5) u pacientov predtým liečených 1 alebo 2 TKI a 62,2 % (46,5; 76,2) u pacientov predtým liečených 3 TKI.

Ďalšie výsledky účinnosti pri uzavretí klinického skúšania po ďalšom následnom sledovaní trvajúcom minimálne 3 roky u pacientov s Ph+ CP CML predtým liečených 1 TKI (medián trvania liečby 47,5 mesiaca (rozsah: 0,9 až 50,1 mesiaca), pričom 60,9 % ním bolo stále liečených), 2 TKI (medián trvania liečby 41,9 mesiaca (rozsah: 0,4 až 48,9 mesiaca), pričom 45,9 % nimi bolo stále liečených), 3 TKI (medián trvania liečby 20,0 mesiaca (rozsah: 0,2 až 48,9 mesiaca), pričom 38,8 % nimi bolo stále liečených) sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 – Výsledky účinnosti u predtým liečených pacientov v chronickej fáze Ph+ CML

	Ph+ CP CML predtým liečení 1 TKI	Ph+ CP CML predtým liečení 2 TKI	Ph+ CP CML predtým liečení 3 TKI	Celková kohorta Ph+ CP CML
Kumulatívna potvrdená MCyR^a po 1. roku, % (95 % IS)	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)
Kumulatívna cytogenetická odpoveď^{a,b}	n = 43	n = 55	n = 45	n = 143

MCyR, % (95 % IS)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95 % IS)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Kumulatívna molekulárna odpoveď^{a,b}	n = 46	n = 55	n = 48	n = 149
MMR, % (95 % IS)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
MR⁴, % (95 % IS)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
MR^{4,5}, % (95 % IS)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Čas do cytogenetickej odpovede len pre pacientov odpovedajúcich na liečbu^b, medián (rozsah), mesiace				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
Trvanie cytogenetickej odpovede^b				
MCyR, K-M po 3 rokoch, % (95 % IS)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, K-M po 3 rokoch, % (95 % IS)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Čas do molekulárnej odpovede len pre pacientov odpovedajúcich na liečbu, medián (rozsah), mesiace				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR^{4,5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)

Trvanie molekulárnej odpovede^b				
MMR, K-M po 3 rokoch, % (95 % IS)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, K-M po 3 rokoch, % (95 % IS)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Dátum zberu údajov: 23. novembra 2020.

Skratky: Ph+ = pozitívny na Philadelphia chromozóm; CP = chronická fáza; CML = chronická myelocytová leukémia; K-M = Kaplan Meierova analýza; n = počet pacientov; IS = interval spoľahlivosti; MCyR = veľká cytogenetická odpoveď; CCyR = kompletná cytogenetická odpoveď; MMR = veľká molekulárna odpoveď; MR⁴ = ≥ 4 log-redukcia BCR-ABL transkriptov oproti štandardizovanému východiskovému stavu; MR^{4.5} = $\geq 4,5$ log-redukcia BCR-ABL transkriptov oproti štandardizovanému východiskovému stavu.

Kritériá kumulatívnej potvrdenej MCyR: Odpoveď sa potvrdila 2 po sebe nasledujúcimi vyhodnoteniami s odstupom najmenej 28 dní. Na to, aby sa pacient považoval za pacienta odpovedajúceho na liečbu, musí si zachovať východiskovú odpoveď počas najmenej 52 týždňov alebo si ju zlepšiť oproti východiskovému stavu. Pacienti s čiastočnou cytogenetickou odpoveďou (PCyR) vo východiskovom stave musia dosiahnuť CCyR počas liečby na to, aby sa považovali za pacientov majúcich cytogenetickú odpoveď. Pacienti aspoň s MMR a hlbšou molekulárnou odpoveďou ako vo východiskovom stave sa počítajú za pacientov s potvrdenou CCyR.

Kritériá kumulatívnej cytogenetickej odpovede: Hlavná cytogenetická odpoveď zahŕňala úplnú [0 % Ph+ metafáz z kostnej drene alebo < 1 % pozitívnych buniek z fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH)] alebo čiastočná (1 % – 35 %) cytogenetická odpoveď. Cytogenetické odpovede boli založené na percente Ph+ metafáz u ≥ 20 metafázových buniek v každej vzorke kostnej drene. FISH analýza (≥ 200 buniek) sa mohla použiť na vyhodnocovanie CCyR, ak nebolo k dispozícii ≥ 20 metafáz. Pacienti bez platného vyhodnotenia kostnej drene alebo FISH vyhodnotenia a aspoň s MMR sa počítajú ako CCyR.

