PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
Bosulif 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

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

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

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

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

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

Bosulif 50 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Bosulif 100 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna (širina: 5,6 mm; duljina: 10,7 mm), bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

Narančasta, ovalna (širina: 8,8 mm; duljina: 16,9 mm), bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i „400“ na drugoj strani.

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Crvena, ovalna (širina: 9,5 mm; duljina: 18,3 mm), bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.

Tvrda kapsula

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
Bijelo tijelo/narančasta kapica (približna duljina: 18 mm) s oznakom „BOS 50“ otisnutom na tijelu i oznakom „Pfizer“ otisnutom na kapici crnom tintom.

Bosulif 100 mg tvrde kapsule

Bijelo tijelo/smećkastocrvena kapica (približna duljina: 22 mm) s oznakom „BOS 100“ otisnutom na tijelu i oznakom „Pfizer“ otisnutom na kapici crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bosulif je indiciran u liječenju:
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s novodijagnosticiranom (ND) kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ KML) u kroničnoj fazi (engl. *chronic phase*, CP)
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi 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
- odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanoj fazi (engl. *accelerated phase*, AP) i blastičnoj fazi (engl. *blast phase*, BP) koji su prethodno liječeni s jednim ili više inhibitora tirozin kinaze [TKI] te u kojih se imatinib, nilotinib i dasatinib ne smatraju prikladnim opcijama liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi
Preporučena doza je 400 mg bosutiniba jedanput dnevno.

Odrasli bolesnici s Ph+ KML-om 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.

Pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi ili pedijatrijski bolesnici s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju
Preporučeno doziranje bosutiniba u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću iznosi 300 mg/m^2 tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA) peroralno jedanput dnevno, dok preporučeno doziranje u pedijatrijskih bolesnika rezistentnih ili intolerantnih na prethodnu terapiju (R/I) iznosi 400 mg/m^2 BSA, primijenjeno peroralno jedanput dnevno. Preporuke za doziranje nalaze se u tablici 1. Prema potrebi, željena doza može se postići kombiniranjem različitih jačina filmom obloženih tableta i/ili tvrdih kapsula bosutiniba.

Tablica 1 – Doziranje bosutiniba u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi ili u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju

BSA	ND preporučena doza	R/I preporučena doza
0,55 – < 0,63 m^2	200 mg	250 mg
0,63 – < 0,75 m^2	200 mg	300 mg
0,75 – < 0,9 m^2	250 mg	350 mg
0,9 – < 1,1 m^2	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m^2	400 mg*	500 mg*

* najveća početna doza (odgovara najvećoj početnoj dozi u indikaciji za odrasle)
Kratice: AP (engl. *accelerated phase*) = ubrzana faza; BP (engl. *blast phase*) = blastična faza; BSA (engl. *body surface area*) = tjelesna površina; KML = kronična mijeloična leukemija; CP (engl. *chronic phase*) = kronična faza; ND = novodijagnosticirana bolest; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom; R/I = rezistentni ili intolerantni bolesnici.

Prilagođavanje doze

U odraslih bolesnika s KML-om koji imaju rezistenciju ili intoleranciju na prethodnu terapiju, doza se može postupno povećavati do 600 mg u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora ili znakova progresije bolesti, a u odsutnosti bilo kojih štetnih događaja 3. ili 4. stupnja ili perzistirajućih štetnih događaja 2. stupnja.

U odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi doze se mogu postupno povećavati u koracima od 100 mg do maksimalne doze od 600 mg jedanput na dan ako u bolesnika nisu ustanovljeni transkripti BCR-ABL (engl. *breakpoint cluster region-Abelson*) ≤ 10 % u 3. mjesecu i ako nemaju 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 pedijatrijskih bolesnika s BSA-om < 1,1 m^2 i nedostatnim odgovorom nakon 3 mjeseca, potrebno je razmotriti povećanje doze u koracima povećanja od 50 mg do maksimalne doze od 100 mg iznad preporučene doze prilagođene za BSA. U pedijatrijskih bolesnika s BSA-om ≥ 1,1 m^2 i nedostatnim odgovorom nakon 3 mjeseca, potrebno je razmotriti povećanje doze slično preporukama za odrasle, u koracima povećanja od 100 mg. Ako postoji nedostatan klinički odgovor i daljnje postupno povećanje doze se ne može provesti u pedijatrijskih bolesnika, liječenje se prekida.

