

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Bosulif 100 mg filmsko obložene tablete
Bosulif 400 mg filmsko obložene tablete
Bosulif 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bosulif 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg bosutiniba (v obliki monohidrata).

Bosulif 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg bosutiniba (v obliki monohidrata).

Bosulif 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg bosutiniba (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bosulif 100 mg filmsko obložene tablete

rumene, ovalne (širina: 5,6 mm; dolžina: 10,7 mm), bikonveksne filmsko obložene tablete, z odtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "100" na drugi strani

Bosulif 400 mg filmsko obložene tablete

oranžne, ovalne (širina: 8,8 mm; dolžina: 16,9 mm), bikonveksne filmsko obložene tablete, z odtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "400" na drugi strani

Bosulif 500 mg filmsko obložene tablete

rdeče, ovalne (širina: 9,5 mm; dolžina: 18,3 mm), bikonveksne filmsko obložene tablete, z odtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "500" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bosulif je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- z novo odkrito kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML) v kronični fazi,
- s Ph+ KML v kronični fazi, pospešeni fazi in blastni fazi, ki so bili predhodno zdravljeni z enim ali več zaviralci tirozin-kinaze (TKI(s) – *Tyrosine Kinase Inhibitor(s)*) in pri katerih zdravljenje z imatinibom, nilotinibom ali dasatinibom ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov s

KML.

Odmerjanje

Novo odkrita Ph+ KML v kronični fazi

Priporočeni odmerek je 400 mg bosutiniba enkrat na dan.

Ph+ KML v kronični fazi, pospešeni fazi ali blastni fazi z neodzivnostjo ali neprenašanjem predhodnega zdravljenja

Priporočeni odmerek je 500 mg bosutiniba enkrat na dan.

V kliničnih preskušanjih za obe indikaciji se je zdravljenje z bosutinibom nadaljevalo do napredovanja bolezní ali neprenašanja zdravljenja.

Prilagajanje odmerka

V klinični študiji 1./2. faze pri bolnikih s KML, ki so bili neodzivni ali niso prenašali predhodnega zdravljenja, so dovolili povečanje odmerka s 500 mg na 600 mg enkrat na dan s hrano, in sicer pri bolnikih, ki niso dosegli popolnega hematološkega odziva (CHR – *Complete Hematologic Response*) do 8. tedna ali popolnega citogenetskega odziva (CCyR – *Complete Cytogenetic Response*) do 12. tedna in niso imeli neželenih učinkov stopnje 3 ali več, ki bi lahko bili povezani s preskušanim zdravilom. V študiji 3. faze pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi, ki so se zdravili z bosutinibom 400 mg, pa so dovolili povečanje odmerka v korakih po 100 mg do največ 600 mg enkrat na dan s hrano, če pri bolniku po 3 mesecih niso dokazali prepisov gena "Breakpoint Cluster Region-Abelson" (BCR-ABL) $\leq 10\%$, če v času povečanja ni imel neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 in če so vse nehematološke toksičnosti izzvenele do vsaj stopnje 1.

V klinični študiji 1./2. faze pri bolnikih s KML, ki so bili neodzivni ali niso prenašali predhodnega zdravljenja in so zdravljenje začeli z odmerkom ≤ 500 mg, so pri 93 bolnikih (93/558; 16,7 %) odmerek povečali na 600 mg na dan.

V študiji 3. faze pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi, ki so zdravljenje z bosutinibom začeli z odmerkom 400 mg, so pri skupno 58 bolnikih (21,6 %) odmerek povečali na 500 mg. Poleg tega so pri 10,4 % bolnikov iz skupine, ki se je zdravila z bosutinibom, odmerek nadalje povečali na 600 mg.

Odmerkov, večjih od 600 mg na dan, niso preučevali in se jih zato ne sme uporabljati.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Če pride do klinično pomembne zmerne ali hude nehematološke toksičnosti, je treba zdravljenje z bosutinibom prekiniti; ko toksični učinki izzvenijo, se sme zdravljenje nadaljevati z odmerkom, zmanjšanim za 100 mg, enkrat na dan. Če je to klinično primerno, je treba razmisliti o ponovnem povečanju odmerka na odmerek, kakršen je bil pred zmanjšanjem, ki ga je treba jemati enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih so uporabljali tudi odmerke, manjše od 300 mg na dan, vendar učinkovitosti niso dokazali.

Povečane vrednosti jetrnih transaminaz: Če pride do povečanja vrednosti jetrnih transaminaz, ki presega 5-kratnik zgornje meje normale (ZMN), je treba zdravljenje z bosutinibom prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja na $\leq 2,5$ -kratnik ZMN; nato se sme zdravljenje nadaljevati z odmerkom 400 mg enkrat na dan. Če okrevanje traja dlje kot 4 tedne, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bosutinibom. Če pride do povečanja vrednosti transaminaz ≥ 3 -kratnik ZMN ob sočasnem povečanju vrednosti bilirubina > 2 -kratnik ZMN in alkalne fosfataze za < 2 -kratnik ZMN, je treba zdravljenje z bosutinibom prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Diareja: Če se pojavi diareja stopnje 3-4 po merilih NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (NCI CTCAE – *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), je treba zdravljenje z bosutinibom prekiniti; ko pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 , se sme zdravljenje nadaljevati z odmerkom 400 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Hematološki neželeni učinki

Zmanjšanje odmerkov je priporočljivo pri hudi ali dolgotrajni nevtropeniji in trombocitopeniji, kot je opisano v preglednici 1:

Preglednica 1 – Prilagajanje odmerka pri nevtropeniji in trombocitopeniji

<p>ANC^a < 1,0 x 10⁹/l in/ali število trombocitov < 50 x 10⁹/l</p>	<p>Zdravljenje z bosutinibom prekinite, dokler ni ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Če pride do izboljšanja v roku 2 tednov, zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom bosutiniba. Če število krvnih celic ostane majhno > 2 tedna, je po izboljšanju treba odmerek zmanjšati za 100 mg in nadaljevati z zdravljenjem.</p> <p>Če se ponovno pojavi citopenija, je po izboljšanju treba odmerek dodatno zmanjšati za 100 mg in nadaljevati z zdravljenjem.</p> <p>Uporabljali so odmerke, manjše od 300 mg na dan, vendar učinkovitosti niso dokazali.</p>
--	---

^a ANC = absolutno število nevtrofilcev (*Absolute Neutrophil Count*)

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših niso potrebna posebna priporočila glede odmerjanja. Ker so podatki glede uporabe pri starejših omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Bolniki s serumskim kreatininom > 1,5-kratnik ZMN so bili iz študij KML izključeni. Med študijami so pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic opazili povečanje izpostavljenosti (površina pod krivuljo [AUC – *Area Under Curve*]).

Novo odkrita Ph+ KML v kronični fazi

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CL_{Cr} – *Creatinine Clearance*] 30 do 50 ml/min, ocenjen po Cockcroft-Gaultovi formuli) je priporočeni odmerek bosutiniba 300 mg na dan s hrano (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CL_{Cr} < 30 ml/min, ocenjen po Cockcroft-Gaultovi formuli) je priporočeni odmerek bosutiniba 200 mg na dan s hrano (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih se niso pojavili hudi ali dolgotrajni zmerni neželeni učinki in ki niso dosegli ustreznega hematološkega, citogenetskega ali molekularnega odziva, je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 400 mg enkrat na dan s hrano pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic oziroma na 300 mg enkrat na dan pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Ph+ KML v kronični fazi, pospešeni fazi ali blastni fazi z neodzivnostjo ali neprenašanjem predhodnega zdravljenja

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CL_{Cr} od 30 do 50 ml/min, izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli) je priporočeni odmerek bosutiniba 400 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CL_{Cr} < 30 ml/min, izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli) je priporočeni odmerek bosutiniba 300 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih se niso pojavili hudi ali dolgotrajni zmerni neželeni učinki in ki niso dosegli ustreznega hematološkega, citogenetskega ali molekularnega odziva, je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 500 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic oziroma na 400 mg enkrat na dan pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Srčne bolezni

Bolniki z nenadzorovano ali klinično pomembno boleznijo srca (npr. nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje ali nestabilna angina pectoris) so bili iz kliničnih študij izključeni. Pri bolnikih s klinično pomembnimi srčnimi boleznimi je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nedavne ali obstoječe klinično pomembne bolezni prebavil

Bolniki z nedavno ali obstoječo klinično pomembno boleznijo prebavil (npr. hudo bruhanje in/ali diareja) so bili iz kliničnih študij izključeni. Pri bolnikih z nedavno ali obstoječo klinično pomembno boleznijo prebavil je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bosutiniba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Bosulif je treba jemati peroralno, enkrat na dan, s hrano (glejte poglavje 5.2). Če bolnik pozabi vzeti odmerek in mine več kot 12 ur, ne sme dobiti dodatnega odmerka, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Okvara jeter (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nenormalno delovanje jeter

Zdravljenje z bosutinibom je povezano s povečanjem vrednosti serumskih transaminaz (alanin-aminotransferaza [ALT], aspartat-aminotransferaza [AST]).

Vrednosti transaminaz so se običajno povečale zgodaj po začetku zdravljenja (pri > 80 % bolnikov, pri katerih je prišlo do povečanih vrednosti transaminaz katerekoli stopnje, je do prvega dogodka prišlo v prvih treh mesecih). Bolniki, ki prejemajo bosutinib, morajo opraviti teste delovanja jeter, in sicer pred začetkom zdravljenja, enkrat na mesec v prvih 3 mesecih zdravljenja, potem pa kot je klinično indicirano.

Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi transaminaz je treba začasno prekiniti zdravljenje z bosutinibom (pri tem je treba upoštevati zmanjšanje odmerka po izboljšanju na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost) in/ali dokončno ukiniti zdravljenje z bosutinibom. Povečane vrednosti transaminaz, še zlasti ob sočasnem povečanju vrednosti bilirubina, so lahko zgodnji znak z zdravilom povzročenih poškodb jeter; te bolnike je treba ustrezno obravnavati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Diareja in bruhanje

Zdravljenje z bosutinibom je povezano z diarejo in bruhanjem, zato je pri bolnikih z nedavno ali obstoječo klinično pomembno boleznijo prebavil to zdravilo treba uporabljati previdno in šele po skrbni oceni koristi in tveganj, saj so bili ti bolniki iz kliničnih študij izključeni. Bolnike z diarejo in bruhanjem je treba obravnavati z uporabo standardnega zdravljenja, ki vključuje antidiaroidike ali antiemetike in/ali nadomeščanje tekočine. Poleg tega se lahko diarejo in bruhanje obvladuje tudi z začasno prekinitvijo jemanja bosutiniba, zmanjšanjem odmerka in/ali ukinitvijo bosutiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Antiemetik domperidon lahko podaljša interval QT (QTc) in povzroči aritmijo

“torsade de pointes”, zato se je treba sočasni uporabi z domperidonom izogibati. Uporablja se lahko le, če druga zdravila niso učinkovita. V tem primeru je obvezna individualna ocena razmerja med koristjo in tveganjem, bolnike pa je treba spremljati glede pojava podaljšanja QTc.