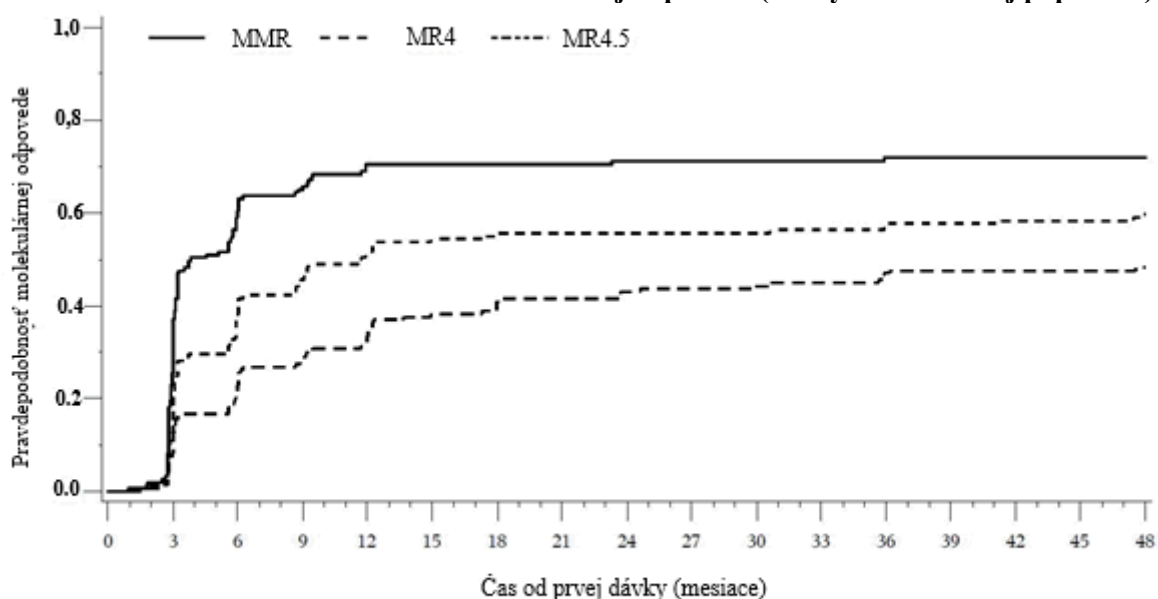
Kritériá kumulatívnej molekulárnej odpovede: MMR, MR⁴ a MR^{4.5} boli na medzinárodnej stupnici ako pomer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ %, a $\leq 0,0032$ % (zodpovedajúce ≥ 3 , ≥ 4 , respektíve $\geq 4,5$ log-redukcii oproti štandardizovanému východiskovému stavu) s minimálne 10 000, 10 000, respektíve 32 000 ABL transkriptmi vyhodnocovanými centrálnym laboratóriom.

^a Vrátane pacientov (n) s platným východiskovým hodnotením. Minimálna dĺžka ďalšieho následného sledovania (času od prvej dávky posledného pacienta do dátumu zberu údajov) 36 mesiacov.

^b Vrátane pacientov (n), ktorí dosiahli alebo si udržali odpoveď.

Kumulatívna incidencia MMR, MR⁴ a MR^{4.5} upravená pre konkurenčné riziko prerušenia liečby bez udalosti je znázornená na obrázku 5.

Obrázok 5 – Kumulatívna incidencia molekulárnej odpovede (CP vyhodnotiteľnej populácie)



	Ohrození účastníci/kumulatívne prípady (n)																	
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	

Dosiahnuté molekulárne odpovede podľa línie liečby sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 – Dosiahnuté molekulárne reakcie

	Ph+ CP CML predtým liečeni 1 TKI	Ph+ CP CML predtým liečeni 2 TKI	Ph+ CP CML predtým liečeni 3 TKI	Celková kohorta Ph+ CP CML
Pacienti bez MMR vo východiskovom stave^a	n = 25	n = 28	n = 26	n = 79
MMR, % (95 % IS)	76,0 (54,9; 90, 6)	64,3 (44,1; 81, 4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
Pacienti bez MR⁴ vo východiskovom stave^a	n = 37	n = 38	n = 37	n = 112
MR⁴, % (95 % IS)	70,3 (53,0; 84, 1)	55,3 (38,3; 71, 4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
Pacienti bez MR^{4.5} vo východiskovom stave^a	n = 42	n = 46	n = 43	n = 131
MR^{4.5}, % (95 % IS)	54,8 (38,7; 70, 2)	43,5 (28,9; 58, 9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)

Pacienti s MMR vo východiskovom stave ^a	n = 21	n = 27	n = 22	n = 70
Hlbšia MR, % (95 % IS)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)
<p>Dátum zberu údajov: 23. novembra 2020. Skratky: Ph+ = pozitívny na Philadelphia chromozóm; CP = chronická fáza; CML = chronická myelocytová leukémia; n = počet pacientov; IS = interval spoľahlivosti; MMR = veľká molekulárna odpoveď; MR = molekulárna odpoveď; MR⁴ = ≥ 4 log-redukcia BCR-ABL transkriptov oproti štandardizovanému východiskovému stavu; MR^{4,5} = ≥ 4,5 log-redukcia BCR-ABL transkriptov oproti štandardizovanému východiskovému stavu. ^a Vrátane pacientov (n) s platným východiskovým hodnotením. Na to, aby sa pacient považoval za pacienta odpovedajúceho na liečbu, musel dosiahnuť zlepšenie odpovede oproti východiskovému stavu. Kritériá molekulárnej odpovede: MMR, MR⁴ a MR^{4,5} boli na medzinárodnej stupnici definované ako pomer BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 %, ≤ 0,01 %, respektíve ≤ 0 0032 % (zodpovedajúce ≥ 3, ≥ 4, respektíve ≥ 4,5 log-redukcií oproti štandardizovanému východiskovému stavu) s minimálne 10 000, 10 000, respektíve 32 000 ABL transkriptmi vyhodnocovanými centrálnym laboratóriom.</p>				

U pacientov v CP, ktorí boli na liečbe, nedošlo k žiadnym progresiám na AP alebo BP CML.

Pacienti s AP CML

U pacientov s Ph+ AP CML bol medián trvania liečby 22,1 mesiaca (rozsah: 1,6 až 50,1 mesiaca), kumulatívna potvrdená OHR v 1. roku (52 týždňov) bola 75,0 % (95 % IS: 19,4; 99,4), rovnako ako kumulatívna miera CCyR, všetci 3 pacienti si počas liečby zachovávali svoju CCyR.