Najveća doza u pedijatrijskih bolesnika iznosi 600 mg jedanput dnevno u bolesnika s prethodno liječenim KML-om, a 500 mg jedanput dnevno kod bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om.

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

Prilagođavanja doze zbog nuspojava
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 do 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 × institucionalne gornje granice normale (GGN), liječenje bosutinibom mora se prekinuti do oporavka na ≤ 2,5 × 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 ≥ 3 × GGN istodobno s porastom bilirubina > 2 × GGN i alkalne fosfataze < 2 × 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).

U pedijatrijskih bolesnika se prilagodbe doze zbog nehematoloških toksičnosti mogu provesti slično kao kod odraslih, ali se koraci smanjenja doze mogu razlikovati. Za pedijatrijske bolesnike s BSA-om < 1,1 m^2 razmotrite početno smanjenje doze za 50 mg, nakon kojeg slijede dodatni koraci smanjivanja od 50 mg ako se nuspojava održi, u skladu s preporukama iz tablice 2. U pedijatrijskih bolesnika s BSA-om ≥ 1,1 m^2 potrebno je smanjiti dozu slično kao u odraslih.

Hematološke nuspojave
Preporučuje se smanjivanje doza kod teških ili upornih neutropenija i trombocitopenija kao što je opisano u Tablici 2:

Tablica 2 – Prilagođavanja doze zbog neutropenije i trombocitopenije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

ABN[a] < $1,0\times10^9$/l i/ili trombociti < 50×10^9/l	Bosutinib treba obustaviti sve do ABN-a ≥ $1,0\times10^9$/l i trombocita ≥ 50×10^9/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 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s BSA-om ≥ 1,1 m^2 ili za 50 mg u pedijatrijskih bolesnika s BSA-om < 1,1 m^2 i nastaviti liječenje. Ako se citopenija ponovno pojavi, nakon oporavka smanjiti dozu za dodatnih 100 mg u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s BSA-om ≥ 1,1 m^2 ili za dodatnih 50 mg u pedijatrijskih bolesnika s BSA-om < 1,1 m^2 i nastaviti liječenje. Doze manje od 300 mg/dan su primjenjivane u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s BSA-om ≥ 1,1 m^2, ali njihova djelotvornost još nije ustanovljena. Doze manje od 300 mg/m^2 su primjenjivane u pedijatrijskih bolesnika, ali njihova djelotvornost još nije ustanovljena.

[a] ABN = apsolutni broj neutrofila; BSA (engl. *body surface area*)=tjelesna površina

Propuštena doza
Ako se propusti doza za više od 12 sati, bolesnik ne smije primiti dodatnu dozu. Bolesnik mora uzeti uobičajenu propisanu dozu sljedećeg dana.

Posebne populacije bolesnika

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 × 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 odraslih 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 odraslih 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 odraslih 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 odraslih 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 Cockroft-Gaultovom formulom), preporučena doza je 300 mg bosutiniba dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Povećanje doze na 500 mg jedanput dnevno u odraslih 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 pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine s novodijagnosticiranim, rezistentnim ili intolerantnim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Podaci o pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 6 godina su previše ograničeni, stoga se ne mogu dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Bosulif se mora uzimati peroralno jedanput dnevno s hranom (vidjeti dio 5.2).

Filmom obložene tablete se trebaju progutati cijele. Ne smiju se rezati, drobiti, lomiti niti žvakati filmom obložene tablete.

