

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bosutinib Teva 100 mg filmom obložene tablete
Bosutinib Teva 400 mg filmom obložene tablete
Bosutinib Teva 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bosutinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

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

Bosutinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

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

Bosutinib Teva 500 mg filmom obložene tablete

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bosutinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta veličine približno 11 mm x 5 mm, s utisnutom oznakom “100” na jednoj i “B” na drugoj strani tablete.

Bosutinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

Narančasta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta veličine približno 16 mm x 9 mm, s utisnutom oznakom “400” na jednoj i “B” na drugoj strani tablete.

Bosutinib Teva 500 mg filmom obložene tablete

Crvena, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta veličine približno 18 mm x 9 mm, s utisnutom oznakom “500” na jednoj i “B” na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bosutinib Teva je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi

Preporučena doza je 400 mg bosutiniba jedanput dnevno.

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

Preporučena doza je 500 mg bosutiniba jedanput dnevno.

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

Prilagođavanje doze

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

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

U ispitivanju faze 3 na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi, koji su započeli liječenje bosutinibom u dozi od 400 mg, doza je povećana na 500 mg na dan u ukupno 58 bolesnika (21,6%). Osim toga, u 10,4% bolesnika iz skupine liječene bosutinibom doza je dodatno povećana na 600 mg na dan.

U ispitivanju faze 4 na bolesnicima s Ph+ KML-om prethodno liječenim s 1 ili više TKI-ova, koji su započeli liječenje bosutinibom u dozi od 500 mg na dan, 1 bolesniku (0,6 %) je doza bila povećana na 600 mg na dan.

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

Prilagođavanja doze zbog nuspojava

Nehematološke nuspojave

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

Porast jetrenih transaminaza: ako se javi porast jetrenih transaminaza $> 5 \times$ institucionalne gornje granice normale (GGN), liječenje bosutinibom mora se prekinuti do oporavka na $\leq 2,5 \times$ GGN, a može se nastaviti nakon toga s 400 mg jedanput dnevno. Ako oporavak traje dulje od 4 tjedna, mora se razmisliti o prekidu liječenja bosutinibom. Ako se javi porast transaminaza $\geq 3 \times$ GGN istodobno s porastom bilirubina $> 2 \times$ GGN i alkalne fosfataze $< 2 \times$ GGN, mora se prekinuti liječenje bosutinibom (vidjeti dio 4.4).

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

Hematološke nuspojave

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

Tablica 1 – Prilagođavanja doze zbog neutropenije i trombocitopenije

ABN^a $< 1.0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Obustaviti bosutinib sve do ABN-a $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. Nastaviti liječenje bosutinibom istom dozom ako dođe do oporavka unutar 2 tjedna. Ako vrijednosti krvne slike ostaju niske > 2 tjedna, nakon oporavka smanjiti dozu za 100 mg i nastaviti liječenje.. Ako se citopenija ponovno pojavi, smanjiti dozu za dodatnih 100 mg kad dođe do oporavka i nastaviti liječenje. Doze manje od 300 mg/dan su primjenjivane, ali njihova djelotvornost još nije ustanovljena.
--	---

^aABN = apsolutni broj neutrofila

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija

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

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

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

Oštećenje bubrega

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

Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi

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

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

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

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

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

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

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

Srčani poremećaji

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

Nedavni ili trenutačni klinički značajni poremećaj probavnog sustava

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji funkcije jetre

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

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

Bolesnici s porastom transaminaza moraju biti zbrinuti privremenim prekidom liječenja bosutinibom (nužno je razmotriti smanjivanje doze nakon oporavka do 1. stupnja ili do početne vrijednosti) i/ili

trajnim prekidom liječenja bosutinibom. Porast transaminaza, naročito kada je istodobno prisutno i povećanje bilirubina, može biti rani znak oštećenja jetre izazvanog lijekovima i te se bolesnike mora odgovarajuće zbrinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Proljev i povraćanje

Liječenje bosutinibom povezano je s proljevom i povraćanjem, stoga bolesnici s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem moraju koristiti ovaj lijek uz oprez i to samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika jer su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Bolesnike s proljevom i povraćanjem se mora zbrinuti liječenjem koje se temelji na standardnoj skrbi, uključujući antidijaroik ili antiemetik i/ili nadoknadu tekućina. Nadalje, proljev i povraćanje se mogu također zbrinuti privremenim prekidom bosutiniba, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Antiemetik domperidon ima potencijal produljiti QT interval (QTc) i izazvati aritmije "torsade de pointes", stoga je nužno izbjeći istodobnu primjenu domperidona. Smije se koristiti samo ako drugi lijekovi nisu bili djelotvorni. U tim je situacijama obavezna individualna procjena omjera koristi i rizika, a bolesnike se mora pratiti kako bi se uočila pojava produljenog QTc intervala.

Mijelosupresija

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

Zadržavanje tekućine

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

Serumska lipaza

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

Infekcije

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

Kardiovaskularna toksičnost

Bosutinib Teva može uzrokovati kardiovaskularnu toksičnost, uključujući zatajenje srca i srčane ishemijske događaje. Događaji zatajenja srca češće su se pojavljivali u prethodno liječenih bolesnika nego u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om te su bili češći u bolesnika u uznapredovaloj životnoj dobi ili s čimbenicima rizika, uključujući zatajenje srca u anamnezi. Srčani ishemijski događaji su se pojavili kako u prethodno liječenih bolesnika tako i u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om te su bili češći u bolesnika s čimbenicima rizika od pojave bolesti koronarnih arterija, uključujući dijabetes u anamnezi, indeks tjelesne mase veći od 30, hipertenziju i vaskularne poremećaje.

Bolesnike treba pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma koji odgovaraju zatajenju srca i srčanoj ishemiji te ih liječiti prema kliničkoj potrebi. Kardiovaskularna toksičnost se također može liječiti privremenim prekidom primjene doze, smanjenjem doze i/ili trajnim prekidom primjene bosutiniba.

Proaritmijski potencijal

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

Liječenje bosutinibom može rezultirati klinički značajnim smanjenjem funkcije bubrega u bolesnika s KML-om. U bolesnika liječenih bosutinibom u kliničkim ispitivanjima zabilježeno je smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) tijekom vremena. U bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi liječenih dozom od 400 mg, medijan smanjenja u odnosu na početne vrijednosti eGFR-a iznosio je 11,1 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana i 14,1 ml/min/1,73 m² nakon 5 godina za liječene bolesnike. Prethodno neliječeni bolesnici s KML-om liječeni dozom od 500 mg pokazali su medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a od 9,2 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana, 12,0 ml/min/1,73 m² nakon 5 godina i 16,6 ml/min/1,73 m² nakon 10 godina za liječene bolesnike. U bolesnika s prethodno liječenim KML-om u u kroničnoj fazi i uznapredovalim KML-om liječenim dozom od 500 mg medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a iznosio je 7,6 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana, 12,3 ml/min/1,73 m² nakon 5 godina i 15,9 ml/min/1,73 m² nakon 10 godina za liječene bolesnike. U bolesnika s Ph⁺ KML-om prethodno liječenim s 1 ili više TKI-ova, koji su primali dozu od 500 mg, medijan smanjenja vrijednosti eGFR-a od početne vrijednosti iznosio je 9,2 ml/min/1,73 m² nakon godinu dana i 14,5 ml/min/1,73 m² nakon 4 godine za liječene bolesnike.

Važno je procijeniti funkciju bubrega prije početka liječenja i pažljivo je pratiti tijekom terapije bosutinibom, uz poseban oprez u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega ili u bolesnika koji imaju faktore rizika za disfunkciju bubrega, uključujući istodobnu primjenu lijekova s potencijalom nefrotoksičnosti poput diuretika, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora), antagonist angiotenzinskih receptora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).

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

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

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

Azijska rasa

Prema analizama populacijske farmakokinetike, osobe azijskog porijekla imale su niži klirens što je uzrokovalo povećanu izloženost. Stoga se ti bolesnici moraju pomno nadzirati radi mogućih nuspojava, osobito u slučaju povećanja doze.

Teške kožne reakcije

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

Sindrom lize tumora

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

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

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

Fotoosjetljivost

Izloženost direktnom sunčevom svjetlu ili ultraljubičastim zrakama, potrebno je izbjegavati ili smanjiti zbog rizika od fotoosjetljivosti povezane s liječenjem bosutinibom. Bolesnike je potrebno uputiti da koriste mjere zaštite poput zaštitne odjeće i sredstava za sunčanje sa visokim faktorom zaštite od sunca (engl. *sun protection factor*, SPF).

Inhibitori citokroma P450 (CYP)3A

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

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

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

Induktori CYP3A

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

Učinak hrane

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na bosutinib

Inhibitori CYP3A

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

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

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

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

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

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

Induktori CYP3A

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

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

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

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

Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Nužan je oprez kada se bosutinib primjenjuje istodobno s IPP. Kao zamjenu IPP-ma treba uzeti u obzir antacide kratkog djelovanja, a vremena primjene bosutiniba i antacida moraju biti odvojena (tj. bosutinib se uzima ujutro, a antacidi navečer) kadgod je to moguće. Bosutinib pokazuje *in vitro* topljivost u vodi u ovisnosti o pH. U ispitivanju u 24 zdrava ispitanika kod istodobne primjene natašte jedne peroralne doze bosutiniba (400 mg) s višekratnim peroralnim dozama lanzoprazola (60 mg), $C_{\max}$ i AUC bosutiniba smanjili su se na 54% odnosno 74% vrijednosti, u odnosu na primjenu bosutiniba (400 mg) samog.

Učinci bosutiniba na druge lijekove

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

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

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

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

Antiaritmici i ostale tvari koje mogu produljiti QT interval

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja bosutinibom i do najmanje mjesec dana nakon zadnje doze te da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja bosutinibom. Nadalje, bolesnicu je nužno upozoriti da povraćanje ili proljev mogu smanjiti djelotvornost oralne kontracepcije sprječavajući potpunu apsorpciju.