Odpoveď podľa BCR-ABL mutácií vo východiskovom stave

Desiati pacienti v CP kohorte mali vo východiskovom stave mutácie (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [pre každú n = 1], Y253F a G250E [pre každú n = 2]). Jeden pacient v CP kohorte mal mutáciu F359I identifikovanú v 8. deň klinického skúšania. Jeden pacient v AP kohorte mal 2 mutácie (F311L a L387F) vo východiskovom stave. V CP kohorte sa medzi pacientmi s mutáciami pozorovali molekulárne odpovede u 4/11 (36,4 %) pacientov, 1 pacient s mutáciou E255V dosiahol MMR a 3 pacienti s mutáciami F359I, Y253F, respektíve A365V, dosiahli MR^{4,5}. Pacient s mutáciami v AP kohorte nedosiahol žiadnu odpoveď.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liečbou CML Bosulifom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednotlivej dávky bosutinibu (500 mg) s jedlom bola absolútna biologická dostupnosť 34 % u zdravých subjektov. Absorpcia bola relatívne pomalá, s mediánom času do dosiahnutia najvyššej koncentrácie (t_{max}) 6 hodín. Bosutinib vykazuje proporcionálne zvyšovanie AUC a c_{max} závislé od dávky v rozsahu 200 až 800 mg. Jedlo zvyšovalo c_{max} bosutinibu 1,8-násobne a AUC bosutinibu 1,7-násobne v porovnaní so stavom hladovania. U pacientov s CML bola po dennom podávaní 400 mg bosutinibu s jedlom v rovnovážnom stave c_{max} (geometrický priemer, variačný koeficient [coefficient of variation, CV] %) 145 (14) ng/ml a AUC_{ss} (geometrický priemer, CV %) 2 700 (16) ng.h/ml. Po 500 mg bosutinibu denne s jedlom bola c_{max} 200 (6) ng/ml a AUC_{ss} bola 3 640 (12) ng.h/ml. Rozpustnosť bosutinibu je závislá od pH a absorpcia je redukovaná v prípade zvýšeného pH v žalúdku (pozri časť 4.5).

Distribúcia

Po podaní jednotlivej intravenózne dávky 120 mg bosutinibu zdravým jedincom, bol priemerný distribučný objem 2 331 l (koeficient variácie [CV] 32%), čo naznačuje, že bosutinib je extenzívne distribuovaný do extravaskulárnych tkanív.

Bosutinib sa významne viazal na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* (94 %) a *ex vivo* u zdravých subjektov (96 %) a väzba nebola závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

Skúšania *in vitro* a *in vivo* ukázali, že bosutinib (východisková zlúčenina) sa prednostne metabolizuje u ľudí v pečeni. Po podaní jednotlivej alebo viacerých dávok bosutinibu (400 alebo 500 mg) ľuďom sa objavili hlavné cirkulujúce metabolity oxydechlorovaný (M2) a N-dezmetýlovaný (M5) bosutinib, s vedľajším cirkulujúcim metabolitom N-oxidom bosutinibu (M6). Systémová expozícia N-dezmetýlovanému metabolitu predstavovala 25 % z východiskovej zlúčeniny, kým oxydechlorovanému metabolitu tvorila 19 % východiskovej zlúčeniny. Všetky 3 metabolity vykazovali aktivitu, ktorá predstavovala ≤ 5 % aktivity bosutinibu v proliferáčnom teste na Src-transformovaných fibroblastoch bez potreby ukotvenia bunkových kultúr (anchorage-independent proliferation assay). V stolici boli hlavnými zložkami súvisiacimi s liekom bosutinib a N-dezmetýlovaný bosutinib. Skúšania *in vitro* na ľudských pečenejých mikrozómoch ukázali, že hlavný cytochróm P450 izoenzým, ktorý sa zúčastňuje na metabolizme bosutinibu je CYP3A4 a skúšania liekových interakcií preukázali, že ketokonazol a rifampicín má vplyv na farmakokinetiku bosutinibu (pozri časť 4.5). Nebola pozorovaná žiadna metabolická aktivita bosutinibu s CYP izoenzýmami 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A5.

Eliminácia

U zdravých jedincov, ktorým sa podala jednotlivá intravenózna dávka 120 mg bosutinibu, bol priemerný terminálny polčas vylučovania 35,5 hodín (CV 24%) a priemerný klírens bol 61,9 l/h (CV 26%). V skúšaní hmotnostnej rovnováhy s perorálnym bosutinibom sa počas 9 dní zaznamenalo priemerne 94,6 % celkovo podanej dávky; stolica (91,3 %) bola hlavnou cestou vylučovania a 3,29 % dávky sa zistilo v moči. Sedemdesiatpäť percent dávky sa zaznamenalo počas 96 hodín. Vylučovanie nezmeneného bosutinibu do moču bolo nízke, tvorilo približne 1 % podanej dávky, ako u zdravých subjektov, tak aj pacientov s pokročilými malígnymi solídnymi nádormi.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

V klinickom skúšaní s podaním jednej perorálnej dávky bosutinibu (200 mg) spolu s jedlom bola hodnotená kohorta 18 subjektov s poruchou funkcie pečene (klasifikácia triedy A, B a C podľa Childa-Pugha) a 9 zhodných zdravých subjektov. c_{\max} bosutinibu v plazme sa zvýšila 2,4-násobne, 2-násobne a 1,5-násobne v Childových-Pughových triedach A, B a C; AUC bosutinibu v plazme sa zvýšila 2,3-násobne, 2-násobne a 1,9-násobne v uvedenom poradí. $t_{1/2}$ bosutinibu sa predĺžil u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými subjektmi.