Tvrde kapsule se smiju progutati cijele. U bolesnika koji ne mogu progutati cijelu(e) tvrdu(e) kapsulu(e), svaka tvrda kapsula se može otvoriti, a njezin sadržaj pomiješati s kašom od jabuke ili jogurtom. Miješanje sadržaja tvrde kapsule s kašom od jabuke ili jogurtom ne može se smatrati zamjenom za pravi obrok, a doza se treba uzimati s hranom radi povećanja gastrointestinalne podnošljivosti.

Kod miješanja s kašom od jabuke ili jogurtom, bolesnici trebaju odmah u potpunosti konzumirati cjelokupnu mješavinu, bez žvakanja. Mješavina se ne smije čuvati za kasniju primjenu. Ako se ne proguta cijeli pripravak, ne smije se uzeti dodatna doza te se bolesnicima preporučuje pričekati sljedeći dan kako bi nastavili s doziranjem. Kako bi se olakšala primjena, preporučeni volumen kaše od jabuke ili jogurta naveden je u tablici 3.

Tablica 3 – Doza bosutiniba kod primjene tvrdih kapsula i volumena meke hrane

Doza	Volumen kaše od jabuke ili jogurta
200 mg	20 ml (4 čajne žličice)
250 mg	25 ml (5 čajnih žličica)
300 mg	30 ml (6 čajnih žličica)
350 mg	30 ml (6 čajnih žličica)
400 mg	35 ml (7 čajnih žličica)
500 mg	45 ml (9 čajnih žličica)

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 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika 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 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika 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 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika 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 u odraslih bolesnika može biti povezano sa zadržavanjem tekućine, uključujući perikardijalni izljev, pleuralni izljev, plućni edem i/ili periferni edem. Liječenje bosutinibom u pedijatrijskih bolesnika može biti povezano s perikardijalnim izljevom niskog stupnja i perifernim edemom.

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

Bosulif 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.

Proaritmički 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 odraslih i pedijatrijskih bolesnika s KML-om. U bolesnika liječenih bosutinibom u kliničkim ispitivanjima zabilježeno je smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) tijekom vremena (vidjeti dio 4.8).

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), antagonista 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 (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 pozorno 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).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti od 100 mg, 400 mg ili 500 mg i po jednoj tvrdoj kapsuli od 50 mg ili 100 mg. Bolesnike na prehrani sa smanjenim unosom natrija treba obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

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 itrakonazol, 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 [^{14}C] 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 odrasla 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). 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 ≥ 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 ≥ 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
Te su nuspojave navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava unutar skupina učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 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 4 - Nuspojave bosutiniba

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Nazofaringitis Infekcija dišnih puteva[a]
Često	Influenca[b] Pneumonija[c] Bronhitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često	Sindrom lize tumora[**]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Trombocitopenija[d] Anemija[e] Neutropenija[f]
Često	Leukopenija[g]
Manje često	Febrilna neutropenija Granulocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	Preosjetljivost na lijek
Manje često	Anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit
Često	Hipofosfatemija[h] Dehidracija Hiperkalijemija[i]
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja Omaglica
Često	Disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Tinitus
Srčani poremećaji	
Često	Perikardijalni izljev, zatajenje srca[j], srčana ishemija[k]
Manje često	Perikarditis
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija[l]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Kašalj Dispneja Pleuralni izljev
Često	Plućna hipertenzija[m]
Manje često	Zatajenje disanja Akutni plućni edem[n]
Nepoznato	Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljev Mučnina Bol u abdomenu[o] Povraćanje
Često	Gastritis Gastrointestinalno krvarenje[p] Akutni pankreatitis[q]
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Poremećaj jetrene funkcije[r] Hepatotoksičnost[s]
Manje često	Oštećenje jetre[t]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip[u]
Često	Svrbež Akne Urtikarija Reakcija fotoosjetljivosti[v]
Manje često	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom Eksfolijativni osip Multiformni eritem Kožni vaskulitis**
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	Umor[w] Pireksija Edem[x]
Često	Bol u prsištu[y] Bol
Pretrage	
Vrlo često	Porast alanin aminotransferaze[z] Porast aspartat aminotransferaze Porast lipaze[aa] Porast kreatinina u krvi
Često	Porast amilaze[bb] Porast kreatin fosfokinaze u krvi Porast bilirubina u krvi[cc] Porast gama-glutamil transferaze Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu[dd]