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Na temelju nekliničkih rezultata, bosutinib ima potencijal oštećenja reproduktivne funkcije i plodnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Muškarcima koji su liječeni bosutinibom savjetuje se da potraže savjet oko pohranjivanja sperme prije početka liječenja zbog mogućeg smanjenja plodnosti uslijed terapije bosutinibom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 1372 bolesnika s leukemijom primila su najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Medijan trajanja terapije iznosio je 26,30 mjeseci (raspon: 0,03 do 170,49 mjeseca). To su bili ili novodijagnosticirani bolesnici s KML-om u kroničnoj fazi, ili oni koji su imali rezistenciju ili intoleranciju na prethodnu terapiju KML-a u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi, ili oni s Ph+ akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL). Od tih ukupnog broja bolesnika, 268 (s početnom dozom od 400 mg) i 248 (s početnom dozom od 500 mg) bilo je iz 2 ispitivanja faze 3 u prethodno neliječenih bolesnika s KML-om, 60 (s početnom dozom od 400 mg) bilo je iz ispitivanja faze 2 u prethodno neliječenih bolesnika s KML-om, 570 i 63 (faza 2: s početnom dozom od 500 mg) bilo je iz

2 ispitivanja faze 1/2 s prethodno liječenim Ph+ leukemijama i 163 (s početnom dozom od 500 mg) je bilo iz ispitivanja faze 4 s prethodno liječenim KML-om. Medijan trajanja terapije bio je 55,1 mjesec (raspon: 0,2 do 60,05 mjeseci), 61,6 mjeseci (0,03 do 145,86 mjeseci), 15,3 mjeseca (raspon: 0,3 do 21,8 mjeseci), 11,1 mjesec (raspon: 0,03 do 170,49 mjeseci), 30,2 mjeseca (raspon: 0,2 do 85,6 mjeseci), odnosno 37,80 mjeseci (raspon: 0,16 do 50,0 mjeseci). Analize podataka o sigurnosti primjene uključivale su podatke dobivene tijekom dovršenog nastavka ispitivanja.

Najmanje 1 nuspojava bilo kojeg stupnja toksičnosti bila je prijavljena u 1349 (98,3%) bolesnika. Najčešće prijavljivane nuspojave u $\geq 20\%$ bolesnika bile su proljev (80,4%), mučnina (41,5%), bol u abdomenu (35,6%), trombocitopenija (34,4%), povraćanje (33,7%), osip (32,8%), porast ALT-a (28,0%), anemija (27,2%), pireksija (23,4%), porast AST-a (22,5%), umor (32,0%) i glavobolja (20,3%). Najmanje jedna nuspojava 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljena je u 943 (68,7%) bolesnika. Nuspojave 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljene u $\geq 5\%$ bolesnika bile su trombocitopenija (19,7%), porast ALT-a (14,6%), neutropenija (10,6%), proljev (10,6%), anemija (10,3%), porast lipaze (10,1%), porast AST-a (6,7%) i osip (5,0%).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja bosutiniba (Tablica 2). One predstavljaju procjenu podataka o nuspojavama u 1372 bolesnika s bilo novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi ili s KML-om u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi rezistentnim ili intolerantnim na prethodno liječenje ili s Ph+ ALL-om koji su primili najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Te su nuspojave navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava unutar skupina učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 - Nuspojave bosutiniba

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcija dišnih puteva (uključujući infekciju donjih dišnih putova, virusnu infekciju dišnih putova, infekciju gornjih dišnih putova, virusnu infekciju gornjih dišnih putova), nazofaringitis
Često	Pneumonija (uključujući atipičnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, gljivičnu pneumoniju, nekrotizirajuću pneumoniju, streptokoknu pneumoniju), influenza (uključujući influencu H1N1), bronhitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često	Sindrom lize tumora **
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Trombocitopenija (uključujući smanjenje broja trombocita), neutropenija (uključujući smanjenje broja neutrofila), anemija (uključujući snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti crvenih krvnih stanica)
Često	Leukopenija (uključujući smanjenje broja leukocita)
Manje često	Febrilna neutropenija, granulocitopenija
Poremećaji imunosnog sustava	
Često	Preosjetljivost na lijek
Manje često	Anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit
Često	Dehidracija, hiperkalijemija (uključujući povećanu razinu kalija u krvi), hipofosfatemija (uključujući smanjenu razinu fosfora u krvi)
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Omaglica, glavobolja
Često	Disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Tinitus

Srčani poremećaji	
Često	Perikardijalni izljev, zatajenje srca (uključujući zatajenje srca, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiogeni šok, kardiorenalni sindrom, smanjenu istisnu frakciju, zatajenje lijeve klijetke), srčani ishemijski događaji (uključujući akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, anginu pektoris, nestabilnu anginu, arteriosklerozu koronarne arterije, bolest koronarnih arterija, okluziju koronarnih arterija, stenozu koronarnih arterija, infarkt miokarda, ishemiju miokarda, povišen troponin)
Manje često	Perikarditis
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija (uključujući povišeni krvni tlak, povišeni sistolički tlak, esencijalnu hipertenziju, hipertenzivnu krizu)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Pleuralni izljev, dispneja, kašalj
Često	Plućna hipertenzija (uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, povišen plućni arterijski tlak), zatajenje disanja
Manje često	Akutni plućni edem (uključujući plućni edem)
Nepoznato	Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu (uključujući nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena, bol u gastrointestinalnom sustavu)
Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući analno krvarenje, krvarenje iz želuca, krvarenje iz crijeva, krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, rektalno krvarenje, krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava), pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), gastritis
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Hepatotoksičnost (uključujući hepatitis, toksični hepatitis, poremećaj jetre), poremećaj jetrene funkcije (uključujući porast jetrenog enzima, odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije, povećanja vrijednosti u testovima jetrene funkcije, povišene transaminaze)
Manje često	Oštećenje jetre (uključujući oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, hepatocelularno oštećenje)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip (uključujući makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip), svrbež
Često	Reakcija fotoosjetljivosti (uključujući polimorfno izbijanje kožnih promjena uzrokovano svjetlošću), urtikarija, akne
Manje često	Multiformni eritem, ekfolijativni osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ^{**} , toksična epidermalna nekroliza ^{**}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Artralgija, bol u leđima
Često	Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Edem (uključujući edem kapka, edem lica, generalizirani edem, lokalizirani edem, periferni edem, periorbitalni edem, periorbitalno oticanje, periferno oticanje, oticanje, oticanje kapka), pireksija, umor (uključujući asteniju, malaksalost)
Često	Bol u prsištu (uključujući nelagodu u prsištu), bol
Pretrage	
Vrlo često	Porast lipaze (uključujući hiperlipazemiju), porast alanin aminotransferaze (uključujući abnormalne vrijednosti alanin aminotransferaze), porast aspartat

	aminotransferaze, porast kreatinina u krvi
Često	Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu (uključujući sindrom dugog QT intervala), porast amilaze u krvi (uključujući hiperamilazemiju), porast kreatin fosfokinaze u krvi, porast gama-glutamil transferaze, porast bilirubina u krvi (uključujući hiperbilirubinemiju, porast konjugiranog bilirubina, porast nekonjugiranog bilirubina u krvi)

** Nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Opisi koji se nalaze u nastavku temelje se na populaciji uključenoj u ispitivanju sigurnosti lijeka koja se sastojala od 1372 bolesnika koji su dobili najmanje jednu dozu bosutiniba i imali novodijagnosticirani KML u kroničnoj fazi ili koji su bili rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju u kroničnoj, aktivnoj ili blastičnoj fazi kronične mijeloične leukemije, ili za Ph+ ALL.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Od 372 (27,1%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama anemije, 6 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog anemije. Maksimalna toksičnost 1. stupnja pojavila se u 95 (25,5%) bolesnika, 2. stupnja u 135 (36,3%) bolesnika, 3. stupnja u 113 bolesnika (30,4%) i 4. stupnja u 29 (7,8%) bolesnika. Među tim bolesnicima, medijan vremena do prvog događaja bio je 29 dana (raspon: 1 do 3999 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 22 dana (raspon: 1 do 3682 dana).

Od 209 (15,2%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama neutropenije, 19 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog neutropenije. Maksimalna toksičnost 1. stupnja pojavila se u 19 bolesnika (9,1%), a 2. stupnja u 45 (21,5%) bolesnika, 3. stupnja u 95 (45,5%) bolesnika, a 4. stupnja u 50 (23,9%) bolesnika. Među tim bolesnicima medijan vremena do prvog događaja bio je 56 dana (raspon: 1 do 1769 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 913 dana).

Od 472 (34,4%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama trombocitopenije, 42 bolesnika prekinulo je primjenu bosutiniba zbog trombocitopenije. Maksimalna toksičnost 1. stupnja pojavila se u 114 (24,2%) bolesnika, 2. stupnja u 88 (18,6%) bolesnika, 3. stupnja u 172 (36,4%) bolesnika, a 4. stupnja u 98 (20,8%) bolesnika. Među tim bolesnicima medijan vremena do prvog događaja bio je 28 dana (raspon: 1 do 1688 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 15 dana (raspon: 1 do 3921 dan).

Poremećaji jetre i žuči

Među bolesnicima s prijavljenim nuspojavama porasta ALT-a ili AST-a (svih stupnjeva), medijan vremena do početka koji je opažen bio je 29 dana, s rasponom do početka od 1 do 3995 dana za ALT i AST. Medijan trajanja događaja bio je 17 dana (raspon: 1 do 1148 dana) i 15 dana (raspon: 1 do 803 dana) za ALT, odnosno za AST.

Dva slučaja koja se podudaraju s oštećenjem funkcije jetre uzrokovanim lijekovima (definiranim kao istodobni porasti ALT-a ili AST-a $\geq 3 \times$ GGN s ukupnim bilirubinom $> 2 \times$ GGN i alkalnom fosfatazom $< 2 \times$ GGN) bez alternativnih uzroka u 2/1711 (0,1%) ispitanika liječenih bosutinibom.