Porucha funkcie obličiek

V klinickom skúšaní s pacientami s poruchou funkcie obličiek bola jedna dávka 200 mg bosutinibu podávaná s jedlom 26 subjektom s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek a 8 porovnateľným zdravým dobrovoľníkom. Porucha funkcie obličiek bola hodnotená na základe CL_{cr} (výpočet podľa Cockcroft-Gaultovho vzorca) < 30 ml/min. (závažná porucha funkcie obličiek), $30 \leq CL_{cr} \leq 50$ ml/min. (stredne závažná porucha funkcie obličiek) alebo $50 < CL_{cr} \leq 80$ ml/min. (mierna porucha funkcie obličiek). Subjekty so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek mali v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi zvýšenie AUC o 35 % resp. 60 %. Maximálna expozícia c_{\max} sa v skupinách so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek zvýšila o 28 % resp. o 34 %. Expozícia bosutinibu sa nezvýšila u subjektov s miernou poruchou funkcie obličiek. Polčas eliminácie bosutinibu u subjektov s poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u zdravých subjektov.

Úpravy dávkovania pri poruche funkcie obličiek boli založené na výsledkoch tohto klinického skúšania a známej lineárnej farmakokinetike bosutinibu v rozmedzí dávok 200 až 600 mg.

Vek, pohlavie a rasa

Neuskutočnili sa žiadne formálne skúšania na hodnotenie vplyvu týchto demografických faktorov. Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s Ph⁺ leukémiou alebo malígnym solídnym nádorom

a u zdravých subjektov naznačujú, že neexistujú žiadne klinicky relevantné vplyvy veku, pohlavia alebo telesnej hmotnosti. Populačné farmakokinetické analýzy odhalili, že Aziati mali o 18 % nižší klírens, čo zodpovedá približne 25 % zvýšeniu expozície bosutinibu (AUC).

Pediatrická populácia

Bosulif sa doteraz neskúmal u detí a mladistvých do 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bosutinib sa hodnotil v rámci štúdií bezpečnostnej farmakológie, toxicity opakovaného podávania dávky, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a fototoxicity.

Bezpečnostná farmakológia

Bosutinib nemal účinky na respiračné funkcie. Pri skúmaní centrálného nervového systému (CNS) bosutinibom liečené potkany vykazovali zmenšenú veľkosť zreníc a poruchy chôdze. Hladina bez pozorovaného účinku (no observed effect level, NOEL) sa pre veľkosť zreníc nestanovila, ale NOEL pre poruchu chôdze bola pri expozícii približne 11-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg a 8-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 500 mg (podľa c_{max} voľnej formy u príslušných druhov). Aktivita bosutinibu *in vitro* v hERG pokusoch naznačovala jeho potenciál v predlžovaní srdcovej ventrikulárnej repolarizácie (QTc). V štúdií s perorálnym podaním bosutinibu u psov nevedol bosutinib k zmenám krvného tlaku, abnormálnym predsieňovým alebo komorovým arytmiám alebo predĺženiu PR, QRS alebo QTc na EKG pri expozíciách na úrovni 3-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg a 2-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 500 mg (podľa c_{max} voľnej formy u príslušných druhov). Bol pozorovaný oneskorený vzostup srdcovej frekvencie. V štúdií s intravenóznym podaním u psov boli pozorované prechodné zvýšenie srdcovej frekvencie a poklesy krvného tlaku a minimálne predĺženie QTc (< 10 ms) pri expozíciách v rozmedzí približne 6- až 20-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg a v rozmedzí 4- až 15-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 500 mg (podľa c_{max} voľnej formy u príslušných druhov). Vzťah medzi pozorovanými účinkami a liečbou nebol presvedčivý.

Toxicita pri opakovanom podávaní

Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní u potkanov až do 6 mesiacov trvania a u psov až do 9 mesiacov trvania odhalili, že primárnym cieľovým orgánom toxicity bosutinibu je gastrointestinálny systém. Klinické známky toxicity zahŕňali zmeny stolice a boli spojené s obmedzením konzumácie jedla a stratou telesnej hmotnosti, čo príležitostne viedlo k úhynu alebo elektívnej eutanázii.

Histopatologicky boli pozorované dilatácia lúmenu, hyperplázia pohárikových buniek, hemorágie, erózie a edém črevného traktu a sínusová erytrocytóza a hemorágia v mezenterických lymfatických uzlinách. Pečeň bola tiež identifikovaná ako cieľový orgán u potkanov. Toxicity boli charakterizované zvýšenou hmotnosťou pečene v korelácii s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktorá sa vyskytla počas neprítomnosti zvýšených hladín pečeňových enzýmov alebo mikroskopických znakov hepatocelulárnej cytotoxicity, relevantnosť u ľudí nie je známa. Porovnanie úrovne expozície medzi druhmi ukazuje, že expozície, ktoré nevyvolali nežiaduce udalosti v 6-mesačných štúdiách toxicity u potkanov a 9-mesačných štúdiách toxicity u psov boli podobné expozícii u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg alebo 500 mg (podľa AUC voľnej formy u príslušných druhov).

Genotoxicita

Štúdie genotoxicity na bakteriálnych systémoch *in vitro* a na mamálnych systémoch *in vitro* a *in vivo*, s metabolickou aktiváciou alebo bez nej, nepreukázali mutagénny potenciál bosutinibu.