Mielosupresija

Zdravljenje z bosutinibom je povezano z mielosupresijo, ki je opredeljena kot anemija, nevtropenija in trombocitopenija. Popolno krvno sliko je treba preveriti enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja, potem pa enkrat na mesec ali kot je klinično indicirano. Mielosupresijo naj se/se lahko obvladuje z začasno prekinitvijo jemanja bosutiniba, zmanjšanjem odmerka in/ali ukinitvijo bosutiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zastajanje tekočine

Zdravljenje z bosutinibom je lahko povezano z zastajanjem tekočine, vključno s perikardialnim izlivom, plevralnim izlivom, pljučnim edemom in/ali perifernim edemom. Bolnike je treba spremljati in obravnavati z uporabo standardnega zdravljenja. Poleg tega se lahko zastajanje tekočine obvladuje tudi z začasno prekinitvijo jemanja bosutiniba, zmanjšanjem odmerka in/ali ukinitvijo bosutiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Serumska lipaza

Opazili so povečane vrednosti serumske lipaze. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa priporočajo previdnost. V primeru, da povečane vrednosti lipaze spremljajo tudi trebušni simptomi, je treba z jemanjem bosutiniba prekiniti in z ustreznimi diagnostičnimi metodami izključiti pankreatitis (poglavje 4.2).

Okužbe

Bosutinib lahko poveča nagnjenost bolnikov k bakterijskim, glivičnim, virusnim ali protozojskim okužbam.

Proaritmični potencial

Opazili so podaljšanje QTc brez spremljajoče aritmije, ocenjeno z avtomatskim čitalcem. Bosutinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo ali predispozicijo za podaljšanje QTc, pri bolnikih z nenadzorovano ali klinično pomembno srčno boleznijo (vključno z nedavnim miokardnim infarktom, kongestivnim srčnim popuščanjem, nestabilno angino pectoris ali klinično pomembno bradikardijo) ali pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QTc (npr. antiaritmiki in druge učinkovine, ki lahko podaljšajo QTc [poglavje 4.5]). Prisotnost hipokaliemije in hipomagneziemije lahko ta učinek še okrepi.

Priporočajo spremljanje vpliva na QTc ter elektrokardiogram (EKG) pred začetkom zdravljenja z bosutinibom in kadar je to klinično potrebno. Pred začetkom zdravljenja z bosutinibom je treba odpraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, med zdravljenjem pa redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s KML lahko zdravljenje z bosutinibom povzroči klinično pomembno poslabšanje delovanja ledvic. Pri bolnikih, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni z bosutinibom, so opazili, da sčasoma pride do zmanjšanja ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate*). Pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi, ki so se zdravili z odmerkom 400 mg, je bilo pri zdravljenih bolnikih mediano zmanjšanje eGFR od izhodišča 11,1 ml/min/1,73 m² po 1 letu in 14,1 ml/min/1,73 m² po 5 letih. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KML, ki so se zdravili z odmerkom 500 mg, je bilo pri zdravljenih bolnikih mediano zmanjšanje eGFR 9,1 ml/min/1,73 m² po 1 letu, 11,4 ml/min/1,73 m² po 5 letih in 16,1 ml/min/1,73 m² po 10 letih. Pri bolnikih s predhodno zdravljeno KML in KML v napredovalem stadiju, ki so se zdravili z odmerkom 500 mg, so pri zdravljenih bolnikih opazili mediano zmanjšanje eGFR za 7,6 ml/min/1,73 m² po 1 letu, 12,3 ml/min/1,73 m² po 5 letih in 15,9 ml/min/1,73 m² po 10 letih. Pred začetkom zdravljenja z bosutinibom je pomembno oceniti delovanje ledvic in ga med zdravljenjem pozorno spremljati, zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic ali bolnikih z dejavniki tveganja za motnjo delovanja ledvic,

vključno s sočasno uporabo potencialno nefrotoksičnih zdravil, kot so diuretiki, zaviralci ACE, antagonisti angiotenzinskih receptorjev in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

V študiji okvare ledvic se je pri preskušancih z zmerno in hudo okvaro delovanja ledvic povečevala izpostavljenost bosutinibu. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s serumskim kreatininom > 1,5-kratnik ZMN so bili iz študij KML izključeni. S populacijsko farmakokinetično analizo so med študijami pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic na začetku zdravljenja opazili povečanje izpostavljenosti (AUC) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Klinični podatki pri bolnikih s KML z zmerno okvaro ledvic, ki prejemajo povečan odmerek 600 mg bosutiniba, so zelo omejeni (n = 3).

Azijska rasa

Glede na populacijske farmakokinetične analize so imeli Azijci manjši očistek, kar je privedlo do povečane izpostavljenosti. Zato je treba te bolnike skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zlasti v primeru povečanja odmerka.

Hude kožne reakcije

Bosutinib lahko povzroči hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Zdravljenje z bosutinibom je treba trajno prekiniti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi huda kožna reakcija.

Sindrom lize tumorja

Zaradi možnosti pojava sindroma lize tumorja (TLS – *Tumour Lysis Syndrome*) je pred začetkom zdravljenja z bosutinibom priporočljivo korigirati klinično pomembno dehidracijo in visoke ravni sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila reaktivacija hepatitisa B (HBV), potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce tirozin-kinaze BCR-ABL. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtne izida.

Pred začetkom zdravljenja z bosutinibom je bolnike treba testirati glede okužbe s HBV. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na HBV (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih s pozitivnim testom na HBV med zdravljenjem, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje HBV. Prenašalce HBV, pri katerih je potrebno zdravljenje z bosutinibom, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV (glejte poglavje 4.8).

Občutljivost na svetlobo

Izogibati se je treba ali zmanjšati izpostavljenost neposrednemu sončnemu ali ultravijoličnemu (UV) sevanju, saj je zdravljenje z bosutinibom povezano s tveganjem za občutljivost na svetlobo. Bolnikom je treba naročiti, naj uporabljajo zaščitna oblačila in sredstvo za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem (SPF).

Zaviralci citokroma P-450 (CYP)3A

Sočasni uporabi bosutiniba z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A se je treba izogibati, ker povečajo plazemsko koncentracijo bosutiniba (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivo je, da izberemo drugo sočasno zdravilo (če je možno), ki nima potenciala za zaviranje CYP3A oz. je njegov tovrstni potencial minimalen.

Če je treba med zdravljenjem z bosutinibom uporabiti močan ali zmeren zaviralec CYP3A, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bosutinibom ali o zmanjšanju odmerka bosutiniba.

Induktorji CYP3A

Sočasni uporabi bosutiniba z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A se je treba izogibati, ker zmanjšajo plazemsko koncentracijo bosutiniba (glejte poglavje 4.5).

Vpliv hrane

Izogibati se je treba izdelkom iz grenivke, vključno z grenivkinim sokom, ter drugi hrani, za katero je znano, da zavira CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Vnos natrija s hrano

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg, 400 mg ali 500 mg tableto. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na bosutinib

Zaviralci CYP3A

Sočasni uporabi bosutiniba skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so med drugim itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir, izdelki iz grenivke, vključno z grenivkinim sokom) ali zmernimi zaviralci CYP3A (kot so med drugim flukonazol, ciprofloksacin, eritromicin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib) se je treba izogibati, ker povečajo plazemsko koncentracijo bosutiniba.

Sočasna uporaba blagih zaviralcev CYP3A skupaj z bosutinibom zahteva previdnost.

Priporočljivo je, da se za sočasno uporabo izbere drugo zdravilo, ki nima potenciala oziroma ima minimalen potencial za zaviranje CYP3A.

Če je treba med zdravljenjem z bosutinibom uporabiti močan ali zmeren zaviralec CYP3A, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bosutinibom ali o zmanjšanju odmerka bosutiniba.

V študiji pri 24 zdravih preskušancih, ki so na tešče prejeli 5 dnevni odmerkov po 400 mg ketokonazola (močnega zaviralca CYP3A) skupaj z enkratnim odmerkom 100 mg bosutiniba, je ketokonazol v primerjavi z uporabo bosutiniba samega povečal C_{max} bosutiniba za 5,2-krat ter AUC bosutiniba v plazmi za 8,6-krat.

V študiji pri 20 zdravih preskušancih, ki so na poln želodec prejeli enkratni odmerek 125 mg aprepitanta (zmerne zaviralca CYP3A) skupaj z enkratnim odmerkom 500 mg bosutiniba, je aprepitant v primerjavi z uporabo bosutiniba samega povečal C_{max} bosutiniba za 1,5-krat ter AUC bosutiniba v plazmi za 2,0-krat.

Induktorji CYP3A

Sočasni uporabi bosutiniba skupaj z močnimi induktorji CYP3A (kot so med drugim karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževka) ali zmernimi induktorji CYP3A (kot so med drugim bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) se je treba izogibati, ker zmanjšajo plazemsko koncentracijo bosutiniba.

Na podlagi velikega zmanjšanja izpostavljenosti bosutinibu, do katerega je prišlo pri sočasni uporabi z rifampicinom, povečanje odmerka bosutiniba pri sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A najverjetneje ne bo v zadostni meri nadomestilo zmanjšane izpostavljenosti.

Pri sočasni uporabi bosutiniba z blagimi induktorji CYP3A je potrebna previdnost.

Po sočasni uporabi enkratnega odmerka bosutiniba s 6 dnevnimi odmerki po 600 mg rifampicina se je izpostavljenost bosutinibu (C_{max} in AUC v plazmi) pri 24 zdravih preskušancih, ki so zdravili vzeli na

poln želodec, zmanjšala na 14 % (C_{max}) in 6 % (AUC) v primerjavi z vrednostmi, ko je bil 500 mg odmerek bosutiniba uporabljen samostojno.

Zaviralci protonske črpalke (PPIs – Proton Pump Inhibitors)

Pri sočasni uporabi bosutiniba s PPIs je potrebna previdnost. Razmisliti je treba o uporabi kratkodelujočih antacidov kot alternativni za PPIs; če je le mogoče, mora biti čas jemanja bosutiniba in antacidov ločen (npr. bosutinib zjutraj in antacidi zvečer). *In vitro* bosutinib izkazuje topnost v vodi, ki je odvisna od pH. Pri sočasni uporabi enkratnega peroralnega odmerka bosutiniba (400 mg) z večkratnimi peroralnimi odmerki lansoprazola (60 mg) v študiji pri 24 zdravih preskušancih, ki so zdravili vzeli na tešče, sta se C_{max} in AUC bosutiniba zmanjšali na 54 % in 74 % v primerjavi z vrednostmi, ko je bil bosutinib (400 mg) uporabljen samostojno.

Vpliv bosutiniba na druga zdravila

V študiji pri 27 zdravih preskušancih, ki so na poln želodec prejeli enkratni odmerek 500 mg bosutiniba z enkratnim odmerkom 150 mg dabigatraneteksilata v obliki mesilata (substrat P-glikoproteina [P-gp]), bosutinib v primerjavi z uporabo dabigatraneteksilata v obliki mesilata samega ni povzročil povečanja C_{max} ali AUC dabigatrana v plazmi. Rezultati študije kažejo, da bosutinib ne kaže klinično pomembnih zaviralnih učinkov P-gp.

Študija *in vitro* je pokazala, da je pri terapevtskih odmerkih majhna verjetnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki bi se pojavilo zaradi z bosutinibom povzročene indukcije metabolizma zdravil, ki so substrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Študije *in vitro* so pokazale, da je pri terapevtskih odmerkih majhna verjetnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki bi se pojavilo zaradi z bosutinibom povzročene zaviranja metabolizma zdravil, ki so substrati CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4/5.