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

Poremećaji probavnog sustava

Od 1103 (80,4%) bolesnika koji su imali proljev, 14 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog tog događaja. Istodobno su davani lijekovi za liječenje proljeva u 756 (68,5%) bolesnika. Maksimalna toksičnost 1. stupnja pojavila se u 575 (52,1%) bolesnika, 2. stupnja u 383 (34,7%) bolesnika, 3. stupnja u 144 (13,1%) bolesnika, a 1 bolesnik (0,1%) imao je događaj 4. stupnja. Među bolesnicima s

proljevom medijan vremena do prvog događaja bio je 2 dana (raspon: 1 do 2702 dana), a medijan trajanja proljeva bilo kojeg stupnja bio je 2 dana (raspon: 1 do 4247 dana).

Među 1103 bolesnika s proljevom, 218 bolesnika (19,8%) bilo je zbrinuto prekidom liječenja, a od toga je 208 (95,4%) ponovno izloženo bosutinibu. Od bolesnika koji su ponovno izloženi lijeku, 201 (96,6%) nije imao ponovno taj događaj ili nije prekinulo liječenje bosutinibom zbog posljedičnog događaja proljeva.

Srčani poremećaji

Od 1372 bolesnika 50 (3,6 %) ih je imalo srčano zatajenje, a 57 (4,2 %) srčane ishemijske događaje.

Sedam bolesnika (0,5%) imalo je produljenje QTcF intervala (više od 500 ms). Jedanaest (0,8%) bolesnika imalo je porast QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali nekontroliranu ili značajnu kardiovaskularnu bolest, uključujući produljeni QTc, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EA04.

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

Podaci iz navedenog ispitivanja upućuju da bosutinib ne produljuje QTc u zdravih ispitanika pri dozi od 500 mg dnevno s hranom i u uvjetima koji uzrokuju supratrapijske koncentracije u plazmi. Nakon primjene jedne peroralne doze bosutiniba 500 mg (terapijska doza) i bosutiniba 500 mg s ketokonazolom 400 mg (za postizanje supratrapijskih koncentracija bosutiniba) u zdravih ispitanika, gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) oko aritmetičke sredine promjene QTc-a bila je manja od 10 ms u svim vremenskim točkama nakon doze i nisu zapažene nuspojave koje bi upućivale na produljenje QTc.

U ispitivanju na ispitanicima s oštećenjem funkcije jetre zapaženo je povećavanje učestalosti produljenja QTc-a > 450 ms s pogoršavanjem jetrene funkcije. U kliničkom ispitivanju faze 1/2 u bolesnika s prethodno liječenim Ph+ leukemijama liječenim bosutinibom u dozi od 500 mg, produljenje QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti zapaženo je u 9 (1,6%) od 570 bolesnika. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi liječenih bosutinibom u dozi od 400 mg, nijedan bolesnik u skupini liječenoj bosutinibom (N=268) nije imao zabilježen porast QTcF intervala od > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi, liječenih bosutinibom u dozi od 500 mg, produljenje QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti zapaženo je u 2 (0,8%) od 248 bolesnika koja su primala bosutinib. U kliničkom ispitivanju faze 4 u bolesnika s Ph+ KML-om prethodno liječenim s 1 ili više TKI-ova liječenih bosutinibom u dozi od 500 mg (N=163), nije bilo bolesnika s produljenjem QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti. Ne može se isključiti proaritmčki potencijal bosutiniba.

Klinička djelotvornost

Kliničko ispitivanje prethodno neliječenog KML-a u kroničnoj fazi

Ispitivanje bosutiniba u dozi od 400 mg

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

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji pokazuje značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) nakon 12 mjeseci (48 tjedana) u skupini liječenoj bosutinibom u usporedbi s onim zabilježenim u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji. Značajan molekularni odgovor definiran je kao omjer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju ≥ 3 od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij.

Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) unutar 12 mjeseci, trajanje CCyR-a, trajanje MMR-a, preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). CCyR do 12. mjeseca definiran je kao odsutnost Ph+ metafaza u analizi tehnikom pruganja kromosoma ≥ 20 metafaza dobivenih iz aspirata koštane srži ili MMR ako odgovarajuća citogenetska procjena nije bila dostupna. Za mjere ishoda koje nisu bile MMR nakon 12 mjeseci i CCyR do 12 mjeseci, p-vrijednosti nisu bile prilagođene za višestruke usporedbe.

Početne karakteristike mITT populacije bile su uravnotežene između 2 liječene skupine s obzirom na dob (medijan dobi bio je 52 godine za skupinu koja je primala bosutinib i 53 godine za skupinu koja je primala imatinib, s tim da je 19,5% odnosno 17,4% bolesnika imalo 65 ili više godina), spol (žene 42,3% odnosno 44,0%), rasu (bijelci 78,0% odnosno 77,6%, osobe azijskog porijekla 12,2%, odnosno

12,4%, crnci ili Afroamerikanci 4,1% odnosno 4,1% i ostali 5,7% odnosno 5,4% te 1 osoba nepoznate rase u skupini koja je primala imatinib) i rezultat za rizik prema Sokalu (nizak rizik 35,0% odnosno 39,4%, srednji rizik 43,5% odnosno 38,2%, visok rizik 21,5% odnosno 22,4%).

Nakon 60 mjeseci praćenja u mITT populaciji 60,2% bolesnika liječenih bosutinibom (N = 246) i 59,8% bolesnika liječenih imatinibom (N = 239) još su primali prvu liniju liječenja.

Nakon 60 mjeseci praćenja u mITT populaciji prekidi primjene lijeka zbog progresije bolesti do ubrzane faze ili blastične faze KML-a u bolesnika liječenih bosutinibom iznosili su 0,8% naspram 1,7% u bolesnika liječenih imatinibom. U šest (2,4%) bolesnika liječenih bosutinibom i 7 (2,9%) bolesnika liječenih imatinibom bolest se transformirala u KML u ubrzanoj fazi ili KML u blastičnoj fazi. Do prekida primjene lijeka zbog suboptimalnog odgovora ili neuspješnog liječenja prema procjeni ispitivača došlo je u 5,3% bolesnika u skupini liječenoj bosutinibom, u usporedbi sa 15,5% bolesnika u skupini liječenoj imatinibom. Dvanaest (4,9%) bolesnika liječenih bosutinibom i 14 (5,8%) bolesnika liječenih imatinibom umrli su tijekom sudjelovanja u ispitivanju. Nije bilo naknadnih transformacija u ITT populaciji, ali su bila 2 naknadna slučaja smrti u skupini koja je primala bosutinib u ITT populaciji.

Rezultati djelotvornosti za MMR i CCyR sažeti su u Tablici 3.

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

Odgovor	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Omjer izgleda (95% CI) ^a
Značajan molekularni odgovor			
MMR u 12. mjesecu, n (%) (95% CI)	116 (47,2) ^b (40,9;53,4)	89 (36,9) (30,8;43,0)	1,55 (1,07;2,23)
Jednostrana p-vrijednost	0,0100 ^b		
MMR u 18. mjesecu, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7;63,1)	115 (47,7) (41,4;54,0)	1,45 (1,02;2,07)
Jednostrana p-vrijednost	0.0208 ^c		
Potpun citogenetski odgovor			
CCyR do 12. mjeseca, n (%) (95% CI)	190 (77,2) ^b (72,0;82,5)	160 (66,4) (60,4;72,4)	1,74 (1,16;2,61)
Jednostrana p-vrijednost	0.,0037 ^b		

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

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

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

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

^b Statistički značajna usporedba na unaprijed određenoj razini značajnosti; na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

^c Na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

U 12. mjesecu stopa MR⁴ (definirana kao $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [što odgovara smanjenju za ≥ 4 log od standardizirane početne vrijednosti] s najmanje 9800 ABL transkripata) bila je veća u skupini koja je

liječena bosutinibom u usporedbi sa skupinom koja je liječena imatinibom u mITT populaciji (20,7% [95% CI: 15,7%; 25,8%] naspram 12,0% [95% CI: 7,9%; 16,1%], omjer izgleda 1,88 [95% CI: 1,15; 3,08], jednostrana p-vrijednost = 0,0052).

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

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

Vrijeme	Broj (%) ispitanika s MMR-om		Omjer izgleda (95% CI) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
3. mjesec (95% CI)	10 (4,1) (1,6;6,5)	4 (1,7) (0,0;3,3)	2,48 (0,77;7,98)
Jednostrana p-vrijednost ^b	0,0578		
6. mjesec (95% CI)	86 (35,0) (29,0;40,9)	44 (18,3) (13,4;23,1)	2,42 (1,59;3,69)
Jednostrana p-vrijednost ^b	<0,0001		
9. mjesec (95% CI)	104 (42,3) (36,1;48,4)	71 (29,5) (23,7;35,2)	1,78 (1,22;2,60)
Jednostrana p-vrijednost ^b	0,0015		

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

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; N = broj bolesnika.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

^b Na temelju CMH testa raslojenog prema geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Do 60. mjeseca su u mITT populaciji udjeli bolesnika s MMR-om, MR-om⁴ i MR-om^{4,5} bili veći u skupini koja je primala bosutinib u odnosu na skupinu koja je primala imatinib (Tablica 5). Stope MMR-a do 60. mjeseca u podskupinama rizika prema Sokal rezultatu sažete su prikazane u Tablici 6.