Reprodukčná a vývojová genotoxicita

V štúdií fertility u potkanov bola u samcov plodnosť ľahko znížená. U samičích jedincov bolo pozorované zvýšenie embryonálnej resorpcie a pokles počtu implantácií vajícok a pokles počtu životaschopných embryí. Dávka, pri ktorej neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na reprodukciu u samcov (30 mg/kg/deň) a samičiek (3 mg/kg/deň) viedla v uvedenom poradí k expozícii rovnajúcej

sa 0,6- a 0,3-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg a 0,5- a 0,2-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 500 mg (podľa AUC voľnej formy u príslušných druhov). Vplyv na fertilitu u mužov sa nedá vylúčiť (pozri časť 4.6).

Expozícia plodu rádioaktivitou pochádzajúcou z bosutinibu počas tehotenstva bola preukázaná pri placentárnej transferovej štúdiu u gravidných potkanov Sprague-Dawley. V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov sa znížil počet narodených mláďat pri dávke ≥ 30 mg/kg/deň, zvýšila sa incidencia straty celého vrhu a znížil sa rast mláďat po narodení pri dávke 70 mg/kg/deň. Dávka, pri ktorej sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na vývoj (10 mg/kg/deň) viedla k expozíciám rovnajúcim sa 1,3-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg a 1,0-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 500 mg (podľa AUC voľnej formy u príslušných druhov). V štúdiu vývojovej toxicity u králikov na úrovni toxickej dávky pre matku boli pozorované anomálie plodu (spojené sternbrae a 2 plody mali rôzne orgánové nálezy) a ľahko znížená telesná hmotnosť plodov. Expozícia pri najvyššej dávke testovanej na králikoch (10 mg/kg/deň), ktorá nevedla k nežiaducim účinkom na plod bola 0,9- a 0,7-násobkom expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg alebo 500 mg (podľa AUC voľnej formy u príslušných druhov).

Po jednotlivom perorálnom (10 mg/kg) podaní rádioizotopom [^{14}C] značeného bosutinibu dojčiacim potkanom Sprague-Dawley, bola rádioaktivita zreteľne vylučovaná do mlieka už 0,5 hodiny po podaní. Koncentrácia rádioaktivity v mlieku bola 8-násobne vyššia než v plazme. To viedlo k merateľným koncentráciám rádioaktivity, ktorá sa objavila v plazme dojčených mláďat.

Karcinogenita

V 2-ročnej štúdiu karcinogenicity na potkanoch a v 6-mesačnej štúdiu na rasH2 myšiach nebol bosutinib karcinogénny.

Fototoxická

Bosutinib preukázal schopnosť absorbovať svetlo v rozsahu UV-B a UV-A a je distribuovaný do kože a uveálneho traktu pigmentovaných potkanov. Bosutinib však nepreukázal potenciál pre fototoxicitu týkajúcu sa kože alebo očí u pigmentovaných potkanov vystavených bosutinibu v prítomnosti UV žiarenia pri expozíciách do 3-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 400 mg a do 2-násobku expozície u ľudí po podaní klinickej dávky 500 mg (podľa c_{\max} voľnej formy u príslušných druhov).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
poloxamér 188
povidón (E1201)
stearan horečnatý (E470b)

Obal tablety

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely nepriehľadný 3-vrstvový PVC/polychlorotrifluoroetylén/PVC blister so zatavenou fóliou na zadnej strane obsahujúci 14 alebo 15 tabliet.

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 28, 30 alebo 112 tabliet.

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 28 alebo 30 tabliet.

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 28 alebo 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. marca 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety
bosutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg bosutinibu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet.
30 filmom obalených tabliet.
112 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužité lieky zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/818/001 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/13/818/002 (30 filmom obalených tabliet)
EU/1/13/818/005 (112 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Bosulif 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety
bosutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety
bosutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg bosutinibu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet.
30 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitú lieky zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/818/006 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/13/818/007 (30 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Bosulif 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety
bosutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety
bosutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg bosutinibu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet.
30 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužité lieky zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/818/003	28 filmom obalených tabliet
EU/1/13/818/004	30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Bosulif 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety
bosutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety
Bosulif 400 mg filmom obalené tablety
Bosulif 500 mg filmom obalené tablety
bosutinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Bosulif a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bosulif
3. Ako užívať Bosulif
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bosulif
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bosulif a na čo sa používa

Bosulif obsahuje účinnú látku bosutinib. Je používaný na liečbu dospelých pacientov, ktorí trpia typom leukémie nazývanej Philadelphia chromozóm pozitívna (Ph-pozitívna) chronická myelocytová leukémia (CML), u ktorých bolo toto ochorenie novodiagnostikované alebo u ktorých predchádzajúce lieky používané na liečbu CML neúčinkovali alebo nie sú pre nich vhodné. Ph-pozitívna CML je druh rakoviny krvi, ktorý núti ľudské telo vytvárať príliš veľa bielych krviniek špecifického typu, nazývaných granulocyty.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, ako Bosulif pôsobí alebo prečo vám bol liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bosulif

Neužívajte Bosulif

- Ak ste alergický na bosutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak vám lekár povedal, že vaša pečeň je poškodená a nepracuje normálne.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Bosulif, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- **Ak máte alebo ste v minulosti mali problémy s pečeňou.** Informujte vášho lekára, ak ste mali v minulosti problémy s pečeňou, vrátane hepatitídy (infekcia alebo zápal pečene) akéhokoľvek druhu alebo sa u vás vyskytli ktorékoľvek z nasledovných prejavov a príznakov svedčiacich pre problémy s pečeňou: svrbenie, žlté sfarbenie očí alebo kože, tmavý moč a bolesť alebo nepríjemný pocit pod pravým rebrovým oblúkom. Váš lekár by vám mal vyšetriť pečeňové testy, aby skontroloval funkciu vašej pečene ešte pred začatím liečby Bosulifom a počas prvých 3 mesiacov liečby Bosulifom a vždy, keď si to vyžiada váš klinický stav.