Študije *in vitro* so pokazale, da ima bosutinib pri klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za zaviranje beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*, sistemska), polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP – *Organic Anion Transporting Polypeptide*)1B1, OATP1B3, prenašalca organskih anionov (OAT – *Organic Anion Transporter*)1, OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT – *Organic Cation Transporter*)2, vendar pa ima lahko potencial za zaviranje BCRP v prebavilih in OCT1.

Antiaritmiki in druge učinkovine, ki lahko podaljšujejo interval QT

Bosutinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo podaljšan interval QT ali pa lahko pri njih do tega pride, vključno z bolniki, ki jemljejo antiaritmike, kot so amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol, ali druga zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, kot so klorokin, halofantrin, klaritromicin, domperidon, haloperidol, metadon in moksifloksacin (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da med zdravljenjem z bosutinibom in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo in naj med zdravljenjem ne zanosijo. Bolnice je treba obvestiti, da lahko bruhanje in diareja zmanjšata učinkovitost peroralnih kontraceptivov, saj preprečujeta popolno absorbcijo.

Nosečnost

Podatki o uporabi bosutiniba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Bosutiniba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če se bosutinib uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med jemanjem bosutiniba, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se bosutinib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Študija na podganah s [¹⁴C] radioaktivno označenim bosutinibom je pokazala izločanje radioaktivno označenega bosutiniba v živalsko mleko (glejte poglavje 5.3). Možnega tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z bosutinibom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Predklinični izsledki kažejo, da lahko bosutinib pri ljudeh zmanjša sposobnost razmnoževanja in plodnost (glejte poglavje 5.3.). Moškim, ki se zdravijo z bosutinibom, je treba svetovati, naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo glede shranjevanja sperme, ker obstaja možnost zmanjšanja plodnosti zaradi zdravljenja z bosutinibom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bosutinib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar če se pri bolniku med jemanjem bosutiniba pojavijo omotica, utrujenost, motnje vida ali drugi neželeni učinki, ki bi lahko vplivali na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, bolnik ne sme opravljati teh dejavnosti, vse dokler so prisotni neželeni učinki.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Skupno 1.372 bolnikov z levkemijo je prejelo vsaj 1 odmerek bosutiniba kot samostojno zdravilo. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 23,9 meseca (razpon: 0,03 do 155,3 meseca). Tem bolnikom so bodisi na novo odkrili KML v kronični fazi bodisi so bili neodzivni ali niso prenašali predhodnega zdravljenja KML v kronični, pospešeni ali blastni fazi ali Ph+ akutne limfoblastne levkemije (ALL). Od teh bolnikov jih je 268 (začetni odmerek 400 mg) in 248 (začetni odmerek 500 mg) iz 2 kliničnih študij 3. faze pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KML, 60 (začetni odmerek 400 mg) jih je iz klinične študije 2. faze pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KML, 570 in 63 (2. faza: začetni odmerek 500 mg) jih je iz 2 kliničnih študij 1./2. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih s Ph+ levkemijami, 163 (začetni odmerek 500 mg) pa jih je iz študije 4. faze pri predhodno zdravljeni KML. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 55,1 meseca (razpon: 0,3 do 60,1 meseca), 61,6 meseca (0,03 do 130,7 meseca), 15,3 meseca (razpon: 0,3 do 21,9 meseca), 11,1 meseca (razpon: 0,03 do 155,3 meseca), 30,2 meseca (razpon: 0,3 do 85,6 meseca) in 23,7 meseca (razpon: 0,2 do 42,2 meseca), upoštevajoč vrstni red študij v prejšnjem stavku. Analize varnosti so vključevale podatke iz potekajoče podaljšane študije.

Pri 1.358 (99,0 %) bolnikih so poročali o najmanj 1 neželenem učinku katerekoli stopnje toksičnosti. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri ≥ 20 % bolnikov, so bili diareja (80,2 %), navzea (41,2 %), trombocitopenija (34,3 %), bruhanje (33,6 %), izpuščaj (29,3 %), povečane vrednosti ALT (27,7 %), anemija (26,8 %), pireksija (23,2 %), povečane vrednosti AST (22,3 %), bolečina v trebuhu (21,8 %), utrujenost (20,4 %) in glavobol (20,1 %). Pri 1.058 (77,1 %) bolnikih so poročali o najmanj 1 neželenem učinku stopnje 3 ali 4. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4, o katerih so poročali pri ≥ 5 % bolnikov, so bili trombocitopenija (19,7 %), povečane vrednosti ALT (14,4 %), nevtropenija (10,6 %), diareja (10,5 %), anemija (10,3 %), povečane vrednosti lipaze (9,6 %) in povečane vrednosti AST (6,7 %).

Preglednica neželenih učinkov

V kliničnih študijah z bosutinibom so pri bolnikih poročali o naslednjih neželenih učinkih (preglednica 2). Ti predstavljajo oceno podatkov o neželenih učinkih, zbranih pri 1.372 bolnikih z bodisi novo odkrito KML v kronični fazi ali bolnikih s KML v kronični, pospešeni ali blastni fazi, ki so bili neodzivni ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja, ali bolnikih s Ph+ ALL; vsi ti bolniki so prejeli vsaj 1 odmerek bosutiniba kot samostojno zdravilo. Neželeni učinki so naštetni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 – Neželeni učinki bosutiniba

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužba dihal (vključno z okužbo spodnjih dihal, virusno okužbo dihal, okužbo zgornjih dihal, virusno okužbo zgornjih dihal), nazofaringitis
pogosti	pljučnica (vključno z atipično pljučnico), gripa, bronhitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
občasni	sindrom lize tumorja**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	trombocitopenija (vključno z zmanjšanjem števila trombocitov), nevtropenija (vključno z zmanjšanjem števila nevtrofilcev), anemija (vključno z zmanjšanjem vrednosti hemoglobina)
pogosti	levkopenija (vključno z zmanjšanjem števila belih krvnih celic)
občasni	febrilna nevtropenija, granulocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivost na zdravilo
občasni	anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšan apetit
pogosti	dehidracija, hiperkaliemija (vključno s povečanjem vrednosti kalija v krvi), hipofosfatemija (vključno z zmanjšanjem vrednosti fosforja v krvi)
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol, omotica
pogosti	disgevizija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
pogosti	tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	perikardialni izliv, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (vključno s sindromom dolgega QT)
občasni	perikarditis
Žilne bolezni	
pogosti	hipertenzija (vključno z zvišanjem krvnega tlaka, zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka, esencialno hipertenzijo, hipertenzivno krizo)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	plevralni izliv, dispneja, kašelj
pogosti	pljučna hipertenzija (vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo, zvišanjem tlaka v pljučnih arterijah)
občasni	odpoved dihal, akutni pljučni edem (vključno s pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu (vključno z neprijetnim občutkom v trebuhu, bolečino v spodnjem predelu trebuha, bolečino v zgornjem predelu trebuha, občutljivostjo trebuha, bolečino v prebavilih)
pogosti	gastritis, krvavitev v prebavilih (vključno s krvavitvijo iz zadnjika, krvavitvijo v želodcu, krvavitvijo iz črevesa, krvavitvijo v spodnjem delu prebavil, krvavitvijo iz danke, krvavitvijo v zgornjem delu prebavil), pankreatitis (vključno z akutnim pankreatitisom)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti	povečane vrednosti alanin-aminotransferaze, povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze
pogosti	hepatotoksičnost (vključno s hepatitisom, toksičnim hepatitisom, boleznijo jeter), nenormalno delovanje jeter (vključno s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov, nenormalnimi izvidi testov jetrne funkcije, povečanimi vrednostmi testov jetrne funkcije, povečanimi vrednostmi transaminaz), povečane vrednosti bilirubina v krvi (vključno s hiperbilirubinemijo), povečane vrednosti gama-glutamilttransferaze

občasni	poškodba jeter (vključno s poškodbo jeter, ki jo je povzročilo zdravilo, hepatocelularno poškodbo)
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z generaliziranim izpuščajem, makuloznim izpuščajem, makulopapuloznim izpuščajem, papuloznim izpuščajem, srbečim izpuščajem), pruritus
pogosti	urtikarija, akne, fotosenzitivnostna reakcija
občasni	multiformni eritem, eksfoliativni izpuščaj, izpuščaj zaradi zdravila
neznana	Stevens-Johnsonov sindrom**, toksična epidermalna nekroliza**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgijska bolečina v hrbtu
pogosti	mialgijska bolečina
Bolezni sečil	
pogosti	akutna poškodba ledvic, odpoved ledvic, okvara ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	pireksija, astenija, edem (vključno z edemom obraza, lokaliziranim edemom, perifernim edemom), utrujenost (vključno s splošnim slabim počutjem)
pogosti	bolečina v prsnem košu (vključno s tiščanjem v prsnem košu), bolečina
Preiskave	
zelo pogosti	povečane vrednosti lipaze (vključno s hiperlipazemijo)
pogosti	povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti amilaze (vključno s hiperamilazemijo), povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi

** Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj vključeni opisi temeljijo na populaciji 1.372 bolnikov za oceno varnosti, ki so prejeli vsaj 1 odmerek bosutiniba bodisi za novo odkrito KML v kronični fazi ali za KML v kronični, pospešeni ali blastni fazi, ki so bili neodzivni ali niso prenašali predhodnega zdravljenja, ali za Ph+ ALL.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Od 368 (27 %) bolnikov, pri katerih so poročali o neželenem učinku anemiji, jih je 6 prekinilo z jemanjem bosutiniba zaradi anemije. Pri teh bolnikih je do največje toksičnosti stopnje 1 ali 2 prišlo pri 227 (62 %) bolnikih, stopnje 3 pri 112 (30 %) bolnikih in stopnje 4 pri 29 (8 %) bolnikih. Pri teh bolnikih je bil mediani čas do prvega dogodka 29 dni (razpon: 1 do 3.856 dni), mediano trajanje dogodka pa je bilo 21 dni (razpon: 1 do 3.682 dni).

Od 210 (15 %) bolnikov, pri katerih so poročali o neželenem učinku nevtropeniji, jih je 19 prekinilo z jemanjem bosutiniba zaradi nevtropenije. Pri 64 (30 %) bolnikih je prišlo do največje stopnje 1 ali 2. Do nevtropenije največje stopnje 3 je prišlo pri 97 (46 %) bolnikih, do stopnje 4 pa pri 49 (23 %) bolnikih. Mediani čas do prvega dogodka je bil 56 dni (razpon: 1 do 1.769 dni), mediano trajanje dogodka pa je bilo 15 dni (razpon: 1 do 913 dni).

Od 471 (34 %) bolnikov, pri katerih so poročali o neželenem učinku trombocitopeniji, jih je 42 prekinilo z jemanjem bosutiniba zaradi trombocitopenije. Pri 201 (43 %) bolniku je prišlo do največje stopnje 1 ali 2. Do trombocitopenije največje stopnje 3 je prišlo pri 172 (37 %) bolnikih, do stopnje 4 pa pri 98 (21 %) bolnikih. Pri bolnikih z neželenim učinkom trombocitopenijo je bil mediani čas do prvega dogodka 28 dni (razpon: 1 do 1.688 dni), mediano trajanje dogodka pa je bilo 15 dni (razpon: 1 do 2.009 dni).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri bolnikih, pri katerih so poročali o neželenih učinkih povečanih vrednosti ALT ali AST (vse stopnje), je bil opaženi mediani čas do pojava 29 dni, z razponom 1 do 3.605 dni za ALT ter AST. Mediano trajanje dogodka je znašalo 17 dni (razpon: 1 do 1.001 dan) za ALT in 15 dni (razpon: 1 do 803 dni) za AST.