a Infekcija dišnih puteva uključuje infekciju donjih dišnih putova, infekciju dišnih putova, virusnu infekciju dišnih putova, infekciju gornjih dišnih putova, virusnu infekciju gornjih dišnih putova

b Influenca uključuje influencu H1N1, influencu

c Pneumonija uključuje atipičnu pneumoniju, pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, gljivičnu pneumoniju, nekrotizirajuću pneumoniju, streptokoknu pneumoniju

d Trombocitopenija uključuje smanjenje broja trombocita, trombocitopeniju

e Anemija uključuje anemiju, snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti crvenih krvnih stanica

f Neutropenija uključuje neutropeniju, smanjenje broja neutrofila

g Leukopenija uključuje leukopeniju, smanjenje broja leukocita

h Hipofosfatemija uključuje smanjenu razinu fosfora u krvi, hipofosfatemiju

i Hiperkalijemija uključuje povećanu razinu kalija u krvi, hiperkalijemiju

j Zatajenje srca uključuje zatajenje srca, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiogeni šok, kardiorenalni sindrom, smanjenu ejekcijsku frakciju, zatajenje lijeve klijetke

k Srčana ishemija uključuje akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, anginu pektoris, nestabilnu anginu, arteriosklerozu koronarne arterije, bolest koronarne arterije, okluziju koronarne arterije, stenozu koronarne arterije, infarkt miokarda, ishemiju miokarda, povišen troponin

l Hipertenzija uključuje povišeni krvni tlak, povišeni sistolički tlak, esencijalnu hipertenziju, hipertenziju, hipertenzivnu krizu

m Plućna hipertenzija uključuje plućnu arterijsku hipertenziju, povišen plućni arterijski tlak, plućnu hipertenziju

n Akutni plućni edem uključuje akutni plućni edem, plućni edem

o Bol u abdomenu uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena, bol u gastrointestinalnom sustavu

p Gastrointestinalno krvarenje uključuje analno krvarenje, krvarenje iz želuca, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje iz crijeva, krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, rektalno krvarenje, krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava

q Akutni pankreatitis uključuje pankreatitis, akutni pankreatitis

r Poremećaj jetrene funkcije uključuje porast jetrenog enzima, odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije, poremećaj jetrene funkcije, povećanja vrijednosti u testovima jetrene funkcije, povišene transaminaze

s Hepatotoksičnost uključuje hepatitis, toksični hepatitis, hepatotoksičnost, poremećaj jetre

t Oštećenje jetre uključuje oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, hepatocelularno oštećenje, oštećenje jetre

u Osip uključuje osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip

v Reakcija fotoosjetljivosti uključuje reakciju fotoosjetljivosti, izbijanje polimorfnih promjena uzrokovano izlaganjem svjetlosti

w Umor uključuje asteniju, umor, malaksalost

x Edem uključuje edem kapka, edem lica, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem, periorbitalno oticanje, periferno oticanje, oticanje, oticanje kapka

y Bol u prsištu uključuje nelagodu u prsištu, bol u prsištu
z Porast alanin aminotransferaze uključuje abnormalne vrijednosti alanin aminotransferaze, porast alanin aminotransferaze
aa Porast lipaze uključuje hiperlipazemiju, porast lipaze
bb Porast amilaze uključuje porast amilaze, hiperamilazemiju
cc Porast bilirubina u krvi uključuje porast konjugiranog bilirubina, porast bilirubina u krvi, porast nekonjugiranog bilirubina u krvi, hiperbilirubinemiju
dd Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu uključuje produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, sindrom dugog QT intervala

** Nuspojava identificirana u odraslih nakon stavljanja lijeka u promet.

Pedijatrijske populacije

Ukupno 55 pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 1 godine primilo je najmanje 1 dozu bosutiniba u multicentričnom, međunarodnom, otvorenom ispitivanju BCHILD, koje je bilo ispitivanje faze I/II, s jednom skupinom bolesnika. Medijan trajanja liječenja iznosio je 13,5 mjeseci (raspon: 0,2 do 60,9 mjeseci). Navedeni bolesnici su imali bilo novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi ili su bili na prethodnu terapiju rezistentni ili intolerantni bolesnici s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi i KML-om u ubrzanoj fazi.