- **Ak máte hnačku alebo vracanie.** Informujte vášho lekára, ak sa u vás vyvinú ktorékoľvek z nasledovných prejavov a príznakov: zvýšený počet stolíc za deň nad obvyklý počet, zvýšený počet epizód vracania, prítomnosť krvi vo zvratkoch, stolici alebo moči alebo ak máte čierne stolice (stolica má vzhľad smoly). Obráťte sa na svojho lekára či vami zvolená liečba vracania môže vyvolať väčšie riziko arytmií srdca. Obráťte sa na svojho lekára predovšetkým v prípade, že chcete užívať liek obsahujúci domperidón na liečbu nevoľnosti a/alebo vracania. Liečba nevoľnosti alebo vracania takýmito liekmi spolu s Bosulifom môže vyvolať väčšie riziko nebezpečných arytmií srdca.
- **Ak trpíte problémami s krvácanosťou.** Informujte vášho lekára, ak sa u vás vyvinú ktorékoľvek z nasledovných prejavov a príznakov ako sú: neobvyklé krvácanie alebo vznik podliatin bez predchádzajúceho úrazu.
- **Ak sa u vás objaví infekcia.** Informujte vášho lekára, ak sa u vás vyvinú ktorékoľvek z nasledovných prejavov a príznakov ako sú: horúčka, problémy s močom ako pálenie pri močení, nový kašeľ alebo bolesť v krku.
- **Ak sa u vás objaví zadržiavanie tekutín.** Informujte vášho lekára, ak sa u vás vyvinú ktorékoľvek z nasledovných prejavov a príznakov svedčiacich pre zadržiavanie tekutín počas liečby Bosulifom ako sú opuchy členkov, nôh alebo dolných končatín, sťažené dýchanie, bolesť na hrudi alebo kašeľ (môže ísť o príznaky zadržiavania tekutín v pľúcach alebo hrudníku).
- **Ak máte problémy so srdcom.** Informujte vášho lekára ak máte srdcovú poruchu, ako je nepravidelná činnosť srdca (arytmie) alebo abnormálny elektrokardiografický nález nazývaný „predĺženie QT intervalu“. Toto je dôležité vždy, ale obzvlášť v situácii, kedy trpíte častými alebo dlhotrvajúcimi hnačkami ako je uvedené vyššie. Ak omdliete (stratíte vedomie) alebo máte nepravidelný srdcový rytmus počas užívania Bosulifu, informujte neodkladne vášho lekára, pretože to môže byť prejav závažného srdcového ochorenia.
- **Informujte vášho lekára, ak vám povedali, že máte problémy s obličkami.** Informujte vášho lekára, ak močíte častejšie a tvoríte väčšie množstvo moču bledého sfarbenia alebo ak močíte menej často a tvoríte menšie množstvo moču tmavého sfarbenia. Takisto informujte svojho lekára, ak chudnete alebo pozorujete opuchy členkov, nôh, dolných končatín, rúk alebo tváre.
- **Ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B.** Dôvodom je, že Bosulif by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.
- **Ak máte alebo ste mali problémy s pankreasom.** Informujte vášho lekára, ak sa u vás objaví bolesť brucha alebo brušný diskomfort (neprijemný pocit).
- **Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov: závažné kožné vyrážky.** Informujte vášho lekára, ak sa u vás vyvinú ktorékoľvek z nasledovných prejavov a príznakov: šíriace sa bolestivé vyrážky červenej alebo purpurovej farby a pľuzgier a/alebo poškodenia sliznice (napr. v ústach a na perách).
- **Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov: bolesť v boku, krv v moči alebo menší objem moču.** Ak má vaše ochorenie veľmi závažný priebeh, telo nemusí byť schopné vylúčiť všetky odpadové látky produkované odumierajúcimi rakovinovými bunkami. Ide o tzv. syndróm nádorového rozpadu, ktorý môže do 48 hodín od podania prvej dávky Bosulifu viesť k zlyhaniu obličiek a k problémom so srdcom. Váš lekár o tomto riziku vie a zaistí, aby ste mali dostatočný príjem tekutín a taktiež vám poskytne ďalšie lieky, ktoré pomôžu vzniku tohto syndrómu zabrániť.

Ochrana proti slnku/UV žiareniu

Počas užívania bosutinibu môžete byť citlivejší na slnko alebo UV žiarenie. Je dôležité zakrývať si oblasti kože vystavené slnečnému žiareniu a používať krém na opaľovanie s vysokým slnečným ochranným faktorom (SPF).

Deti a dospelujúci

Bosulif sa neodporúča u ľudí vo veku do 18 rokov. Tento liek sa neskúmal u detí a dospelujúcich.

Iné lieky a Bosulif

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov získaných bez predpisu, vitamínov a rastlinných liečiv, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvňovať hladiny Bosulifu vo vašom organizme. Je potrebné informovať vášho lekára, ak užívate lieky obsahujúce účinné látky ako napríklad tie, ktoré sú uvedené nižšie:

Nasledovné účinné látky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov pri užívaní Bosulifu:

- Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a flukonazol, používané na liečbu hubových infekcií.
- Klaritromycín, telitromycín, erytromycín a ciprofloxacín, používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- Nefazodón, používaný na liečbu depresie.
- Mibefradil, diltiazem a verapamil, používané na zníženie krvného tlaku u ľudí s vysokým krvným tlakom.
- Ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir a darunavir, používané na liečbu vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV)/AIDS.
- Boceprevir a telaprevir, používané na liečbu hepatitídy C.
- Aprepitant, používaný na prevenciu a liečbu nauzey (nevoľnosti) a vracania.
- Imatinib, používaný na liečbu jedného typu leukémie.
- Krizotinib, používaný na liečbu jedného typu rakoviny pľúc nazývaného nemalobunkový karcinóm pľúc.