V celotnem razvojnem programu je do sočasnega povečanja vrednosti transaminaz ≥ 3 -kratnik ZMN ter bilirubina > 2 -kratnik ZMN z alkalno fosfatazo < 2 -kratnik ZMN brez drugega vzroka prišlo pri 2/1,711 (0,1 %) preskušancev, ki so se zdravili z bosutinibom.

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci tirozin-kinaze BCR-ABL so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Od 1.101 (80 %) bolnika, ki je imel diarejo, je 13 bolnikov zaradi diareje prekinilo zdravljenje z bosutinibom. 754 (69 %) bolnikov so sočasno zdravili z zdravili za zdravljenje diareje. Pri 957 (87 %) bolnikih je diareja dosegla največjo toksičnost stopnje 1 ali 2, pri 143 (13 %) bolnikih stopnje 3; pri 1 bolniku ($< 0,1$ %) pa stopnje 4. Med bolniki z diarejo je bil mediani čas do prvega dogodka 2 dni (razpon: 1 do 2.702 dni), mediano trajanje diareje katerekoli stopnje pa je bilo 2 dni (razpon: 1 do 2.551 dni).

Med 1.101 bolnikom z diarejo je bilo pri 217 (20 %) bolnikih zdravljenje prekinjeno; od teh jih je 207 (95 %) ponovno začelo jemati bosutinib. Od teh, ki so začeli s ponovnim jemanjem zdravila, jih 201 (97 %) ni doživelo ponovnega pojava diareje ali ni prekinilo z jemanjem bosutiniba zaradi ponovnega pojava diareje.

Srčne bolezni

Pri 6 bolnikih (0,5 %) se je pojavilo podaljšanje QTcF (večje od 500 ms). Pri 10 bolnikih (0,8 %) je prišlo do podaljšanja QTcF za več kot 60 ms glede na izhodišče. Bolniki, ki so imeli na začetku študije nenadzorovano ali hudo bolezen srca, vključno s podaljšanjem QTc, niso bili vključeni v klinične študije (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem bosutiniba v kliničnih študijah so omejene le na posamezne primere. Bolnike, ki so vzeli prevelik odmerek bosutiniba, je treba spremljati in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01XE14

Mehanizem delovanja

Bosutinib sodi v farmakološko skupino zdravil, imenovanih zaviralci kinaze. Bosutinib zavira nenormalno kinazo BCR-ABL, ki pospešuje KML. Študije na modelih kažejo, da se bosutinib veže na kinazno domeno BCR-ABL. Bosutinib je tudi zaviralec kinaz iz družine Src, vključno s Src, Lyn, in Hck, minimalno pa zavira tudi receptor za rastni dejavnik iz trombocitov (PDGF – *Platelet-Derived Growth Factor*) in c-Kit.

V študijah *in vitro* bosutinib zavira proliferacijo in preživetje trajnih celičnih linij KML, celičnih linij Ph+ ALL in primarnih, primitivnih celic KML, pridobljenih od bolnikov. Bosutinib je zaviral 16 od 18 oblik BCR-ABL, odpornih na imatinib, izraženih v mieloidnih celičnih linijah glodavcev. Zdravljenje z bosutinibom je zmanjšalo velikost tumorjev KML, ki so rasli na golih miših, ter pri glodavcih zaviralo rast mieloidnih tumorjev, ki so izražali na imatinib odporne oblike BCR-ABL. Bosutinib zavira tudi receptorske tirozin-kinaze c-Fms, receptorje EphA in EphB, kinaze iz družine Trk, kinaze iz družine Axl, kinaze iz družine Tec, nekatere člane družine ErbB, nereceptorske tirozin-kinaze Csk, serin/treonin-kinaze iz družine Ste20 in 2 proteinski kinazi, odvisni od kalmomodulina.

Farmakodinamični učinki

Učinek uporabe 500 mg bosutiniba na QTc so ocenili v randomizirani, dvojno slepi (glede na bosutinib), navzkrižni, s placebom ter moksifloksacinom (uporabljenim odprto) nadzorovani študiji z enkratnim odmerkom pri zdravih preskušancih.

Podatki iz študije kažejo, da bosutinib pri zdravih preskušancih, ki so prejeli odmerek 500 mg na dan skupaj s hrano, in v okoliščinah, ki povzročijo supratrapevtske plazemske koncentracije, ne podaljša QTc. Po uporabi enkratnega peroralnega 500 mg odmerka bosutiniba (terapevtski odmerek) ter 500 mg bosutiniba skupaj s 400 mg ketokonazola (za doseg supratrapevtskih koncentracij bosutiniba) pri zdravih preskušancih je bila zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) okoli povprečne spremembe QTc manj kot 10 ms pri vseh časovnih točkah po odmerku; poleg tega niso opazili neželenih učinkov, ki bi kazali na podaljšanje QTc.

V študiji pri preskušancih z okvarjenim delovanjem jeter so opazili povečano pogostnost podaljšanja QTc za > 450 ms skupaj z zmanjševanjem delovanja jeter. V klinični študiji 1./2. faze pri bolnikih s predhodno zdravljenimi Ph+ levkemijami so pri 6 (1,1 %) od 562 bolnikov opazili spremembe QTcF > 60 ms v primerjavi z izhodiščem. V klinični študiji 3. faze pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi, ki so se zdravili z bosutinibom 400 mg, v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, ni bilo nobenega bolnika s podaljšanjem > 60 ms v primerjavi z izhodiščem, potem ko so opravili korekcijo intervala QT s Fridericijevo formulo (QTcF). V klinični študiji 3. faze pri bolnikih z novo odkrito Ph+ KML v kronični fazi, ki so se zdravili z bosutinibom 500 mg, so pri 2 (0,8 %) od 248 bolnikov, ki so prejeli bosutinib, opazili spremembe QTcF > 60 ms v primerjavi z izhodiščem. Proaritmičnega potenciala bosutiniba ni mogoče izključiti.

Klinična učinkovitost

Klinična študija pri predhodno nezdravljeni KML v kronični fazi

Študija z bosutinibom 400 mg

Izvedli so odprto, multicentrično preskušanje superiornosti z dvema skupinama, v katerem so preučevali učinkovitost in varnost samega bosutiniba 400 mg enkrat na dan v primerjavi s samim imatinibom 400 mg enkrat na dan pri odraslih bolnikih z novo odkrito Ph+ KML v kronični fazi. V preskušanju so randomizirali 536 bolnikov (po 268 v vsako skupino zdravljenja) z novo odkrito Ph+ ali Ph- KML v kronični fazi (populacija, ki so jo nameravali zdraviti [ITT – *Intent-To-Treat*]), vključno s 487 bolniki s Ph+ KML, ki so imeli prepise b2a2 in/ali b3a2 ter število kopij BCR-ABL ob izhodišču > 0 (modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti [mITT – *Modified Intent-To-Treat*]).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež populacije mITT, ki je dosegla pomembni molekularni odziv (MMR – *Major Molecular Response*) po 12 mesecih (48 tednih) v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, v primerjavi s skupino, ki se je zdravila z imatinibom. MMR so opredelili kot

razmerje BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % po mednarodni lestvici (kar ustreza zmanjšanju za ≥ 3 log v primerjavi s standardiziranim izhodiščem) z najmanj 3.000 prepisi ABL po oceni osrednjega laboratorija.

Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali popolni citogenetski odziv (CCyR) po 12 mesecih, trajanje CCyR, trajanje MMR, preživetje brez dogodkov (EFS – *Event-Free Survival*) in celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*). CCyR po 12 mesecih so opredelili kot odsotnost Ph+ metafaz v analizi proganja kromosomov ≥ 20 metafaz, pridobljenih iz aspirata kostnega mozga, ali MMR, če ustreza citogenetska analiza ni bila na voljo. Vrednosti p za druge opazovane dogodke, razen MMR po 12 mesecih in CCyR po 12 mesecih, niso prilagodili za večkratne primerjave.

Izhodiščne značilnosti populacije mITT so bile med 2 skupinama zdravljenja dobro uravnotežene glede starosti (mediana starost je bila 52 let v skupini z bosutinibom in 53 let v skupini z imatinibom, pri čemer je bilo 19,5 % oziroma 17,4 % bolnikov starih 65 let ali več), spola (ženske 42,3 % oziroma 44,0 %), rase (belci 78,0 % oziroma 77,6 %, azijsko poreklo 12,2 % oziroma 12,4 %, črnci ali Afroameričani 4,1 % oziroma 4,1 % in drugi 5,7 % oziroma 5,4 % ter po 1 neznane rase v skupini z imatinibom) in ocene tveganja po Sokalu (majhno tveganje 35,0 % oziroma 39,4 %, srednje veliko tveganje 43,5 % oziroma 38,2 %, veliko tveganje 21,5 % oziroma 22,4 %).

Po 60 mesecih spremljanja v populaciji mITT je 60,2 % bolnikov, ki so se zdravili z bosutinibom (n = 246), in 59,8 % bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (n = 239), še vedno prejemalo zdravljenje v prvi liniji.

Po 60 mesecih spremljanja v populaciji mITT je bila stopnja prekinitov zdravljenja zaradi napredovanja bolezni v pospešeno ali blastno fazo KML pri bolnikih, ki so se zdravili z bosutinibom, 0,8 % v primerjavi z 1,7 % pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom. Pri 6 (2,4 %) bolnikih na bosutinibu in 7 (2,9 %) bolnikih na imatinibu je prišlo do transformacije v pospešeno ali blastno fazo KML. Do prekinitov zaradi suboptimalnega odziva ali neuspešnega zdravljenja po presoji raziskovalca je prišlo pri 5,3 % bolnikov v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, v primerjavi s 15,5 % bolnikov iz skupine, ki se je zdravila z imatinibom. 12 (4,9 %) bolnikov na bosutinibu in 14 (5,8 %) bolnikov na imatinibu je med študijo umrlo. V populaciji ITT ni prišlo do dodatnih transformacij; v skupini z bosutinibom sta bili v populaciji ITT 2 dodatni smrti.

Rezultati učinkovitosti za MMR in CCyR so povzeti v preglednici 3.

Preglednica 3 – Povzetek MMR po 12 in 18 mesecih ter CCyR po 12 mesecih po skupini zdravljenja v populaciji mITT

odziv	bosutinib (n = 246)	imatinib (n = 241)	razmerje obetov (95 % IZ) ^a
pomembni molekularni odziv			
MMR po 12 mesecih, n (%) (95 % IZ)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1-stranska vrednost p	0,0100 ^b		
MMR po 18 mesecih, n (%) (95 % IZ)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1-stranska vrednost p	0,0208 ^c		
popolni citogenetski odziv			
CCyR po 12 mesecih, n (%) (95 % IZ)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1-stranska vrednost p	0,0037 ^b		

Opomba: MMR so opredelili kot razmerje BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % po mednarodni lestvici (kar ustreza zmanjšanju za ≥ 3 log v primerjavi s standardiziranim izhodiščem) z najmanj 3.000 prepisi ABL po oceni osrednjega laboratorija. Popolni citogenetski odziv so opredelili kot odsotnost Ph+ metafaz pri analizi proganja kromosomov ≥ 20 metafaz, ki so jih pridobili iz aspirata kostnega mozga, ali MMR, če ustreza citogenetska ocena ni bila na voljo.