Najmanje 1 nuspojava bilo kojeg stupnja toksičnosti bila je prijavljena u 54 (98,2 %) pedijatrijska bolesnika. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su: proljev (82 %), bol u abdomenu (65 %), povraćanje (56 %), mučnina (51 %), osip (36 %), umor (35 %), trombocitopenija (35 %), glavobolja (33 %), pireksija (33 %), porast ALT-a (29 %) i smanjen apetit (24 %).

Najčešće prijavljene nuspojave 3. stupnja ili 4. stupnja bile su trombocitopenija (18 %), porast ALT-a (15 %) i proljev (13 %).

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Događaji poremećaja krvi i limfnog sustava u 55 pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju BCHILD uključuju trombocitopeniju u 19 (34,5 %) bolesnika, anemiju u 10 bolesnika (18,2 %) i neutropeniju u 7 bolesnika (12,7 %). U jednog bolesnika je prekinuto liječenje zbog pojave neutropenije 4. stupnja. 37,5 % bolesnika s događajima poremećaja krvi i limfnog sustava bilo je zbrinuto prekidom liječenja, dok je u 16,7 % bilo potrebno smanjenje doze. Među bolesnicima s prekidom liječenja, nijedan nije imao ponovnu pojavu događaja nakon ponovnog početka primjene lijeka (engl. *rechallenge*). Medijan vremena do prvog događaja iznosio je 13 dana (raspon: 1 do 757 dana), a medijan kumulativnog trajanja događaja 3./4. stupnja iznosio je 16,0 (raspon: 4 do 47) dana.

Poremećaji jetre i žuči
Od 55 ispitanika je incidencija temeljena na laboratorijskim podacima porasta ALT-a i AST-a iznosila 67,3 % odnosno 63,6 % i 43 (u 78,2 % ispitanika je porastao ALT ili AST). Većina slučajeva porasta transaminaza javila se rano tijekom liječenja. U 83,7 % ispitanika kod kojih je zabilježen porast transaminaza bilo kojeg stupnja prvi događaj se pojavio unutar 3 mjeseca. Medijan vremena do pojave porasta ALT-a i AST-a iznosio je 22,0 dana (raspon: 9 do 847 dana) odnosno 18,5 dana (raspon: 9 do 169 dana). Medijan trajanja događaja 3./4. stupnja bio je 18,0 dana (raspon: 2 do 132 dana) i 12 dana (raspon: 5 do 19 dana) za porast ALT-a odnosno AST-a.

Poremećaji probavnog sustava
Poremećaji probavnog sustava proljev, povraćanje i mučnina javili su se u 81,8 %, 56,4 % odnosno 50,9 % od 55 pedijatrijskih bolesnika liječenih bosutinibom u ispitivanju BCHILD. U tri (5,5 %) bolesnika liječenje bosutinibom je bilo prekinuto radi pojave proljeva (n=3), bola u abdomenu (n=2), mučnine (n=1) i/ili povraćanja (n=1). Među pedijatrijskim bolesnicima s poremećajima probavnog sustava, 9 (19 %) bilo je zbrinuto prekidom liječenja, dok je u 4 (8,3 %) bilo potrebno smanjenje doze. Među 9 bolesnika u kojih je bilo prekinuto liječenje, 8 (88,9 %) ponovno je bilo izloženo lijeku. 55,6 % navedenih bolesnika je bilo uspješno ponovno izloženo. Medijan vremena do pojave proljeva je bio 2 dana, a medijan trajanja proljeva bilo kojeg stupnja je bio 2 dana.