Tablica 5 - Sažetak molekularnog odgovora do 60. mjeseca u mITT populaciji

Odgovor	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Omjer izgleda (95% CI) ^a
Molekularni odgovor do 60. mjeseca, n (%) (95% CI)			
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)

Napomena: MMR/MR⁴/MR^{4.5} su definirani kao omjer BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju $\geq 3/4/4,5$ od standardizirane početne vrijednosti) s minimumom od 3000/9800/30 990 ABL transkripata, kako je procijenio središnji laboratorij.
 Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; MR = molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Tablica 6 - Sažetak MMR-a do 60. mjeseca prema rezultatu za rizik prema Sokalu u mITT populaciji

Odgovor	Bosutinib	Imatinib	Omjer izgleda (95% CI)
Nizak rizik prema Sokalu MMR, n (%) (95% CI)	N=86 67 (77,9) (69,1;86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5;80,6)	1,40 (0,71;2,76)
Srednji rizik prema Sokalu MMR, n (%) (95% CI)	N=107 79 (73,8) (65,5;82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8;77,0)	1,37 (0,74;2,52)
Visok rizik prema Sokalu MMR, n (%) (95% CI)	N=53 36 (67,9) (55,4;80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5;65,2)	1,97 (0,90;4,32)

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

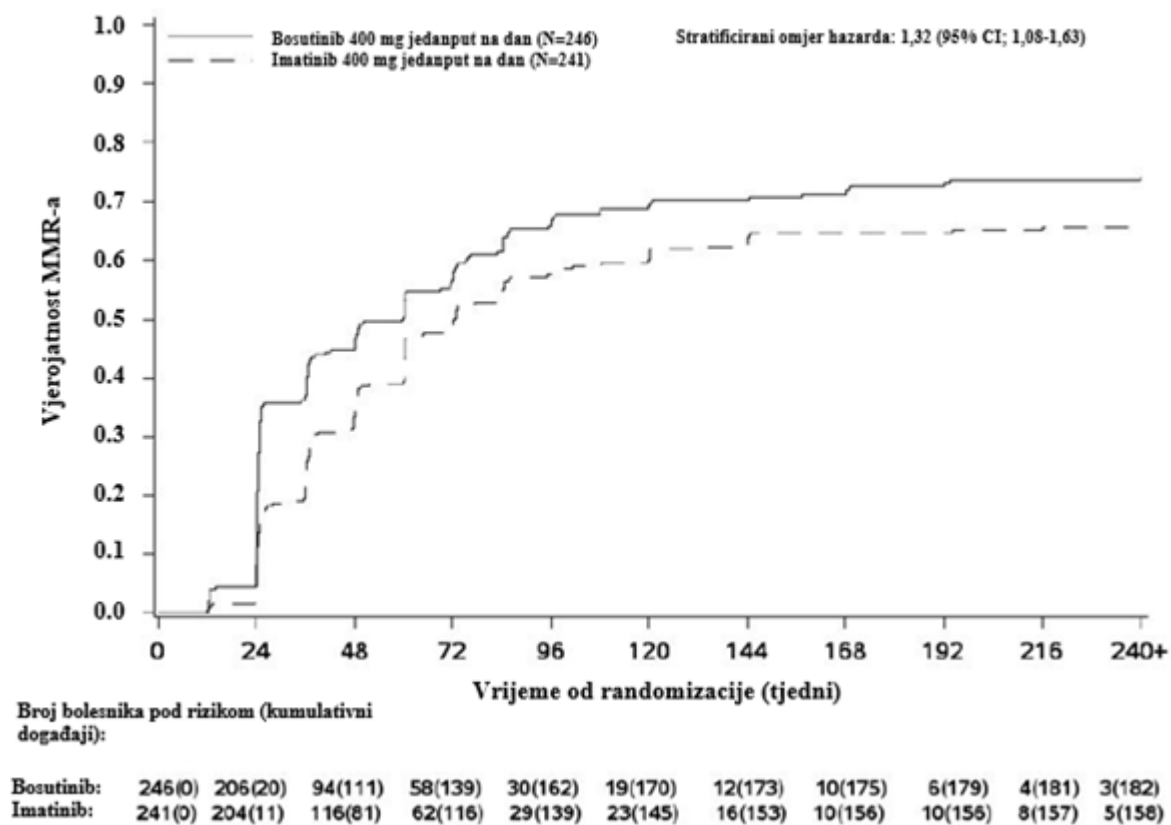
Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; mITT = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika.

Kumulativna incidencija CCyR-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez CCyR-a bila je veća u skupini liječenoj bosutinibom nego u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji (83,3% [95% CI: 78,1%; 87,4%] naspram 76,8% [95% CI: 70,9%; 81,6%] u 60. mjesecu; omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda za podraspodjelu: 1,35; (95% CI: 1,11; 1,64). Medijan vremena do CCyR-a (samo za bolesnike s odgovorom na terapiju) iznosio je 24,0 tjedana (raspon: 11,4 do 120,7) u skupini liječenoj bosutinibom u usporedbi s 24,3 tjedna (raspon: 11,4 do 96,6) u skupini liječenoj imatinibom.

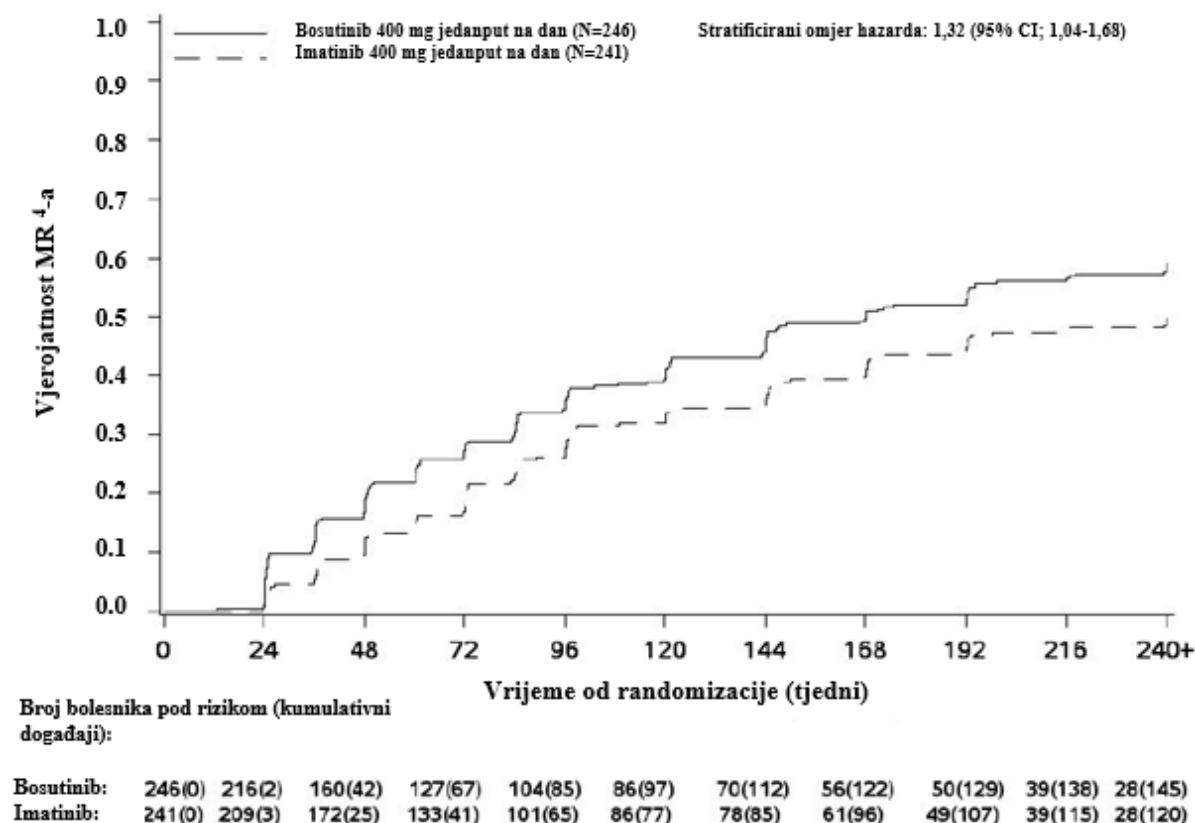
Medijan vremena do MMR-a, MR⁴-a i MR^{4.5}-a (samo za bolesnike s odgovorom na terapiju) iznosio je 36,1 tjedan (raspon: 11,9 do 241,9), 83,7 tjedana (raspon: 12,4 do 244,3) odnosno 108,0 tjedana (raspon: 24,1 do 242,1) za skupinu liječenu bosutinibom naspram 47,7 tjedana (raspon: 12,1 do 216,1), 84,4 tjedna (raspon: 23,6 do 241,9) odnosno 120,4 tjedna (raspon: 24,6 do 240,7) za skupinu liječenu imatinibom u mITT populaciji.

Kumulativna incidencija MMR-a, MR⁴-a i MR^{4.5}-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez događaja bila je veća uz primjenu bosutiniba u odnosu na primjenu imatiniba kako je prikazano na Slikama 1 do 3.

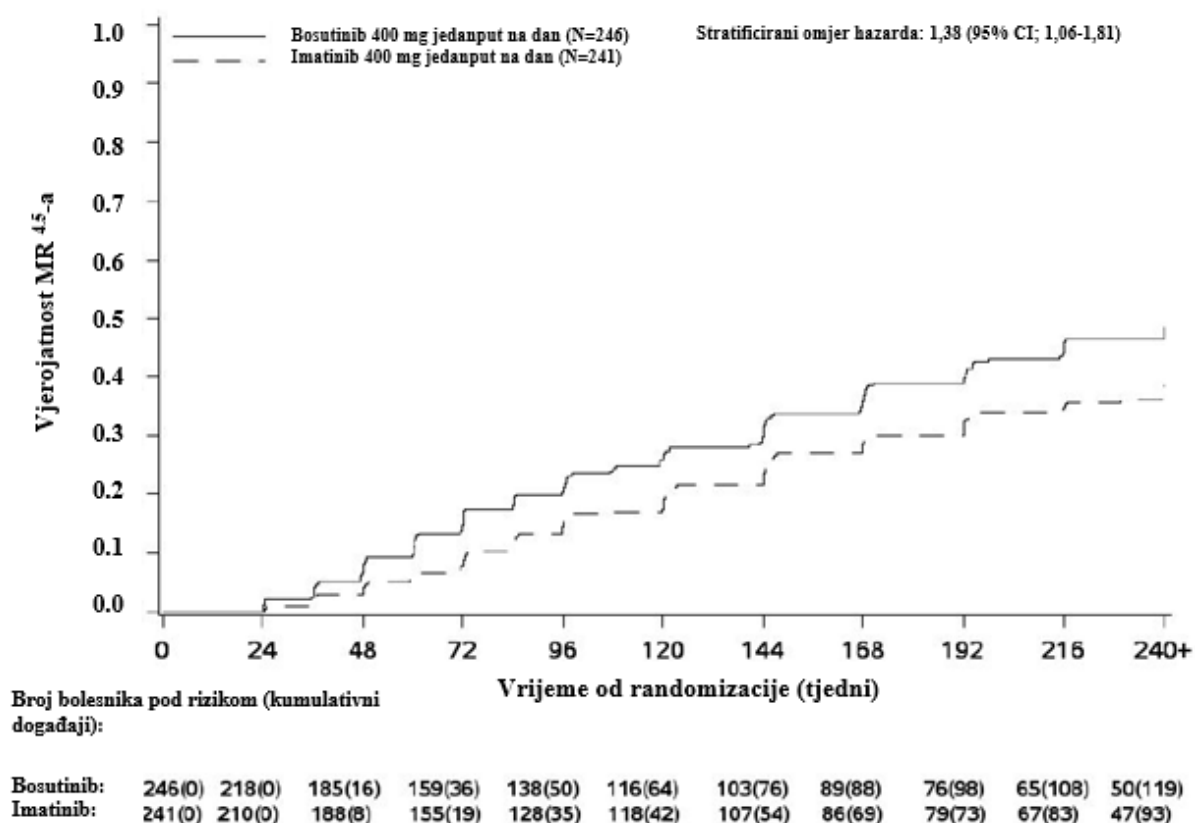
Slika 1 - Kumulativna incidencija MMR-a (mITT populacija)