Okrajšave: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson, IZ = interval zaupanja,

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR = popolni citogenetski odziv, mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti, MMR = pomembni molekularni odziv, n = število bolnikov; Ph+ = prisotnost kromosoma Philadelphia.

^a Prilagojeno za geografsko regijo in oceno po Sokalu ob randomizaciji.

^b Statistično pomembna primerjava pri vnaprej določeni stopnji pomembnosti; na osnovi testa CMH, stratificiranega po geografski regiji in oceni po Sokalu ob randomizaciji.

^c Na podlagi testa CMH, stratificiranega po geografski regiji in oceni po Sokalu ob randomizaciji.

Po 12 mesecih je bila stopnja MR⁴ (ki so jo opredelili kot $\leq 0,01$ % BCR-ABL [kar ustreza zmanjšanju za ≥ 4 log v primerjavi s standardiziranim izhodiščem] z najmanj 9.800 prepisi ABL) pri populaciji mITT večja v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, kot v skupini, ki se je zdravila z imatinibom (20,7 % [95 % IZ: 15,7 %; 25,8 %] v primerjavi z 12,0 % [95 % IZ: 7,9 %; 16,1 %], razmerje obov (OR – Odds Ratio) 1,88 [95 % IZ: 1,15; 3,08], 1-stranska vrednost p = 0,0052).

Po 3, 6 in 9 mesecih je bil delež bolnikov z MMR večji v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, kot v skupini, ki se je zdravila z imatinibom (preglednica 4).

Preglednica 4 – Primerjava MMR po 3, 6 in 9 mesecih glede na vrsto zdravljenja v populaciji mITT

čas	število (%) preskušancev z MMR		razmerje obov (95 % IZ) ^a
	bosutinib (n = 246)	imatinib (n = 241)	
3 meseci (95 % IZ)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1-stranska vrednost p ^b	0,0578		
6 mesecev (95 % IZ)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1-stranska vrednost p ^b	< 0,0001		
9 mesecev (95 % IZ)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1-stranska vrednost p ^b	0,0015		

Opomba: Odstotki temeljijo na številu bolnikov v vsaki skupini zdravljenja. MMR so opredelili kot razmerje BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % po mednarodni lestvici (kar ustreza zmanjšanju za ≥ 3 log v primerjavi s standardiziranim izhodiščem) z najmanj 3.000 prepisi ABL po oceni osrednjega laboratorija.

Okrajšave: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson, IZ = interval zaupanja,

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti,

MMR = pomembni molekularni odziv, n = število bolnikov.

^a Prilagojeno za geografsko regijo in oceno po Sokalu ob randomizaciji.

^b Na podlagi testa CMH, stratificiranega po geografski regiji in oceni po Sokalu ob randomizaciji.

Po 60 mesecih je bil v populaciji mITT delež bolnikov z MMR, MR⁴ in MR^{4.5} večji v skupini z bosutinibom kot v skupini z imatinibom (preglednica 5). Stopnje MMR po 60 mesecih v podskupinah glede na tveganje po Sokalu so povzete v preglednici 6.

Preglednica 5 – Povzetek molekularnega odziva po 60 mesecih v populaciji mITT

odziv	bosutinib (n = 246)	imatinib (n = 241)	razmerje obetov (95 % IZ) ^a
molekularni odziv po 60 mesecih, n (%) (95 % IZ)			
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)

Opomba: MMR/MR⁴/MR^{4,5} so opredelili kot razmerje BCR-ABL/ABL ≤ 0,1/0,01/0,0032 % po mednarodni lestvici (kar ustreza zmanjšanju za ≥ 3/4/4,5 log v primerjavi s standardiziranim izhodiščem) z najmanj 3.000/9.800/30.990 prepisi ABL po oceni osrednjega laboratorija.

Okrajšave: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson, IZ = interval zaupanja, mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti, MMR = pomembni molekularni odziv, MR = molekularni odziv, n = število bolnikov.

^a Prilagojeno za geografsko regijo in oceno po Sokalu ob randomizaciji.

Preglednica 6 – Povzetek MMR po 60 mesecih glede na oceno tveganja po Sokalu v populaciji mITT

odziv	bosutinib	imatinib	razmerje obetov (95 % IZ)
majhno tveganje po Sokalu MMR, n (%) (95 % IZ)	n = 86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	n = 95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
srednje tveganje po Sokalu MMR, n (%) (95 % IZ)	n = 107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	n = 92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
veliko tveganje po Sokalu MMR, n (%) (95 % IZ)	n = 53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	n = 54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Opomba: Odstotki temeljijo na številu bolnikov v vsaki skupini zdravljenja. MMR so opredelili kot razmerje BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % po mednarodni lestvici (kar ustreza zmanjšanju za ≥ 3 log v primerjavi s standardiziranim izhodiščem) z najmanj 3.000 prepisi ABL po oceni osrednjega laboratorija.

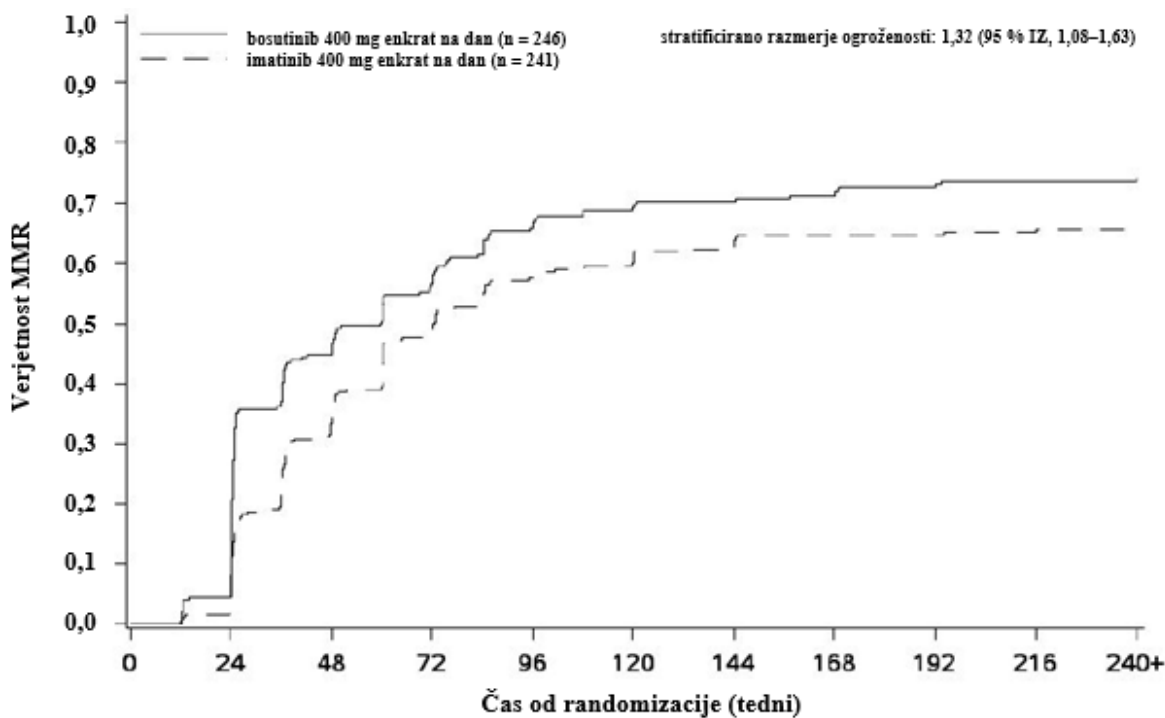
Okrajšave: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson, IZ = interval zaupanja, mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti, MMR = pomembni molekularni odziv, n = število bolnikov.

Kumulativna incidenca CCyR, prilagojena za kompetitivno tveganje za prekinitve zdravljenja brez CCyR, je bila po 60 mesecih pri populaciji mITT večja v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, kot v skupini, ki se je zdravila z imatinibom (83,3 % [95 % IZ: 78,1 %; 87,4 %] v primerjavi s 76,8 % [95 % IZ: 70,9 %; 81,6 %]; razmerje ogroženosti [HR – Hazard Ratio] iz stratificiranega modela sorazmerne subdistribucijske ogroženosti: 1,35 [95 % IZ: 1,11; 1,64]). Mediani čas do CCyR (samo odzivni bolniki) je bil 24,0 tedna (razpon: 11,4 do 120,7) v skupini z bosutinibom v primerjavi s 24,3 tedna (razpon: 11,4 do 96,6) v skupini z imatinibom.

Mediani čas do MMR, MR⁴ in MR^{4,5} (samo odzivni bolniki) v populaciji mITT je bil 36,1 tedna (razpon: 11,9 do 241,9), 83,7 tedna (razpon: 12,4 do 244,3) oziroma 108,0 tedna (razpon: 24,1 do 242,1) v skupini, ki se je zdravila z bosutinibom, v primerjavi s 47,7 tedna (razpon: 12,1 do 216,1), 84,4 tedna (razpon: 23,6 do 241,9) oziroma 120,4 tedna (razpon: 24,6 do 240,7) v skupini, ki se je zdravila z imatinibom.

Kumulativna incidenca MMR, MR⁴ in MR^{4,5}, prilagojena za kompetitivno tveganje za prekinitve zdravljenja brez dogodka, je bila večja pri bosutinibu kot pri imatinibu, kot prikazujejo slike od 1 do 3.