Poremećaji bubrega
U pedijatrijskom ispitivanju je 45 (82 %) od ukupno 55 bolesnika imalo normalnu vrijednost eGFR-a (≥ 90 ml/min/1,73 m^2 procijenjeno pojednostavljenom (engl. *bedside*) Schwartzovom formulom) na početku ispitivanja. U 19 (34,5 %) od navedenih 45 bolesnika zabilježen je pad eGFR-a na 1. stupanj (60 – < 90 ml/min/1,73 m^2) i u 1 (1,8 %) bolesnika pad na 2. stupanj (30 – < 60 ml/min/1,73 m^2) nakon 13,47 mjeseci. Nakon početka ispitivanja nijedan od ispitanika nije imao vrijednost eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2, bez obzira na početne vrijednosti.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Od 372 (27,1%) odrasla 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%) odraslih 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%) odrasla 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 odraslim 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 ≥ 3 × GGN s ukupnim bilirubinom > 2 × GGN i alkalnom fosfatazom < 2 × GGN) bez alternativnih uzroka u 2/1711 (0,1%) odraslih 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).

Poremećaji bubrega
U bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u u kroničnoj fazi liječenih dozom od 400 mg, medijan smanjenja u odnosu na početne vrijednosti eGFR-a (procijenjeno MDRD formulom) iznosio je 11,1 ml/min/1,73 m^2 nakon godinu dana i 14,1 ml/min/1,73 m^2 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 m^2 nakon godinu dana, 12,0 ml/min/1,73 m^2 nakon 5 godina i 16,6 ml/min/1,73 m^2 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 m^2 nakon godinu dana, 12,3 ml/min/1,73 m^2 nakon 5 godina i 15,9 ml/min/1,73 m^2 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 m^2 nakon godinu dana i 14,5 ml/min/1,73 m^2 nakon 4 godine za liječene bolesnike.

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 supraterapijske koncentracije u plazmi. Nakon primjene jedne peroralne doze bosutiniba 500 mg (terapijska doza) i bosutiniba 500 mg s ketokonazolom 400 mg (za postizanje supraterapijskih 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 proaritmički potencijal bosutiniba.

Klinička djelotvornost

Kliničko ispitivanje prethodno neliječenog KML-a u kroničnoj fazi u odraslih bolesnika

Ispitivanje bosutiniba u dozi od 400 mg
Otvoreno, multicentrično ispitivanje superiornosti faze 3 s dvije skupine bolesnika provedeno je kako bi se ispitale 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 ≤ 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 5.

Tablica 5 – 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 ≤ 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 (engl. *confidence interval)* = interval pouzdanosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CcyR (engl. *complete cytogenetic response*) = potpun citogenetski odgovor; mITT (engl. *modified intent to treat*) = modificirana populacija planirana za

liječenje; MMR (engl. *major molecular response*) = 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 MR^4 (definirana kao ≤ 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 6).

Tablica 6 - 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 ≤ 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 (engl. *confidence interval)* = interval pouzdanosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT (engl. *modified intent to treat*) = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR (engl. *major molecular response*) = 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-om[4] i MR-om[4,5] bili veći u skupini koja je primala bosutinib u odnosu na skupinu koja je primala imatinib (Tablica 7). Stope MMR-a do 60. mjeseca u podskupinama rizika prema Sokal rezultatu sažeto su prikazane u Tablici 8.

Tablica 7 – 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/MR^4/$MR^{4.5}$ su definirani kao omjer BCR-ABL/ABL ≤ 0,1/0,01/0,0032% prema međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju ≥ 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 (engl. *confidence interval)* = interval pouzdanosti; mITT (engl. *modified intent to treat*) = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; MR (engl. *molecular response*) = molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika.

[a] Prilagođeno geografskom području i rezultatu prema Sokalu pri randomizaciji.