Slika 2 - Kumulativna incidencija MR⁴-a (mITT populacija)



Slika 3 - Kumulativna incidencija MR^{4.5}-a (mITT populacija)



U mITT populaciji za bolesnike koji su postigli CCyR Kaplan-Meierova procjena održavanja odgovora u 4. godini iznosila je 97,4% (95% CI: 93,9%; 98,9%) i 93,7% (95% CI: 88,9%; 96,5%) u skupini koja je primala bosutinib odnosno imatinib (omjer hazarda 0,39 [95% CI: 0,14; 1,13]). Među bolesnicima koji su postigli MMR Kaplan-Meierova procjena održavanja odgovora u 4. godini iznosila je 92,2% (95% CI: 86,8%; 95,4%) i 92,0% (95% CI: 85,9%; 95,5%) u skupini koja je primala bosutinib odnosno imatinib (omjer hazarda 1,09 [95% CI: 0,49; 2,44]).

Do 60. mjeseca je 43,9% (95% CI: 37,7%; 50,1%) i 38,6% (95% CI: 32,4%; 44,7%) bolesnika koji su bili liječeni bosutinibom odnosno imatinibom (ukupan odgovor 1,24 [95% CI: 0,87; 1,78]) u mITT populaciji imalo održan MR⁴ definiran sljedećim kriterijima: liječenje najmanje 3 godine s barem MR⁴-om u svim ocjenama tijekom jednogodišnjem razdoblja.

Kumulativna incidencija događaja EFS-a tijekom liječenja u 60. mjesecu u mITT populaciji iznosila je 6,9% (95% CI: 4,2%; 10,5%) u skupini koja je primala bosutinib i 10,4% (95% CI: 6,9%; 14,6%) u skupini koja je primala imatinib (omjer hazarda 0,64, 95% CI: 0,35; 1,17).

Kaplan-Meierove procjene ukupnog preživljenja u 60. mjesecu u bolesnika liječenih bosutinibom i imatinibom u mITT populaciji iznosile su 94,9% (95% CI: 91,1%; 97,0%) odnosno 94,0% (95% CI: 90,1%; 96,4%) (omjer hazarda 0,80, 95% CI: 0,37; 1,73).

U retrospektivnoj analizi među ocjenjivim bolesnicima u ITT populaciji više je bolesnika iz skupine koja je primala bosutinib (200/248 (80,6%)) postiglo rani molekularni odgovor (BCR-ABL transkripti $\leq 10\%$ u 3. mjesecu) u odnosu na bolesnike iz skupine koja je primala imatinib (153/253 (60,5%)), uz ukupni odgovor 2,72 (95% CI: 1,82; 4,08). MMR i EFS u 60. mjesecu u bolesnika koji su primali bosutinib sa i bez ranog molekularnog odgovora sažeto su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7 – Ishodi u 60. mjesecu u bolesnika koji su primali bosutinib s BCR-ABL $\leq 10\%$ naspram $> 10\%$ u 3. mjesecu u ITT populaciji

Bosutinib (N=248)	Bolesnici s BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu (N=200)	Bolesnici s BCR-ABL $> 10\%$ u 3. mjesecu (N=48)	Omjer hazarda (95% CI) ^a
Kumulativna incidencija MMR-a, % (95% CI)	84,0 (78,1;88,4)	56,5 (41,1;69,4)	2,67 (1,90;3,75)
Kumulativna incidencija događaja EFS-a, % (95% CI)	5,5 (2,9;9,3)	12,5 (5,1;23,4)	0,40 (0,14;1,17)

Kratice: BCR-ABL = engl. *breakpoint cluster region-Abelson*; CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija planirana za liječenje; MMR = značajan molekularni odgovor; EFS = preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*); N = broj bolesnika s ≥ 3000 ABL kopija u 3. mjesecu.

^a Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Manje bolesnika u skupini koja je primala bosutinib [6 (2,4%) bosutinib i 12 (5,0%) imatinib] imalo je prepoznate nove mutacije u 60. mjesecu u mITT populaciji.

Kliničko ispitivanje faze 1/2 u bolesnika s KML-om u kroničnoj, ubrzanj i blastičnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib

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

U navedenom ispitivanju sudjelovalo je 570 bolesnika liječenih bosutinibom, uključujući bolesnike s CP KML-om prethodno liječene samo 1 TKI-om (imatinib), bolesnike s CP KML-om prethodno

liječene imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om (dasatinib i/ili nilotinib), bolesnike s KML-om u ubrzanj ili blastičnoj fazi prethodno liječene najmanje 1 TKI-om (imatinib) i bolesnike s Ph+ ALL-om prethodno liječene najmanje 1 TKI-om (imatinib).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u navedenom ispitivanju bila je stopa velikog citogenetskog odgovora (engl. *major cytogenetic response*, MCyR) u 24. tjednu u bolesnika s CP KML-om rezistentnim na imatinib, koji su prethodno liječeni 1 TKI-om (imatinib). Druge mjere ishoda djelotvornosti uključuju stope kumulativnog citogenetskog i molekularnog odgovora, vrijeme do i trajanje citogenetskih i molekularnih odgovora, odgovor u početnim mutacijama, transformaciju u AP/BP, preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupno preživljenje u svim kohortama.

Kriterije za uključivanje u produžetak ispitivanja zadovoljavali su bolesnici koji su još primali bosutinib na kraju ispitivanja faze 1/2 i imali koristi od liječenja bosutinibom kako je procijenio ispitivač, kao i oni bolesnici koji su već prekinuli primjenu bosutiniba u sklopu ispitivanja faze 1/2 i bili su obuhvaćeni dugoročnim praćenjem preživljenja ili su završili s ispitivanjem faze 1/2. Svaki je od bolesnika ostao u produžetku ispitivanja, bilo na terapiji bosutinibom ili u sklopu dugoročnog praćenja preživljenja, dok zadnji bolesnik nije dovršio razdoblje od 10 godina praćenja, koje se računalo od datuma njegove prve doze bosutiniba primijenjene tijekom ispitivanja faze 1/2.

Mjere ishoda djelotvornosti u produžetku ispitivanja obuhvaćale su trajanje citogenetskih i molekularnih odgovora, transformaciju u AP/BP, PFS i ukupno preživljenje.

Analize djelotvornosti obuhvatile su podatke iz ovog dovršenog produžetka ispitivanja.

Bolesnici s KML-om u kroničnoj fazi

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s Ph+ CP KML-om koji su prethodno liječeni imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om (minimalno praćenje 120 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 9 mjeseci (raspon: 0,23 do 164,28 mjeseci) i 20,2% i 7,6% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 60 odnosno 120 mjeseci) i rezultati djelotvornosti u bolesnika s Ph+ CP KML-om koji su prethodno liječeni samo imatinibom (minimalno praćenje 120 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 26 mjeseci (raspon: 0,16 do 170,49 mjeseci) i 40,5% i 19,4% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 60 odnosno 120 mjeseci) prikazani su u Tablici 8.

Bolesnici s KML-om u ubrzanj i blastičnoj fazi

Rezultati djelotvornosti za AP (minimalno praćenje 120 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 10 mjeseci (raspon: 0,10 do 156,15 mjeseci) i 12,7% i 7,6% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 60 odnosno 120 mjeseci) i BP (minimalno praćenje 120 mjeseci, medijan trajanja liječenja od 2,8 mjeseca (raspon: 0,03 do 71,38 mjeseci) i 3,1% i 0% bolesnika koji još primaju terapiju nakon 60 odnosno 120 mjeseci) u bolesnika s Ph+ KML-om prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 - Rezultati djelotvornosti u prethodno liječenih bolesnika s KML-om u kroničnoj i uznapređaloj fazi*

	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom	Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom	Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom	Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom
Kumulativni citogenetski odgovor^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% CI)	59,9 (53,7;65,9)	42,0 (32,7;51,7)	40,3 (28,9;52,5)	37,0 (24,3;51,3)
CCyR, % (95% CI)	49,6 (43,4;55,8)	32,1 (23,6;41,6)	30,6 (20,2;42,5)	27,8 (16,5;41,6)