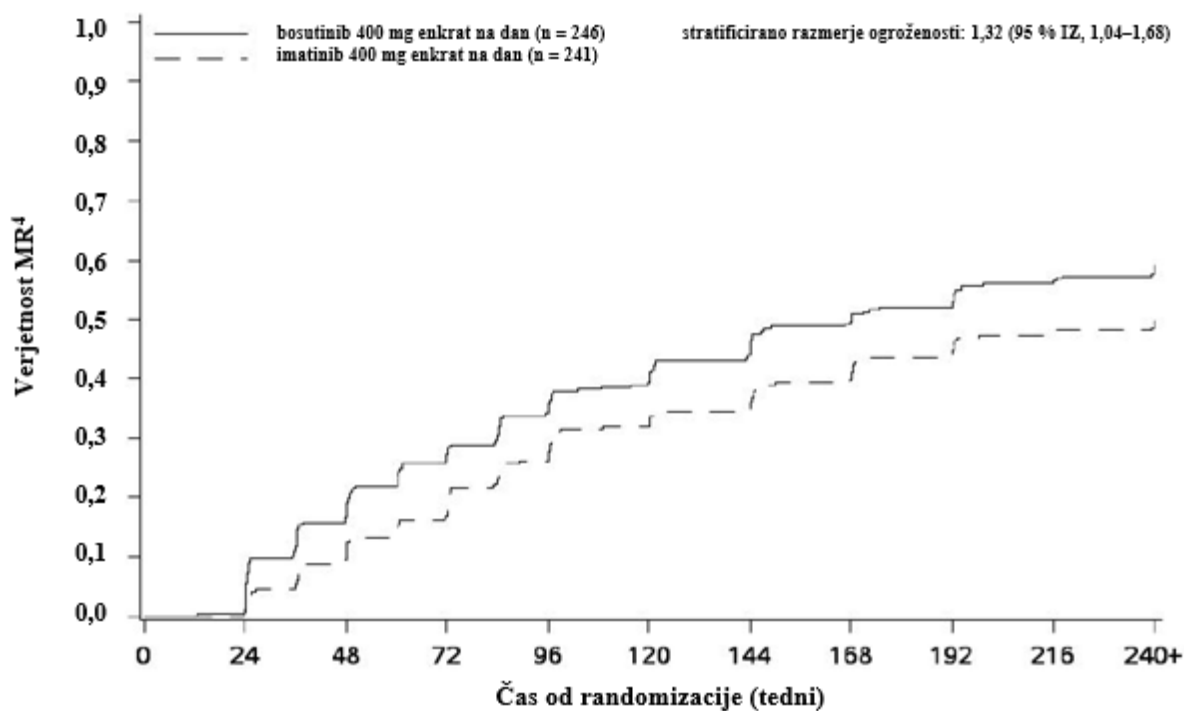
Slika 1 – Kumulativna incidenca MMR (populacija mITT)



Število bolnikov s tveganjem
(kumulativni dogodki):

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)

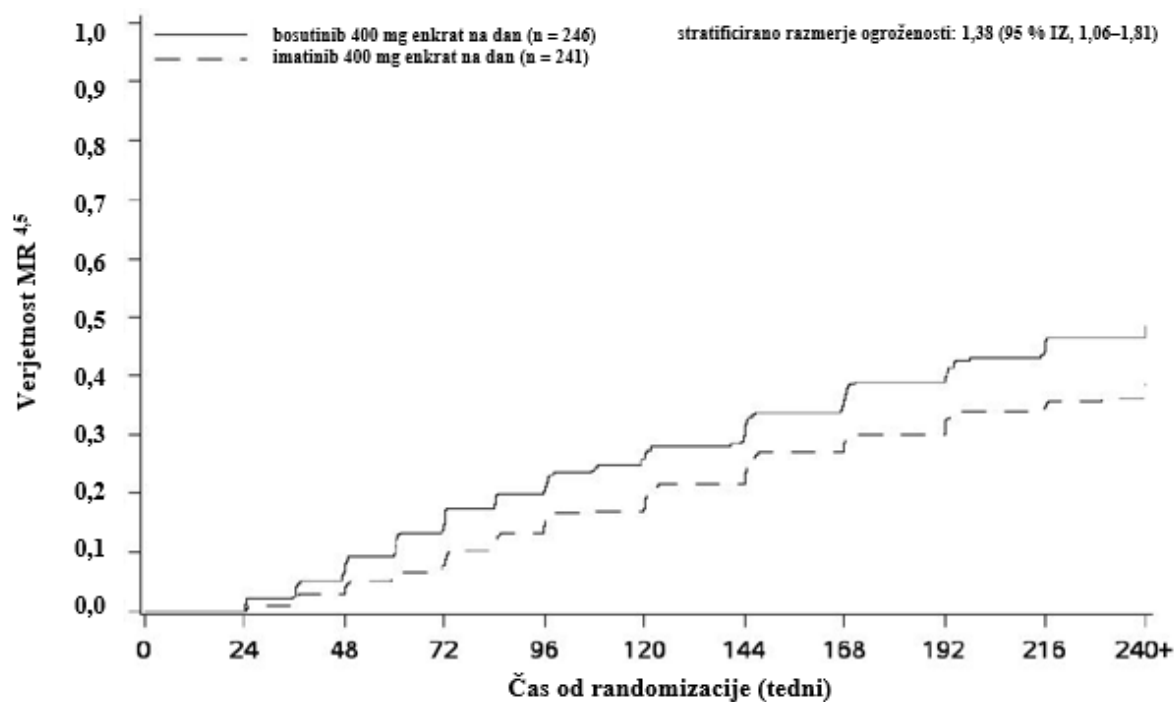
Slika 2 – Kumulativna incidenca MR⁴ (populacija mITT)



Število bolnikov s tveganjem
(kumulativni dogodki):

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)

Slika 3 – Kumulativna incidenca MR^{4,5} (populacija mITT)



Število bolnikov s tveganjem
(kumulativni dogodki):

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 populaciji mITT je bila pri bolnikih, ki so dosegli CCyR, ocena ohranitve odziva po Kaplan-Meierju po 4 letih 97,4 % (95 % IZ: 93,9 %; 98,9 %) v skupini z bosutinibom in 93,7 % (95 % IZ: 88,9 %; 96,5 %) v skupini z imatinibom (HR 0,39 [95 % IZ: 0,14; 1,13]). Pri bolnikih, ki so dosegli MMR, je bila ocena ohranitve odziva po Kaplan-Meierju po 4 letih 92,2 % (95 % IZ: 86,8 %; 95,4 %) v skupini z bosutinibom in 92,0 % (95 % IZ: 85,9 %; 95,5 %) v skupini z imatinibom (HR 1,09 [95 % IZ: 0,49; 2,44]).

Po 60 mesecih je 43,9 % (95 % IZ: 37,7 %; 50,1 %) bolnikov, ki so se zdravili z bosutinibom, in 38,6 % (95 % IZ: 32,4 %; 44,7 %) bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (OR 1,24 [95 % IZ: 0,87; 1,78]), v populaciji mITT ohranilo MR⁴, ki so ga opredelili z naslednjimi merili: zdravljenje v obdobju najmanj 3 let z vsaj MR⁴ ob vseh ocenjevanjih v 1-letnem obdobju.

Kumulativna incidenca dogodkov EFS med zdravljenjem po 60 mesecih v populaciji mITT je bila 6,9 % (95 % IZ: 4,2 %; 10,5 %) v skupini z bosutinibom in 10,4 % (95 % IZ: 6,9 %; 14,6 %) v skupini z imatinibom (HR 0,64, 95 % IZ: 0,35; 1,17).

Oceni OS po Kaplan-Meierju po 60 mesecih za bolnike na bosutinibu in bolnike na imatinibu v populaciji mITT sta bili 94,9 % (95 % IZ: 91,1 %; 97,0 %) oziroma 94,0 % (95 % IZ: 90,1 %; 96,4 %) (HR 0,80, 95 % IZ: 0,37; 1,73).

V retrospektivni analizi je med bolniki v populaciji ITT, ki jih je bilo mogoče oceniti, zgodnji molekularni odziv (≤ 10 % prepisov BCR-ABL po 3 mesecih) doseglo več bolnikov v skupini z bosutinibom 200/248 (80,6 %) kot bolnikov v skupini z imatinibom 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95 % IZ: 1,82; 4,08). MMR in EFS po 60 mesecih pri bolnikih na bosutinibu z zgodnjim molekularnim odzivom in brez njega sta povzeta v preglednici 7.

Preglednica 7 – Izidi po 60 mesecih pri bolnikih na bosutinibu z BCR-ABL ≤ 10 % v primerjavi z > 10 % po 3 mesecih v populaciji ITT

bosutinib (n = 248)	bolniki z BCR-ABL ≤ 10 % po 3 mesecih (n = 200)	bolniki z BCR-ABL > 10 % po 3 mesecih (n = 48)	razmerje ogroženosti (95 % IZ)^a
kumulativna incidenca MMR, % (95 % IZ)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
kumulativna incidenca dogodkov EFS, % (95 % IZ)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Okrajšave: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson, IZ = interval zaupanja, ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti, MMR = pomembni molekularni odziv, EFS = preživetje brez dogodkov, n = število bolnikov z ≥ 3.000 kopijami ABL po 3 mesecih.

^a Prilagojeno za geografsko regijo in oceno po Sokalu ob randomizaciji.

Po 60 mesecih je imelo v populaciji mITT na novo odkrite mutacije manj bolnikov v skupini z bosutinibom [6 (2,4 %) v skupini z bosutinibom in 12 (5,0 %) v skupini z imatinibom].

Klinična študija pri KML (pri bolnikih, ki so na imatinib neodzivni ali ga niso prenašali) v kronični fazi, pospešeni fazi ali blastni fazi

Izvedli so odprto, multicentrično preskušanje 1./2. faze z eno skupino, v katerem so ocenjevali učinkovitost in varnost bosutiniba 500 mg enkrat na dan pri bolnikih s KML, ki so na imatinib neodzivni ali ga niso prenašali; preskušanje je imelo ločene kohorte za kronično, pospešeno ali blastno fazo; bolniki so bili predhodno zdravljeni z 1 zaviralcem tirozin-kinaze (TKI – *Tyrosine Kinase Inhibitor*) (imatinib) ali več kot 1 TKI (imatinib, ki mu je sledil dasatinib in/ali nilotinib).

V preskušanju je 570 bolnikov prejelo bosutinib; v to število so bili vključeni bolniki s KML v kronični fazi, ki so bili predhodno zdravljeni z 1 TKI (imatinib), bolniki s KML v kronični fazi, ki so bili predhodno zdravljeni z imatinibom in vsaj še 1 dodatnim TKI (dasatinib in/ali nilotinib), bolniki s KML v pospešeni ali blastni fazi, ki so bili predhodno zdravljeni z 1 TKI (imatinib) in bolniki s Ph+ ALL, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj 1 TKI (imatinib).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil pomembni citogenetski odziv (MCyR – *Major Cytogenetic Response*) ob 24. tednu pri bolnikih s KML v kronični fazi, neodzivnih na imatinib, ki so bili predhodno zdravljeni le z 1 TKI (imatinib). Drugi opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali kumulativno stopnjo MCyR, čas do nastopa in trajanje MCyR ter čas do nastopa in trajanje popolnega hematološkega odziva (CHR – *Complete Haematologic Response*) pri bolnikih s KML v kronični fazi, ki so bili predhodno zdravljeni le z 1 TKI (imatinib). Za bolnike, ki so bili predhodno zdravljeni z imatinibom in vsaj še 1 dodatnim TKI, so opazovani dogodki vključevali kumulativno stopnjo MCyR, čas do nastopa in trajanje MCyR ter čas do nastopa in trajanje CHR. Za bolnike s KML v pospešeni ali blastni fazi, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj 1 TKI (imatinib), so opazovani dogodki vključevali kumulativni celokupni hematološki odziv (OHR – *Overall Haematologic Response*) ter čas do nastopa in trajanje OHR. Drugi opazovani dogodki so vključevali transformacijo v pospešeno/blastno fazo, preživetje brez napredovanja bolezni ter OS v vseh kohortah.

Kronična faza

Rezultati o učinkovitosti pri bolnikih s Ph+ KML v kronični fazi, ki so bili predhodno zdravljeni z imatinibom in vsaj še enim dodatnim TKI (minimalno obdobje spremljanja 48 mesecev, mediano trajanje zdravljenja 9 mesecev in 24,4 % po 48 mesecih še vedno na zdravljenju) ter pri bolnikih s Ph+ KML v kronični fazi, ki so bili predhodno zdravljeni le z imatinibom (minimalno obdobje spremljanja 60 mesecev, mediano trajanje zdravljenja 26 mesecev in 40,5 % po 60 mesecih še vedno na zdravljenju) so predstavljeni v preglednici 8.