Nasledovné účinné látky môžu znižovať účinnosť Bosulifu:

- Rifampicín, používaný na liečbu tuberkulózy.
- Fenytoín a karbamazepín, používané na liečbu epilepsie.
- Bosentan, používaný na zníženie vysokého tlaku krvi v pľúcach (pľúcna arteriálna hypertenzia).
- Nafcilín, antibiotikum používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- Ľubovník bodkovaný (rastlinný liek získaný bez predpisu), používaný na liečbu depresie.
- Efavirenz a etravirin, používané na liečbu infekcií HIV/AIDS.
- Modafinil, používaný na liečbu určitých typov porúch spánku.

Počas liečby Bosulifom by ste sa mali vyhýbať užívaniu týchto liekov. Ak užívate niektorý z nich, informujte svojho lekára. Váš lekár môže zmeniť dávkovanie týchto liekov, zmeniť dávku Bosulifu alebo vás prestaviť na odlišný liek.

Nasledovné účinné látky môžu ovplyvňovať srdcový rytmus:

- Amiodarón, dizopyramid, prokaínamid, chinidín a sotalol, používané na liečbu srdcových porúch.
- Chlorochín, halofantrín, používané na liečbu malárie.
- Klaritromycín a moxifloxacin, antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- Haloperidol, používaný na liečbu psychotických ochorení ako je schizofrénia.
- Domperidón, používaný na liečbu nevoľnosti a vracania alebo na stimuláciu tvorby materského mlieka.
- Metadón, používaný na liečbu bolesti.

Tieto lieky by mali byť počas liečby Bosulifom užívané so zvýšenou opatrnosťou. Ak užívate ktorýkoľvek z nich, informujte vášho lekára.

Lieky tu uvedené nemusia byť jediné, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Bosulifom.

Bosulif a jedlo a nápoje

Neužívajte tento liek súbežne s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Bosulif sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné, pretože Bosulif by mohol poškodiť nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Bosulif.

U žien užívajúcich Bosulif sa odporúča používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke. Vracanie alebo hnačka môžu znižovať účinnosť antikoncepčných tabletiiek.

Existuje riziko, že liečba Bosulifom spôsobí zníženie fertility. Môžete požiadať o konzultáciu ohľadom uchovania spermií pred liečbou.

Ak dojčíte, informujte o tom vášho lekára. Počas liečby Bosulifom nesmiete dojčiť, pretože by to mohlo poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú závraty, máte rozmazané videnie alebo sa cítite nezvyčajne unavený, nešoférujte ani neobsluhujte stroje, kým tieto príznaky nevymiznú.

Bosulif obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 100 mg, 400 mg alebo 500 mg tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Bosulif

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Bosulif vám môže predpísať iba lekár, ktorý má skúsenosť s liečbou leukémie.

Dávka a spôsob podávania

Odporúčaná dávka u pacientov s novodiagnostikovanou CML je 400 mg jedenkrát denne. Odporúčaná dávka u pacientov, u ktorých predchádzajúce lieky používané na liečbu CML neúčinkovali alebo nie sú pre nich vhodné, je 500 mg jedenkrát denne. V prípade, že máte stredne závažné alebo závažné problémy s obličkami, lekár dávku zníži o 100 mg raz denne pri stredne závažných problémoch s obličkami a o ďalších 100 mg raz denne pri závažných problémoch s obličkami. Váš lekár môže následne dávku upraviť pomocou 100 mg tabliet v závislosti od vášho zdravotného stavu a/alebo od toho ako odpovedáte na liečbu. Tablety užívajte jedenkrát denne spolu s jedlom. Tablety prehltnite vcelku a zapite vodou.

Ak užijete viac Bosulifu, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľa tabliet Bosulifu alebo užijete vyššiu dávku ako potrebujete, kontaktujte ihneď lekára a poraďte sa. Ak je to možné, ukážte lekárovi balenie lieku alebo túto písomnú informáciu pre používateľa. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť Bosulif

Ak vynecháte dávku o menej ako 12 hodín, užite vašu odporúčanú dávku. Ak vynecháte dávku o viac ako 12 hodín, užite vašu ďalšiu dávku v pravidelnom čase na nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Ak prestanete užívať Bosulif

Neprestaňte užívať Bosulif, kým vám to nepovie váš lekár. Ak nemôžete užívať liek podľa odporúčania vášho lekára alebo máte pocit, že ho už nepotrebuje, kontaktujte ihneď vášho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Musíte okamžite kontaktovať svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov (pozri tiež časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Bosulif):

Poruchy krvi. Ihneď informujte vášho lekára, ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto príznakov: krvácanie, horúčka alebo ľahký vznik podliatin (môžete mať poruchu krvného alebo lymfatického systému).

Poruchy pečene. Ihneď informujte vášho lekára, ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto príznakov: svrbenie, žlté sfarbenie očí alebo kože, tmavý moč a bolesť alebo nepríjemný pocit pod pravým rebrovým oblúkom alebo horúčka.

Ochorenia žalúdka/čreva. Informujte vášho lekára, ak sa u vás objaví bolesť žalúdka, pálenie záhy, hnačka, zápcha, nevoľnosť a vracanie.