Kumulativni molekularni odgovor^a	N=197	N=107	N=54	N=48
MMR, % (95% CI)	42,1 (35,1;49,4)	17,8 (11,0;26,3)	16,7 (7,9;29,3)	10,4 (3,5;22,7)
MR⁴, % (95% CI)	37,1 (30,3;44,2)	15,0 (8,8;23,1)	13,0 (5,4;24,9)	10,4 (3,5;22,7)
Vrijeme do MCyR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje^b, medijan (raspon), tjedni	12,3 (4,0;346,0)	12,3 (3,9;550,6)	12,0 (3,9;144,7)	8,2 (3,9;25,1)
Trajanje MCyR-a^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M u 5. godini % (95% CI)	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 u 10. godini % (95% CI)	65,3 (56,6;74,0)	55,3 (36,3;74,4)	40,8 (20,9;60,7)	N/E
Medijan, tjedni (95% CI)	N/D	N/D	84,0 (24,0;N/E)	29,1 (11,9;38,3)
Vrijeme do CCyR-a samo za bolesnike s odgovorom^b, medijan (raspon), tjedni	24,0 (7,7;240,6)	24,0 (11,6;216,0)	23,8 (4,1;120,0)	8,4 (3,9;25,1)
Trajanje CCyR-a^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M u 5. godini % (95% CI)	69,7 (61,3;78,2)	54,4 (36,7;72,1)	40,0 (18,5;61,5)	24,9 (0,9;48,9)
K-M u 10. godini % (95% CI)	63,4 (54,0;72,8)	40,8 (22,0;59,6)	40,0 (18,5;61,5)	N/E
Medijan, tjedni (95% CI)	N/D	252,0 (24,0;N/E)	72,0 (36,1;N/E)	20,0 (9,1;29,6)
Vrijeme do MMR-a samo za bolesnike s odgovorom^b, medijan (raspon), tjedni	35,6 (3,1;367,1)	12,4 (4,0;171,7)	36,1 (12,1;144,1)	4,7 (3,9;168,9)
Trajanje MMR^b-a	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M u 5. godini, % (95% CI)	74,1 (64,2;83,9)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	60,0 (17,1;100,0)
K-M u 10. godini, % (95% CI)	63,4 (50,2;76,6)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	N/E
Medijan, tjedni (95% CI)	N/D	N/D	N/D	N/D
Vrijeme do MR⁴-a samo za bolesnike s odgovorom^b, medijan (raspon), tjedni	28,0 (3,1;583,1)	23,8 (4,0;240,1)	24,1 (22,9;96,0)	4,7 (3,9;284,9)
Trajanje MR^{4b,c}-a	N=73	N/P	N/P	N/P
K-M u 5. godini, % (95% CI)	74,7 (64,2;85,2)			
K-M u 10. godini, % (95% CI)	60,8 (46,1;75,4)			
Medijan, tjedni (95% CI)	N/R			
Transformacija u AP/BP^c	N=284	N=119	N=79	N/P
Transformacija tijekom liječenja, n	15	5	3	
Preživljenje bez progresije^c	N=284	N=119	N=79	N=64
Kumulativna incidencija u 5. godini, % (95% CI)^d	19,7 (15,6;24,9)	24,4 (17,8;33,4)	41,8 (32,2;54,2)	67,2 (56,6;79,7)
Kumulativna incidencija u 10. godini, % (95% CI)^d	23,9 (19,5;29,5)	26,9 (20,0;36,2)	41,8 (32,2;54,2)	N/E
Ukupno preživljenje^c	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M u 5. godini, % (95% CI)	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 u 10. godini, % (95% CI)	71,5 (64,4;78,7)	60,4 (47,2;73,7)	50,7 (36,5;65,0)	22,5 (7,1;37,9)
Medijan, mjeseci (95% CI)	N/D	N/D	N/D	10,9 (8,7;19,7)

Datum prikazanog stanja: ispitivanje faze 1/2 2. listopada 2015., produžetak ispitivanja 2. rujna 2020.

Kriteriji citogenetskog odgovora: MCyR je uključivao potpune [0% Ph+ metafaza u koštanoj srži ili < 1% pozitivnih stanica u fluorescentnoj *in situ* hibridizaciji (FISH)] ili parcijalne (1%-35%) citogenetske odgovore. Citogenetski odgovori su bili temeljeni na postotku Ph+ metafaza među ≥ 20 metafaznih stanica u svakom uzorku koštane srži. FISH analiza (≥ 200 stanica) može se koristiti za citogenetske procjene nakon početka ako nije bilo dostupno ≥ 20 metafaza. U produžetku ispitivanja je CCyR bio izveden iz MMR-a ako odgovarajućeg datuma nije bila dostupna valjana citogenetska procjena.

Kriteriji molekularnog odgovora: U ispitivanju faze 1/2 je MMR/MR4 bio definiran kao ≤ 0,1/0,01% transkripata BCR-ABL-a, kako je procijenio središnji laboratorij (ne na međunarodnoj ljestvici). U produžetku ispitivanja su bolesnici s odgovorom na terapiju imali MMR/MR⁴ označen na obrascu za prijavu slučaja, prema procjeni lokalnog laboratorija.

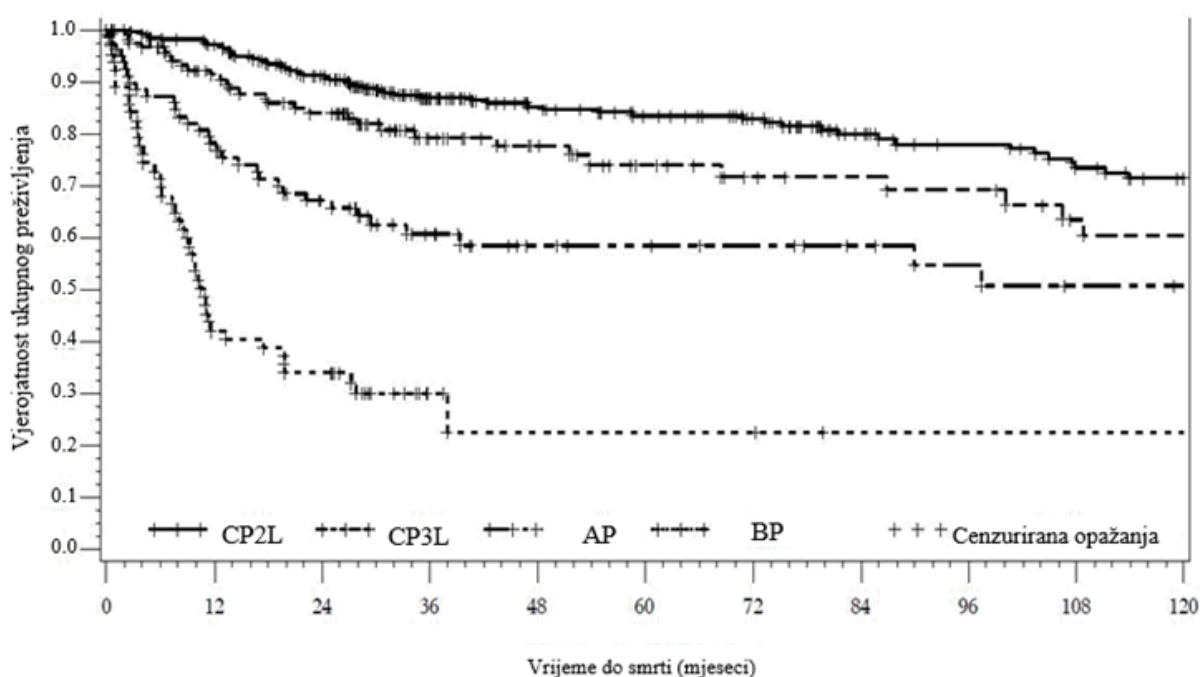
Kratice: AP = ubrzana faza; BP = blastična faza; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom; CP = kronična faza; KML = kronična mijeloična leukemija; K-M = Kaplan-Meier; N/n = broj bolesnika; N/P = nije

primjenjivo; N/D = nije dostignuto u minimalnom praćenju; N/E = nije moguće procijeniti; CI = interval pouzdanosti; McyR = veliki citogenetski odgovor; CcyR = potpun citogenetski odgovor; CumInc=kumulativna incidencija (engl. *cumulative incidence*); MMR= značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*); BCR- ABL= glavne točke loma-Abelson (engl. *breakpoint cluster region-Abelson*).

- ^a Uključuje bolesnike (N) s važećom početnom procjenom citogenetskog odgovora i bolesnike koji nisu iz Kine, Južne Afrike, Indije ili Rusije jer se u tim zemljama uzorci nisu mogli izvoziti za procjenu molekularnog odgovora. Analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje. Minimalno vrijeme praćenja (vrijeme od prve doze zadnjem bolesniku do datuma podataka prikazanog stanja) od 120 mjeseci.
- ^b Uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali odgovor.
- ^c Uključujući bolesnike (N) koji su primili najmanje 1 dozu bosutiniba.
- ^d Analiza kumulativne incidencije prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez događaja.
- ^e Nije analizirano za skupine s ograničenim brojevima.

Ukupno preživljenje u kohortama u CP-u, AP-u i BP-u prikazano je grafički na slici 4.

Slika 4 - Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja u CP2L-u, CP3L-u, AP-u i BP-u



Ispitanik izložen riziku/Kumulativni događaji (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	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	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Temeljeno na ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja iz faze 1/2, zapaženo je nešto dokaza kliničke aktivnosti u bolesnika s mutacijama BCR-ABL (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9 - Odgovor prema statusu mutacije BCR-ABL-a na početku u procjenjivoj populaciji s CP KML-om: prije toga liječeni imatinibom i dasatinibom i /ili nilotinibom (treća linija)

Status mutacije BCR-ABL-a na početku	Incidencija na početku n (%) ^a	Dostignut ili održan MCyR Resp/Eval ^b (%) N=112
Utvrđena mutacija	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Bez mutacije	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Najmanje jedna mutacija	39 (39,8)	13/37 (35,1)

Mutacije rezistentne na dasatinib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutacije rezistentne na nilotinib ^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)

Datum prikazanog stanja: ispitivanje faze 1/2 2. listopada 2015., produžetak ispitivanja 2. rujna 2020.

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

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

^a Postotak se temelji na broju bolesnika s utvrđenom mutacijom na početku.

^b Procjenjiva populacija uključuje bolesnike koji su imali važeću početnu procjenu bolesti.

^c Dva bolesnika imala su više od jedne mutacije u ovoj kategoriji.

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

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

Kliničko ispitivanje faze 4 u bolesnika s Ph+ KML-om prethodno liječenim s 1 ili više TKI-ova
Otvoreno, nerandomizirano, multicentrično ispitivanje faze 4 s jednom skupinom bolesnika provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti primjene bosutiniba u dozi od 500 mg jedanput dnevno u bolesnika s KML-om s rezistencijom ili intolerancijom na TKI s odvojenim kohortama za bolest u kroničnoj, ubrzanj ili blastičnoj fazi, prethodno liječenih s 1 ili više TKI-ova.