Bolniki s KML v pospešeni ali blastni fazi

Rezultati o učinkovitosti pri bolnikih s Ph+ KML v pospešeni fazi (minimalno obdobje spremljanja 48 mesecev, mediano trajanje zdravljenja 10 mesecev in 17,7 % po 48 mesecih še vedno na zdravljenju) ter pri bolnikih s Ph+ KML v blastni fazi (minimalno obdobje spremljanja 48 mesecev,

mediano trajanje zdravljenja 2,8 meseca in 3,1 % po 48 mesecih še vedno na zdravljenju) so predstavljeni v preglednici 8.

Preglednica 8 – Rezultati učinkovitosti pri predhodno zdravljenih bolnikih s KML v kronični in napredovali fazi*

	Ph+ KML v kron. fazi, predhodno zdravljenje samo z imatinibom	Ph+ KML v kron. fazi, predhodno zdravljenje z imatinibom in dasatinibom ali nilotinibom	pospešena faza, predhodno zdravljenje vsaj z imatinibom	blastna faza, predhodno zdravljenje vsaj z imatinibom
kumulativni citogenetski odziv^a	n = 262	n = 112	n = 72	n = 54
MCyR, % (95 % IZ)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95 % IZ)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
čas do MCyR, samo pri odzivnih bolnikih^b, tedni (95 % IZ)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
trajanje MCyR^b	n = 156	n = 45	n = 29	n = 20
K-M po 1/2 letih, % (95 % IZ)^c	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
K-M po 4/5 letih, % (95 % IZ)^c	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
mediana, tedni (95 % IZ)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
kumulativni hematološki odziv^d	n = 283	n = 117	n = 72	n = 60
celokupni, % (95 % IZ)	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
pomembni, % (95 % IZ)	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
popolni, % (95 % IZ)	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
čas do OHR, samo pri odzivnih bolnikih, tedni (95 % IZ)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
trajanje CHR/OHR^e	n = 245	n = 86	n = 41	n = 17
K-M po 1/2 letih, % (95 % IZ)	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
K-M po 4/5 letih, % (95 % IZ)^c	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
mediana, tedni (95 % IZ)	N/R	N/R	207,0 (63,1; N/E)	32,0 (29,0; 54,6)
transformacija v pospešeno/blastno fazo^f	n = 284	n = 119	n = 79	N/A
transformacija med zdravljenjem, n	15	5	3	
preživetje brez napredovanja bolezni^f	n = 284	n = 119	n = 79	n = 64
K-M po 1/2 letih, % (95 % IZ)^c	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
K-M po 4/5 letih, % (95 % IZ)^c	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
mediana, meseci (95 % IZ)	N/R	N/R	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)

	Ph+ KML v kron. fazi, predhodno zdravljenje samo z imatinibom	Ph+ KML v kron. fazi, predhodno zdravljenje z imatinibom in dasatinibom ali nilotinibom	pospešena faza, predhodno zdravljenje vsaj z imatinibom	blastna faza, predhodno zdravljenje vsaj z imatinibom
celokupno preživetje^f	n = 284	n = 119	n = 79	n = 64
K-M po 1/2 letih, % (95 % IZ)^c	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
K-M po 4/5 letih, % (95 % IZ)^c	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
mediana, meseci (95 % IZ)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

* Za rezultate učinkovitosti pri podskupini bolnikov, zajeti v odobreni indikaciji, glejte besedilo zgoraj.

Datum zajema podatkov: 2. oktober 2015

Merila za citogenetski odziv: pomembni citogenetski odziv je vključeval popolne (0 % Ph+ metafaz iz kostnega mozga ali < 1 % pozitivnih celic iz fluorescenčne "in situ" hibridizacije [FISH]) ali delne (1 %-35 %) citogenetske odzive. Citogenetski odzivi so temeljili na odstotku Ph+ metafaz med ≥ 20 metafaznih celic v vsakem vzorcu kostnega mozga. Analizo FISH (≥ 200 celic) je bilo mogoče uporabiti za poznejše citogenetske ocene v primeru, da ne bi bilo na voljo ≥ 20 metafaz.

Celokupni hematološki odziv (OHR) = pomembni hematološki odziv (popolni hematološki odziv + ni nobenega dokaza za levkemijo) ali vrnitev v kronično fazo. Vsi odzivi so bili potrjeni po 4 tednih. Popolni hematološki odziv (CHR) za KML v pospešeni in blastni fazi: število belih krvnih celic manjše od ali enako zgornji meji normale (ZMN), število trombocitov večje od ali enako $100.000/\text{mm}^3$ in manjše od $450.000/\text{mm}^3$, absolutno število nevtrofilcev (ANC) večje od ali enako $1,0 \times 10^9/l$, odsotnost blastocitov ali promielocitov v periferni krvi, manj kot 5 % mielocitov + metamielocitov v kostnem mozgu, manj kot 20 % bazofilcev v periferni krvi in odsotnost ekstramedularnih dejavnikov. Ni nobenega dokaza za levkemijo: izpolnjena so vsa druga merila za CHR, z izjemo tega, da je lahko prisotna trombocitopenija (število trombocitov večje od ali enako $20.000/\text{mm}^3$ in manjše od $100.000/\text{mm}^3$) in/ali nevtropenija (ANC večje od ali enako $0,5 \times 10^9/l$ in manjše od $1,0 \times 10^9/l$). Vrnitev v kronično fazo = izginotje značilnosti, ki določajo pospešeno ali blastno fazo, vendar je bolezen še vedno v kronični fazi.

Okrajšave: Ph+ = prisotnost kromosoma Philadelphia, KML = kronična mieloična levkemija, K-M = Kaplan-Meier, n = število bolnikov, N/A = navedba smiselno ni potrebna (*not applicable*), N/R = ni bilo doseženo po najkrajšem obdobju spremljanja (*not reached*), N/E = ni mogoče oceniti (*not estimable*), IZ = interval zaupanja, MCyR = pomembni citogenetski odziv, CCyR = popolni citogenetski odziv, OHR = celokupni hematološki odziv, CHR = popolni hematološki odziv.

- ^a Vključuje bolnike (n) z veljavno oceno na začetku študije. Analize tistim bolnikom, ki so se na začetku odzvali in pri katerih se je odziv ohranil tudi pozneje, omogočajo, da se jih obravnava kot odzivne. Najkrajše obdobje spremljanja (čas od uporabe prvega odmerka pri zadnjem bolniku do datuma zajema podatkov) je znašalo 60 mesecev pri kronični fazi, zdravljeni samo z imatinibom, ter 48 mesecev pri kronični fazi, zdravljeni z imatinibom in vsaj še 1 drugim TKI, pri pospešeni fazi in pri blastni fazi.
- ^b Vključuje bolnike (n), ki so dosegli ali ohranili MCyR.
- ^c Po 2 letih (24 mesecih) in 5 letih (60 mesecih) pri kronični fazi, zdravljeni samo z imatinibom, in po 1 letu (12 mesecih) in 4 letih (48 mesecih) pri kronični fazi, zdravljeni z imatinibom in vsaj še 1 drugim TKI, pri pospešeni fazi in blastni fazi.
- ^d Velikost vzorca (n) vključuje bolnike z veljavno hematološko oceno na začetku študije. Te analize tistim bolnikom, ki so se na začetku odzvali in pri katerih se je odziv ohranil tudi pozneje, omogočajo, da se jih obravnava kot odzivne.
- ^e Vključuje bolnike (n), ki so dosegli ali ohranili CHR (pri bolnikih v kronični fazi) in OHR (pri bolnikih v pospešeni in blastni fazi).
- ^f Vključno z bolniki (n), ki so prejeli vsaj 1 odmerek bosutiniba.

Na osnovi omejenih kliničnih podatkov iz študije 1./2. faze so določene znake klinične aktivnosti opazili pri bolnikih z mutacijami BCR-ABL (glejte preglednico 9).

Preglednica 9 – Odziv glede na status mutacij BCR-ABL ob začetku študije pri KML v kronični fazi (populacija, ki jo je bilo mogoče oceniti): pred zdravljenjem z imatinibom in dasatinibom in/ali nilotinibom (tretja linija)

status mutacij BCR-ABL ob začetku študije	incidenca ob začetku študije n (%) ^a	MCyR dosežen ali ohranjen odzivni bolniki/je mogoče oceniti ^b (%) n = 112
mutacija ocenjena	96 (100,0)	34/92 (37,0)
ni mutacije	57 (59,4)	21/55 (38,2)
vsaj 1 mutacija	39 (40,6)	13/37 (35,1)
mutacije, neodzivne na dasatinib	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
mutacije, neodzivne na nilotinib ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Datum zajema podatkov: 2. oktober 2015

Opomba: Mutacije ob izhodišču so ugotovili, preden je bolnik prejel prvi odmerek preučevanega zdravila.

Okrajšave: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson, CP = kronična faza, KML = kronična mieloična levkemija, MCyR = pomembni citogenetski odziv, n = število bolnikov.

^a Odstotek temelji na številu bolnikov z oceno mutacij na začetku študije.

^b Populacija, ki jo je bilo mogoče oceniti, vključuje bolnike z veljavno oceno bolezni na začetku študije.

^c 2 bolnika sta imela več kot eno mutacijo v tej kategoriji.

En bolnik z mutacijo E255V, ki je bil predhodno zdravljen z nilotinibom, je kot najboljši odziv dosegel CHR.

Testiranje *in vitro* je pokazalo, da ima bosutinib omejeno aktivnost proti mutacijama T315I in V299L. Klinične aktivnosti pri bolnikih s temi mutacijami torej ni pričakovati.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Bosulif za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju KML (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju enkratnega odmerka bosutiniba (500 mg) skupaj s hrano pri zdravih preskušancih je bila absolutna biološka uporabnost 34 %. Absorpcija je bila relativno počasna, z medianim časom do največje koncentracije (t_{max}) 6 ur. Bosutinib izkazuje od odmerka odvisno naraščanje AUC in C_{max} v razponu odmerkov od 200 do 600 mg. Hrana je povečala C_{max} bosutiniba za 1,8-krat, AUC pa za 1,7-krat v primerjavi z jemanjem na tešče. Pri bolnikih s KML v stanju dinamičnega ravnovesja je C_{max} (geometrična sredina, koeficient variacije [KV] %) znašala 145 (14) ng/ml, AUC_{ss} (geometrična sredina, KV %) pa je znašala 2.700 (16) ng*h/ml po jemanju bosutiniba 400 mg na dan s hrano. Po odmerku bosutiniba 500 mg na dan s hrano je vrednost C_{max} znašala 200 (6) ng/ml, vrednost AUC_{ss} pa

je znašala 3.640 (12) ng*h/ml. Topnost bosutiniba je odvisna od pH, absorpcija pa je zmanjšana pri povečanih vrednostih pH v želodcu (glejte poglavje 4.5).

Porazdelitev

Po dajanju enkratnega intravenskega 120 mg odmerka bosutiniba zdravim preskušancem je povprečni (% koeficient variance [CV]) volumen porazdelitve bosutiniba znašal 2.331 (32) l, kar kaže na to, da se bosutinib v veliki meri porazdeli v ekstravaskularno tkivo.