Problémy so srdcom. Informujte vášho lekára, ak máte srdcové ochorenie, ako je neobvyklý nález na elektrokardiograme nazývaný „predĺženie QT intervalu“ alebo ak počas užívania Bosulifu omdliete (strata vedomia) alebo máte nepravidelný srdcový rytmus.

Reaktivácia žltacky typu B. Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia – opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

Závažné kožné reakcie. Ihneď informujte vášho lekára, ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto príznakov: šíriace sa bolestivé vyrážky červenej alebo purpurovej farby a pľuzgiere a/alebo poškodenia sliznice (napr. v ústach a na perách).

Vedľajšie účinky Bosulifu môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Pokles počtu krvných doštičiek, červených krviniek a/alebo neutrofilov (typ bielych krviniek).
- Hnačka, vracanie, bolesť žalúdka, nevoľnosť.
- Horúčka, opuchy rúk, nôh alebo tváre, únava, slabosť.
- Infekcia dýchacieho traktu.
- Nazofaryngitída (zápal nosohltana).
- Zmeny v krvných testoch na stanovenie vplyvu Bosulifu na vašu pečeň a/alebo pankreas, obličky.
- Nechutenstvo.
- Bolesť kĺbov, bolesť chrbta.
- Bolesť hlavy.
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť svrbivá a/alebo rozšírená na celé telo.
- Kašeľ.
- Dýchavičnosť.
- Pocit nerovnováhy (závrat).
- Tekutina v pľúcach (pleurálny výpotok).
- Svrbenie.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Nízky počet bielych krviniek (leukopénia).
- Podráždenie žalúdka (gastritída), krvácanie zo žalúdka alebo tenkého čreva.
- Bolesť na hrudi, bolesť.
- Toxické poškodenie pečene, abnormálna funkcia pečene vrátane ochorenia pečene.
- Infekcia pľúc (pneumónia), chrípka, bronchitída (zápal priedušiek).
- Porucha srdcového rytmu, ktorá predisponuje k poruchám vedomia, závratom a palpitáciám (búšeniu srdca).
- Zvýšenie krvného tlaku.
- Vysoká hladina draslíka v krvi, nízka hladina fosforu v krvi, nadmerná strata telových tekutín (dehydratácia).
- Bolesť svalov.
- Porucha vnímania chuti (dysgeúzia).
- Akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, poškodenie obličiek.
- Tekutina okolo srdca (perikardiálny výpotok).
- Zvonenie v ušiach (tinitus).
- Urtikária (žihľavka), akné.
- Fotosenzitívna reakcia (citlivosť na UV lúče zo slnka a iných svetelných zdrojov).
- Alergická reakcia.
- Neobvykle vysoký krvný tlak v tepnách pľúc (pľúcna hypertenzia).
- Akútny zápal pankreasu (akútna pankreatitída).
- Respiračné zlyhávanie (zlyhávanie dýchania).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Horúčka spojená s nízkym počtom bielych krviniek (febrilná neutropénia).
- Poškodenie pečene.
- Život ohrozujúca alergická reakcia (anafylaktický šok).
- Neobvyklé nahromadenie tekutiny v pľúcach (akútny pľúcny edém).
- Kožná vyrážka.
- Zápal obalu srdca, tzv. osrdcovníka (perikarditída).
- Výrazný pokles v počte granulocytov (typ bielych krviniek).
- Závažná kožná porucha (multiformný erytém).
- Nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový rytmus, svalové kŕče, záchvaty, zakalený moč a únava spojená s abnormálnymi výsledkami laboratórných testov (vysoké hladiny draslíka, kyseliny močovej a fosforu v krvi a nízke hladiny vápnika v krvi), ktoré môžu viesť k zmenám vo fungovaní obličiek a akútnemu zlyhávaniu obličiek – (syndróm rozpadu nádoru (TLS)).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Závažné kožné poruchy (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) spôsobené alergickou reakciou, exfoliatívna vyrážka (tvorba šupín, olupovanie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bosulif

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fólii blistra a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo známky manipulácie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte

do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bosulif obsahuje

- Liečivo je bosutinib. Filmom obalené tablety Bosulif sú dostupné v rôznych silách.
Bosulif 100 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg bosutinibu (ako monohydrát).
Bosulif 400 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg bosutinibu (ako monohydrát).
Bosulif 500 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg bosutinibu (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy (E468), poloxamér 188, povidón (E1201) a stearan horečnatý (E470b). Obal tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec (E553b) a žltý oxid železitý (E172 pre Bosulif 100 mg a 400 mg) alebo červený oxid železitý (E172 pre Bosulif 400 mg a 500 mg).

Ako vyzerá Bosulif a obsah balenia

Bosulif 100 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, obojstranne vypuklé, s vyrytým nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Bosulif 100 mg je dostupný v blistroch obsahujúcich buď 14 alebo 15 filmom obalených tabliet v baleniach po 28 alebo 30 filmom obalených tabliet alebo 112 filmom obalených tabliet.

Bosulif 400 mg filmom obalené tablety sú oranžové, oválne, obojstranne vypuklé, s vyrytým nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „400“ na druhej strane.

Bosulif 400 mg je dostupný v blistroch obsahujúcich buď 14 alebo 15 filmom obalených tabliet v baleniach po 28 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Bosulif 500 mg filmom obalené tablety sú červené, oválne, obojstranne vypuklé, s vyrytým nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „500“ na druhej strane.

Bosulif 500 mg je dostupný v blistroch obsahujúcich buď 14 alebo 15 filmom obalených tabliet v baleniach po 28 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België / Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

España
Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.