U ovom ispitivanju su 163 bolesnika bila liječena bosutinibom, uključujući 46 bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi, i prethodno liječena s 1 TKI-om (imatinibom, dasatinibom ili nilotinibom), 61 bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi prethodno liječena s 2 TKI-ja (imatinibom i/ili dasatinibom i/ili nilotinibom), 49 bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi prethodno liječenih s 3 TKI-ja (imatinibom, dasatinibom i nilotinibom), 4 bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanj fazi prethodno liječena s najmanje 1 TKI-om (2 bolesnika prethodno liječena s 2 TKI-ja i 2 bolesnika prethodno liječena s 3 TKI-ja) i 3 bolesnika s Ph- KML-om prethodno liječena s najmanje 1 TKI-om.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bio je kumulativni potvrđeni veliki citogenetski odgovor do 1. godine (52. tjedan) u bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi prethodno liječenih s 1 ili 2 TKI-ja i bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi prethodno liječenih s 3 TKI-ja. Kod bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanj i blastičnoj fazi s bilo kojom prethodnom terapijom TKI-om, mjera primarnog ishoda djelotvornosti bio je potvrđeni ukupni kumulativni hematološki odgovor do 1. godine (52. tjedan). Druge mjere ishoda djelotvornosti u bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi uključuju kumulativni citogenetski i molekularni odgovor, trajanje citogenetskih i molekularnih odgovora, odgovor u početnim mutacijama, transformaciju u ubranu/blastičnu fazu, preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Dodatne mjere ishoda u kohorti koja je imala Ph+ u ubrzanj/blastičnoj fazi uključuju stope kumulativnih citogenetskih i molekularnih odgovora, preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje.

Bolesnici s KML-om u kroničnoj fazi

Mjera primarnog ishoda stope kumulativnog potvrđenog velikog citogenetskog odgovora (95% CI) do 1. godine (52 tjedna) iznosila je 76,5 % (66,9; 84,5) u bolesnika prethodno liječenih s 1 ili 2 TKI-ja i 62,2 % (46,5; 76,2) u bolesnika prethodno liječenih s 3 TKI-ja.

Dodatni rezultati djelotvornosti pri završetku ispitivanja, nakon minimalnog razdoblja praćenja od 3 godine, u bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi prethodno liječenih s 1 (medijan trajanja

liječenja od 47,5 mjeseci (raspon: 0,9 do 50,1 mjesec) i 60,9 % bolesnika koji su još primali terapiju), 2 (medijan trajanja liječenja od 41,9 mjeseci (raspon: 0,4 do 48,9 mjeseci) i 45,9 % bolesnika koji su još primali terapiju) i 3 (medijan trajanja liječenja od 20,0 mjeseci (raspon: 0,2 do 48,9 mjeseci) i 38,8 % bolesnika koji su još primali terapiju) TKI-ja prikazani su u tablici 10.

Tablica 10 – Rezultati djelotvornosti u bolesnika s prethodno liječenim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi

	Ph+ KML u kroničnoj fazi prethodno liječen s 1 TKI-jem	Ph+ KML u kroničnoj fazi prethodno liječen s 2 TKI-ja	Ph+ KML u kroničnoj fazi prethodno liječen s 3 TKI-ja	Ukupni rezultati za kohortu s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi
Potvrđeni kumulativni MCyR^a do 1. godine, % (95% CI)	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)
Kumulativni citogenetski odgovor^{a,b}	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95% CI)	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% CI)	86,0 (72,1;94,7)	83,6 (71,2;92,2)	73,3 (58,1;85,4)	81,1 (73,7;87,2)
Kumulativni molekularni odgovor^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95% CI)	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% CI)	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% CI)	58,7 (43,2;73,0)	50,9 (37,1;64,6)	35,4 (22,2;50,5)	48,3 (40,1;56,6)
Vrijeme do citogenetskog odgovora samo za bolesnike s odgovorom^b, medijan (raspon), mjeseci				
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)
Trajanje citogenetskog odgovora^b				
MCyR, K-M u 3. godini, % (95% CI)	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 u 3. godini, % (95% CI)	96,4 (77,2;99,5)	94,4 (79,2;98,6)	100,0 (100,0;100,0)	96,5 (89,5;98,9)
Vrijeme do citogenetskog odgovora samo za bolesnike s odgovorom^b, medijan (raspon), mjeseci				
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)
Trajanje molekularnog odgovora^b				
MMR, K-M u 3. godini, % (95% CI)	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 u 3. godini, % (95% CI)	89,5 (70,9;96,5)	68,7 (48,0;82,5)	85,2 (51,9;96,2)	80,7 (69,4;88,1)

Datum prikazanog stanja: 23. studenog 2020.

Kratice: Ph+=pozitivan Philadelphia kromosom; CP=kronična faza; KML=kronična mijeloična leukemija; K-M=Kaplan-Meier; N=broj bolesnika; CI=interval pouzdanosti; MCyR=veliki citogenetski odgovor; CCyR=potpun citogenetski odgovor; MMR=značajan molekularni odgovor; MR⁴≥ 4 log smanjenje broja transkripata BCR-ABL od standardiziranih početnih vrijednosti; MR^{4,5}≥ 4,5 log smanjenje broja transkripata BCR-ABL od standardiziranih početnih vrijednosti.

Kriteriji kumulativnog potvrđenog MCyR-a: Odgovor je potvrđen s 2 uzastopne ocjene u razmaku od najmanje 28 dana. Kako bi se smatrao bolesnikom s odgovorom, bolesnik je morao održati početni odgovor najmanje 52 tjedna ili imati odgovor koji se poboljšao od početka ispitivanja. Bolesnici s djelomičnim citogenetskim odgovorom (PCyR) na početku ispitivanja moraju postići CCyR tijekom liječenja kako bi se smatrali bolesnicima s citogenetskim odgovorom. Bolesnici koji su barem imali MMR i dublji molekularni odgovor od početnog odgovora smatrali su se bolesnicima s potvrđenim CCyR-om.

Kriteriji kumulativnog citogenetskog odgovora: značajan citogenetski odgovor uključivao je potpune [0 % Ph+ metafaza iz koštane srži ili < 1 % pozitivnih stanica iz fluorescentne *in situ* hybridizacije (engl. *fluorescent in situ hybridisation*, FISH)] ili djelomične (1 % - 35 %) citogenetske odgovore. Citogenetski odgovori temeljeni su na postotku Ph+ metafaza među ≥ 20 metafaznih stanica u svakom od uzoraka koštane srži. FISH analiza (≥ 200 stanica) se mogla iskoristiti za procjenu CCyR-a ako ≥ 20 metafaza nije bilo dostupno. Bolesnici bez valjane koštane srži ili procjene FISH-a i s barem MMR-om smatrali su se bolesnicima s CCyR-om.

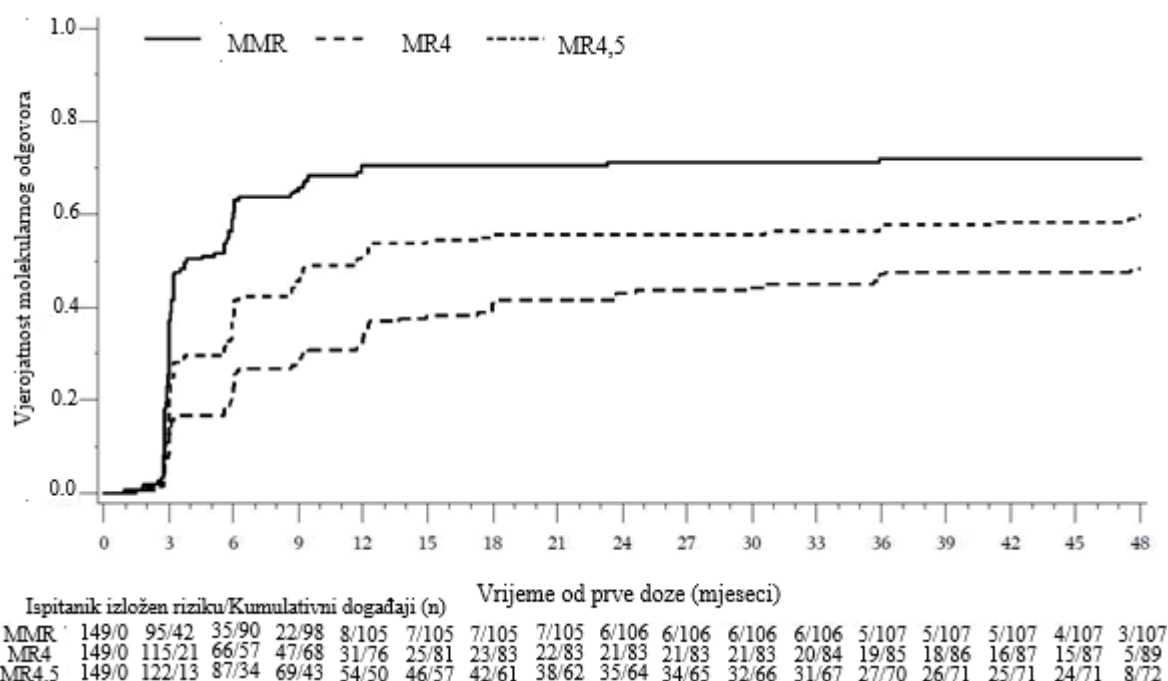
Kriteriji kumulativnog molekularnog odgovora: MMR, MR⁴ i MR^{4,5} definirani su kao ≤ 0,1 %, ≤ 0,01 % odnosno ≤ 0,0032 % omjera BCR-ABL/ABL na međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju ≥ 3, ≥ 4 i ≥ 4,5 od standardiziranih početnih vrijednosti) s najmanje 10 000, 10 000 odnosno 32 000 ABL transkripata prema procjeni središnjeg laboratorija.

^a Uključuje bolesnike (N) s valjanom početnom procjenom. Minimalno razdoblje praćenja (vrijeme od prve doze zadnjeg bolesnika do datuma prikazanog stanja podataka) od 36 mjeseci.

^b Uključuje bolesnike (N) koji su postigli ili održali odgovor.

Kumulativna incidencija MMR-a, MR⁴ i MR^{4,5} prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez događaja prikazana je na slici 5.

Slika 5 - Kumulativna incidencija molekularnog odgovora (ocjenjiva populacija s bolešću u kroničnoj fazi)



Postignuti molekularni odgovori prema liniji liječenja prikazani su u tablici 11.