Bosutinib se je *in vitro* (94 %) ter *ex vivo* pri zdravih preskušancih (96 %) v veliki meri vezal na človeške plazemske beljakovine; vezava ni bila odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Študije *in vitro* ter *in vivo* so pokazale, da je bosutinib (izhodna spojina) pri ljudeh pretežno podvržen presnovi v jetrih. Po zaužitju enkratnega ali večkratnih odmerkov bosutiniba (400 ali 500 mg) pri ljudeh so bili poglavitni presnovki v obtoku oksidekloriniran (M2) in *N*-demetiliran (M5) bosutinib, skupaj z bosutinib *N*-oksidom (M6) kot manj pomembnim presnovkom v obtoku. Sistemska izpostavljenost *N*-demetiliranemu presnovku je znašala 25 % izhodne spojine, izpostavljenost oksidekloriniranemu presnovku pa 19 % izhodne spojine. Vsi 3 presnovki so izkazovali aktivnost, ki je znašala ≤ 5 % aktivnosti bosutiniba pri Src-preoblikovanem preskusu sidriščno neodvisnega razraščanja fibroblastov. V blatu sta bila bosutinib in *N*-demetiliran bosutinib glavni z zdravilom povezani sestavini. Študije *in vitro* z mikrosomi človeških jeter so pokazale, da je glavni izoencim citokroma P450, ki je udeležen pri presnovi bosutiniba, CYP3A4, študije medsebojnega delovanja zdravil pa so pokazale, da imata ketokonazol in rifampicin izrazit vpliv na farmakokinetiko bosutiniba (glejte poglavje 4.5). Presnavljanja bosutiniba s CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A5 niso ugotovili.

Izločanje

Pri zdravih preskušancih, ki so jim dali enkratno intravenski 120 mg odmerek bosutiniba, je povprečni (% CV) končni razpolovni čas izločanja znašal 35,5 (24) ur, povprečni (% CV) očistek pa 61,9 (26) l/h. V študiji masne porazdelitve peroralno zaužitega bosutiniba se je povprečno 94,6 % celotnega odmerka izločilo v 9 dneh; glavna pot izločanja je bila blato (91,3 %), medtem ko se je z urinom izločilo 3,29 % odmerka. Petinsedemdeset odstotkov odmerka se je izločilo v 96 urah. Izločanje nespremenjenega bosutiniba v urin je bilo majhno tako pri zdravih preskušancih kot pri tistih z napredovalimi malignimi čvrstimi tumorji, in sicer približno 1 % odmerka.

Posebne populacije

Okvara jeter

Zaužitje 200 mg odmerka bosutiniba skupaj s hrano so ocenjevali v kohorti 18 preskušancev z okvaro jeter (razred A, B, in C po Child-Pughu) ter pri 9 primerljivih zdravih preskušancih. Pri razredih A, B, in C po Child-Pughu se je vrednost C_{max} bosutiniba v plazmi povečala za 2,4-krat, 2-krat, in 1,5-krat, vrednost AUC v plazmi pa za 2,3-krat, 2-krat, in 1,9-krat. Vrednost $t_{1/2}$ bosutiniba se je pri bolnikih z okvaro jeter v primerjavi z zdravimi preskušanci povečala.

Okvara ledvic

V študiji okvare ledvic je 26 bolnikov z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in 8 ujemajočih se zdravih prostovoljcev prejelo enkratni odmerek 200 mg bosutiniba s hrano. Okvara ledvic je bila opredeljena kot vrednost očistka kreatinina CL_{Cr} (izračunana po Cockcroft-Gaultovi formuli) < 30 ml/min (huda okvara ledvic), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (zmerna okvara ledvic) ali $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (blaga okvara ledvic). Pri preskušancih z zmerno okvaro ledvic se je vrednost AUC povečala za 35 %, pri preskušancih s hudo okvaro ledvic pa za 60 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci. V skupini z zmerno okvaro ledvic se je največja izpostavljenost C_{max} povečala za 28 %, v skupini s hudo okvaro ledvic pa za 34 %. Pri preskušancih z blago okvaro ledvic se izpostavljenost bosutinibu ni povečala. Pri preskušancih z okvaro ledvic je bil razpolovni čas izločanja bosutiniba podoben kot pri zdravih preskušancih.

Prilaganje odmerka pri okvari ledvic temelji na rezultatih te študije in znane linearne farmakokinetike bosutiniba v razponu odmerkov od 200 do 600 mg.

Starost, spol in rasa

Formalnih študij, ki bi ocenile vpliv teh demografskih faktorjev, niso opravili. Populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih s Ph+ levkemijo ali z malignimi čvrstimi tumorji ter pri zdravih preskušancih so pokazale, da starost, spol ali telesna masa nimajo klinično pomembnih vplivov. Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da so imeli Azijci 18 % manjši očistek, kar je ustrezalo približno 25-odstotnemu povečanju izpostavljenosti bosutinibu (AUC).

Pediatrična populacija

Zdravila Bosulif še niso raziskovali pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Bosulif so ocenjevali v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in fototoksičnosti.

Farmakološka varnost

Bosutinib ni vplival na dihalne funkcije. V študiji osrednjega živčnega sistema (OŽS) so pri podganah, ki so prejemale bosutinib, opazili zmanjšano velikost zenic in motnje hoje. Ravni brez opaznega učinka (NOEL – *No Observed Effect Level*) za velikost zenic niso določili, raven brez opaznega učinka pri motnjah hoje pa se je pojavila pri izpostavljenosti, ki je bila približno 11-kratnik izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, in 8-kratnik izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane C_{max} pri posamezni vrsti). Aktivnost bosutiniba pri hERG testih *in vitro* kaže na možnost podaljšanja repolarizacije srčnih ventriklov (QTc). V študiji peroralne uporabe bosutiniba na psih bosutinib ni povzročil sprememb v krvnem tlaku, nenormalnih atrijskih ali ventrikularnih aritmij ali podaljšanj intervalov PR, QRS ali QTc na EKG, in sicer pri do 3-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, in 2-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane C_{max} pri posamezni vrsti). Opazili so zapoznelo pospešeno bitje srca. V študiji intravenskega odmerjanja na psih so opazili prehodno pospešeno bitje srca in znižanje krvnega tlaka ter minimalno podaljšanje QTc (< 10 ms), in sicer pri približno 6-kratniku do 20-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, in 4-kratniku do 15-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane C_{max} pri posamezni vrsti). O povezavi med opaženimi učinki in uporabo zdravila ni dokončnih zaključkov.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so na podganah trajale do 6 mesecev in na psih do 9 mesecev, so pokazale, da je primarni ciljni organ toksičnosti bosutiniba prebavni sistem. Klinični znaki toksičnosti so vključevali spremembe blata in so bili povezani z zmanjšanim vnosom hrane in zmanjšanjem telesne mase, kar je občasno privedlo do smrti ali elektivne evtanazije.

Histopatološko so opazili razširjenost lumna, hiperplazijo čašastih celic prebavnega trakta, krvavitve, erozije in edeme prebavnega trakta, sinusno eritrocitozo in krvavitve v mezenteričnih limfnih vozlih. Pri podganah se je pokazalo, da so ciljni organ tudi jetra. Toksičnost je vključevala povečanje mase jeter v povezavi s hipertrofijo jeter, do katere je prišlo brez povečanih vrednosti jetrnih encimov ali mikroskopskih znakov hepatocelularne citotoksičnosti; pomen za človeka ni znan. Primerjava izpostavljenosti med vrstami je pokazala, da je bila izpostavljenost pri 6-mesečnih študijah toksičnosti na podganah in 9-mesečnih študijah na psih, ki ni povzročila neželenih učinkov, podobna kot izpostavljenost pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg ali 500 mg bosutiniba (na podlagi nevezane AUC pri posamezni vrsti).

Genotoksičnost

V študijah genotoksičnosti na bakterijskih sistemih *in vitro* ter na sistemih sesalcev *in vitro* in *in vivo*, z metabolično aktivacijo ali brez nje, niso zasledili nobenega dokaza za mutageni potencial bosutiniba.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in vpliv na razvoj

V študiji plodnosti na podganah je prišlo do rahlega zmanjšanja plodnosti pri samcih. Pri samicah so opazili povečanje resorpcije zarodkov in zmanjšanje števila implantacij in zarodkov, sposobnih za življenje. Odmerki, pri katerih niso opazili neželenih učinkov na razmnoževanje, so pri samcih (30 mg/kg/dan) znašali 0,6-kratnik in pri samicah (3 mg/kg/dan) 0,3-kratnik izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, ter pri samcih 0,5-kratnik in pri samicah 0,2-kratnik izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane AUC pri posamezni vrsti). Učinka na plodnost pri moških ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.6).

Izpostavljenost ploda radioaktivno označenemu bosutinibu med nosečnostjo je bila dokazana v študiji prenosa prek posteljice na brejih podganah Sprague-Dawley. V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah so pri odmerku ≥ 30 mg/kg/dan ugotovili zmanjšano število skotelih mladičev, pri odmerku 70 mg/kg/dan pa se je povečala incidenca popolne izgube legla in zmanjšala rast mladičev po skotitvi. Odmerek, pri katerem niso opazili nobenih neželenih učinkov na razvoj (10 mg/kg/dan), je povzročil izpostavljenost, enako 1,3-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, in 1,0-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane AUC pri posamezni vrsti). V študiji škodljivih vplivov na razvoj pri kuncih so pri odmerku, toksičnem za mater, opazili anomalije zarodka (fuzija prsnice, 2 zarodka sta imela številne visceralne nepravilnosti) in rahlo zmanjšanje telesne mase zarodka. Izpostavljenost pri največjem testiranem odmerku na kuncih (10 mg/kg/dan), pri kateri se niso pojavili neželeni učinki na zarodek, je bila enaka 0,9-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, in 0,7-kratniku izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane AUC pri posamezni vrsti).

Po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka (10 mg/kg) [¹⁴C] radioaktivno označenega bosutiniba pri doječih podganah Sprague-Dawley se je radioaktivnost izločila v živalsko mleko že v 0,5 ure po odmerku. Koncentracija radioaktivnosti v mleku je bila do 8-krat večja kot v plazmi. To je omogočilo, da so se v plazmi dojenih mladičev pojavile merljive koncentracije radioaktivnosti.

Kancerogenost

V dveletni študiji kancerogenosti na podganah in 6-mesečni študiji kancerogenosti na miših rasH2 bosutinib ni bil kancerogen.

Fototoksičnost

Bosutinib je pokazal sposobnost za absorpcijo svetlobe v območjih UV-B in UV-A; porazdeli se v kožo in uvealni trakt pigmentiranih podgan. Vendar pa bosutinib ni pokazal potenciala za fototoksičnost na koži ali očeh pri pigmentiranih podganah, ki so bile bosutinibu izpostavljene v prisotnosti UV sevanja, pri stopnji izpostavljenosti, ki je bila do 3-kratnik izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 400 mg, in 2-kratnik izpostavljenosti pri človeku, ki je posledica kliničnega odmerka 500 mg (na podlagi nevezane C_{max} pri posamezni vrsti).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
poloksamer 188
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)

filmska obloga

Bosulif 100 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

Bosulif 400 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Bosulif 500 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel, neprozoren, troslojen pretisni omot iz PVC/poliklorotrifluoroetena/PVC, zapečaten s folijo na potisk, ki vsebuje 14 ali 15 tablet.

Bosulif 100 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 28, 30 ali 112 tablet.

Bosulif 400 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 28 ali 30 tablet.

Bosulif 500 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 28 ali 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bosulif 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. marec 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 11. februar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. julij 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.