Tablica 11 – Postignuti molekularni odgovori

	Ph+ KML u kroničnoj fazi prethodno liječen s 1 TKI-jem	Ph+ KML u kroničnoj fazi prethodno liječen s 2 TKI-ja	Ph+ KML u kroničnoj fazi prethodno liječen s 3 TKI-ja	Ukupni rezultati za kohortu s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi
Bolesnici bez MMR-a na početku ispitivanja^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95% CI)	76,0 (54,9;90,6)	64,3 (44,1;81,4)	38,5 (20,2;59,4)	59,5 (47,9;70,4)
Bolesnici bez MR⁴ na početku ispitivanja^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95% CI)	70,3 (53,0;84,1)	55,3 (38,3;71,4)	32,4 (18,0;49,8)	52,7 (43,0;62,2)
Bolesnici bez MR^{4.5} na početku ispitivanja^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4.5}, % (95% CI)	54,8 (38,7;70,2)	43,5 (28,9;58,9)	30,2 (17,2;46,1)	42,7 (34,1;51,7)
Bolesnici s MMR-om na početku ispitivanja^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Dublji MR, % (95% CI)	85,7 (63,7;97,0)	66,7 (46,0;83,5)	63,6 (40,7;82,8)	71,4 (59,4;81,6)
Datum prikazanog stanja: 23. studenog 2020.				
Kratice: Ph+=pozitivan Philadelphia kromosom; CP=kronična faza; KML=kronična mijeloična leukemija; N=broj bolesnika; CI=interval pouzdanosti; MMR=značajan molekularni odgovor; MR=molekularni				

odgovor, $MR^4 \geq 4$ log smanjenje broja transkripata BCR-ABL od standardiziranih početnih vrijednosti; $MR^{4,5} \geq 4,5$ log smanjenje broja transkripata BCR-ABL od standardiziranih početnih vrijednosti.

^a Uključuje bolesnike (N) s valjanom početnom procjenom. Kako bi se smatrao bolesnikom s odgovorom, bolesnik je morao postići odgovor koji se poboljšao od početka ispitivanja. Kriteriji molekularnog odgovora: MMR, MR^4 i $MR^{4,5}$ definirani su kao $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ odnosno $\leq 0,0032\%$ omjera BCR-ABL/ABL na međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju ≥ 3 , ≥ 4 i $\geq 4,5$ od standardiziranih početnih vrijednosti) s najmanje 10 000, 10 000 odnosno 32 000 ABL transkripata procijenjenih od strane središnjeg laboratorija.

U bolesnika s bolešću u kroničnoj fazi nije došlo do progresija u ubranu ili blastičnu fazu KML-a tijekom liječenja.

Bolesnici s KML-om u ubrzanj fazi

U bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanj fazi medijan trajanja liječenja iznosio je 22,1 mjeseci (raspon: 1,6 do 50,1 mjesec), potvrđeni ukupni kumulativni hematološki odgovor do 1. godine (52 tjedna) iznosio je 75,0 % (95 % CI: 19,4; 99,4), kao i stopa kumulativnog CCyR-a, dok su sva 3 bolesnika održala svoj CCyR tijekom liječenja.

Odgovor prema BCR-ABL mutacijama na početku ispitivanja

Deset bolesnika u kohorti s bolešću u kroničnoj fazi imali su mutacije na početku ispitivanja (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 svaki], Y253F i G250E [n=2 svaki]). Jedan bolesnik u kohorti s bolešću u kroničnoj fazi imao je F359I mutaciju utvrđenu 8. dana ispitivanja. Jedan bolesnik u kohorti s bolešću u ubrzanj fazi imao je 2 mutacije (F311L i L387F) na početku ispitivanja. U kohorti s bolešću u kroničnoj fazi, među bolesnicima s mutacijama, molekularni odgovori su bili opaženi u 4/11 (36,4 %) bolesnika. 1 bolesnik s E255V mutacijom postigao je MMR, dok su 3 bolesnika s F359I, Y253F odnosno A365V mutacijom postigli $MR^{4,5}$. Bolesnik s mutacijama u kohorti s bolešću u ubrzanj fazi nije postigao nikakav odgovor.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da se metabolizam bosutiniba (ishodišnog lijeka) u ljudi pretežno odvija preko jetre. Nakon primjene jedne ili višekratnih doza bosutiniba (400 ili 500 mg) u

ljudi, čini se da su glavni cirkulirajući metaboliti bili oksidekloriniran (M2) i *N*-desmetiliran (M5) bosutinib, a bosutinib *N*-oksid (M6) bio je sporedni cirkulirajući metabolit. Sistemska izloženost *N*-desmetiliranog metabolita bila je 25% ishodišnog lijeka, dok je oksidekloriniran metabolit bio 19% ishodišnog lijeka. Sva 3 metabolita pokazala su aktivnost koja je bila $\leq 5\%$ od aktivnosti bosutiniba u analizi proliferacije fibroblasta koje je transformirao Src i koji nisu bili vezani za čvrstu podlogu. U fecesu su glavne komponente povezane uz lijek bile bosutinib i *N*-desmetil bosutinib. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da je CYP3A4 bio glavni izoenzim citokroma P450 uključen u metabolizam bosutiniba, a ispitivanja interakcije lijekova pokazala su da ketokonazol i rifampicin imaju značajni učinak na farmakokinetiku bosutiniba (vidjeti dio 4.5). Metabolizam bosutiniba nije zapažen s enzimima CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A5.

Eliminacija

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

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje jetre

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

Oštećenje bubrega

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

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

Dob, spol i rasa

Nisu provedena formalna ispitivanja radi procjene učinaka navedenih demografskih čimbenika. Analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s Ph+ leukemijom ili malignim solidnim tumorom i u zdravih ispitanika upućuju da nema klinički značajnih učinaka dobi, spola ili tjelesne težine. Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da su osobe azijskog porijekla imale 18 % niži klirens što je odgovaralo povećanju izloženosti bosutinibu (AUC) od približno 25 %.

Pedijatrijska populacija

Bosutinib još nije ispitan u djece i adolescenata mlađe od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bosutinib je procijenjen u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

Sigurnosna farmakologija

Bosutinib nije imao učinaka na respiratorne funkcije. U ispitivanju središnjeg živčanog sustava, štakori liječeni bosutinibom imali su smanjene zjenice i poremećeni hod. Razina kod koje se ne opaža učinak (engl. *no observed effect level*, NOEL) na veličinu zjenice nije ustanovljena, ali NOEL za poremećaj hoda pojavio se kod izloženosti približno 11 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 8 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju C_{max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Aktivnost bosutiniba *in vitro* u analizama hERG upućuje na potencijal produljenja repolarizacije srčanih klijetki (QTc interval). U ispitivanju peroralne primjene bosutiniba u pasa bosutinib nije izazvao promjene u krvnom tlaku, abnormalne atrijske ili ventrikularne aritmije, ili produljenje PR, QRS ili QTc u EKG-u kod izloženosti do 3 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 2 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju C_{max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Opažen je odgođeni porast srčane frekvencije. U ispitivanju intravenske primjene u pasa, zapaženi su prolazni porast srčane frekvencije i smanjenje krvnog tlaka te minimalno produljenje QTc (<10 msek) kod izloženosti u rasponu približno 6 do 20 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg i 4 do 15 puta većoj od izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju C_{max} nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). Odnos između opaženih učinaka i liječenja lijekom nije bilo moguće utvrditi sa sigurnošću.

Toksičnost ponovljenih doza

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

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

Genotoksičnost

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

Reproduktivna toksičnost i razvojna toksičnost

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

Fetalna izloženost radioaktivnosti izvedenoj iz bosutiniba tijekom trudnoće dokazana je u ispitivanju transplacentarnog prijenosa u gravidnih Sprague-Dawley štakora. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakora zabilježen je smanjen broj mladunčadi okočene pri ≥ 30 mg/kg/dan te je došlo do povećane incidencije ukupnog gubitka okota i smanjenja rasta mladunčadi nakon okota pri 70 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije bilo opaženih štetnih učinaka na razvoj (10 mg/kg/dan) rezultirala je izloženosti lijeku jednakoj 1,3 puta, odnosno 1,0 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od

400 mg, odnosno 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama). U ispitivanju razvojne toksičnosti na kunićima, pri dozi toksičnoj za majku, zapažene su anomalije na fetusu (okoštavanje sternebra, a na 2 fetusa opažene su razne visceralne promjene) i lagano smanjenje fetalne tjelesne težine. Izloženost najvišoj dozi ispitanoj u kunića (10 mg/kg/dan) koja nije rezultirala štetnim učincima na fetusu bila je 0,9 puta odnosno 0,7 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 400 mg, odnosno 500 mg (na temelju AUC-a nevezanog spoja u odgovarajućim vrstama).

Nakon jedne peroralne (10 mg/kg) primjene radioaktivno [^{14}C] obilježenog bosutiniba u Sprague-Dawley štakora tijekom laktacije, radioaktivnost se odmah izlučila u majčino mlijeko nakon samo pola sata od doze. Koncentracija radioaktivnosti u mlijeku bila je do 8 puta veća nego u plazmi. To je omogućilo pojavu mjerljivih koncentracija radioaktivnosti u plazmi okota tijekom dojenja.

Kancerogenost

Bosutinib nije bio kancerogen u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti provedenom na rasH2 miševima.

Fototoksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
poloksamer 188
povidon
magnezijev stearat

Film ovojnice

Bosutinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 3350
željezov oksid, žuti (E 172)

Bosutinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 6000
željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)

Bosutinib Teva 500 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 400
talk
željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bosutinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

28, 30 ili 112 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar-Al blisterima.

28x1, 30x1 ili 112x1 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar-Al perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze.

Bosutinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

28 ili 30 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar-Al blisterima.

28x1 ili 30x1 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar-Al perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze.

Bosutinib Teva 500 mg filmom obložene tablete

28 ili 30 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar-Al blisterima.

28x1 ili 30x1 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar-Al perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Njemačka

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

Bosutinib Teva 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-263382296

Bosutinib Teva 400 mg filmom obložene tablete: HR-H-673671184

Bosutinib Teva 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-001312523

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23.08.2024. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.04.2025.