Tablica 8 - 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: Postoci se temelje na broju bolesnika u svakoj od liječenih skupina. MMR je definiran kao omjer BCR-ABL/ABL ≤ 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 (engl. *confidence interval)* = interval pouzdanosti; mITT (engl. *modified intent to treat*) = modificirana populacija planirana za liječenje; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; N/n = broj bolesnika.

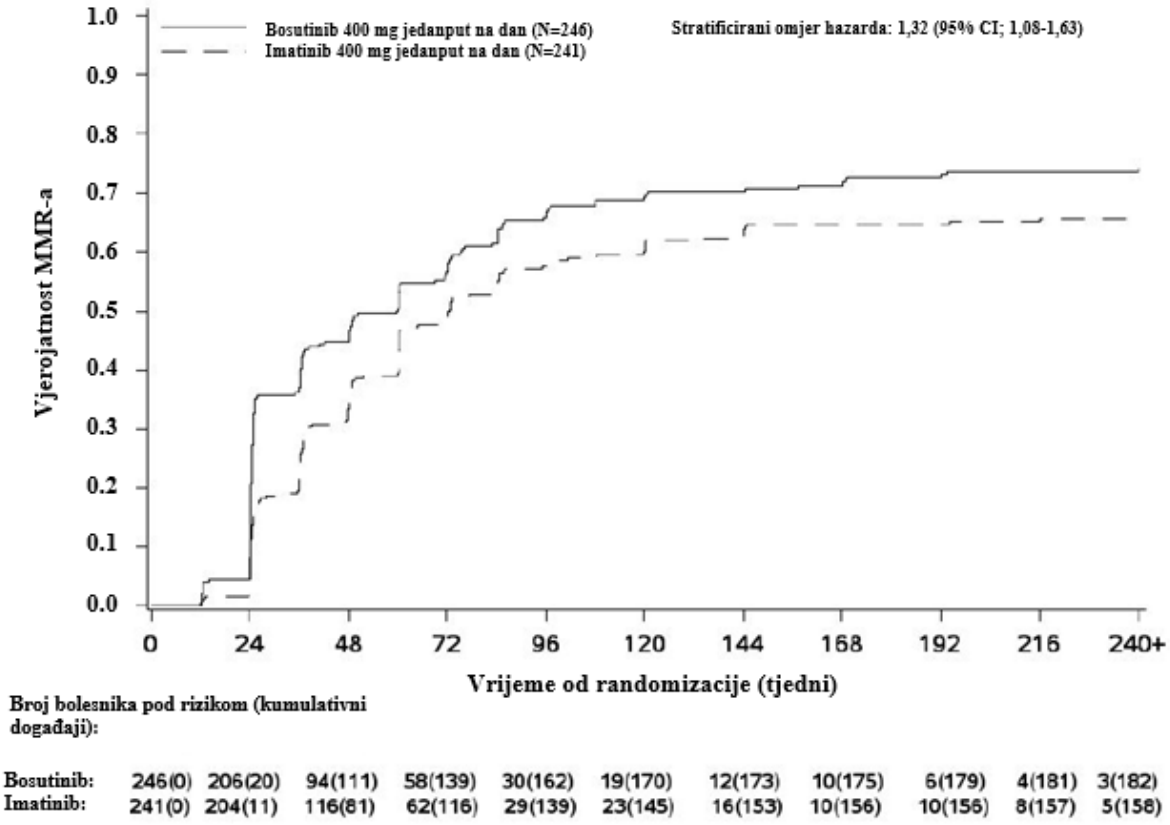
Kumulativna incidencija CCyR-a prilagođena za konkurentni rizik od prekida liječenja bez CCyR-a bila je veća u skupini liječenoj bosutinibom nego u skupini liječenoj imatinibom u mITT populaciji (83,3% [95% CI: 78,1%; 87,4%] naspram 76,8% [95% CI: 70,9%; 81,6%] u 60. mjesecu; omjer hazarda (engl. *hazard 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, MR^4-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

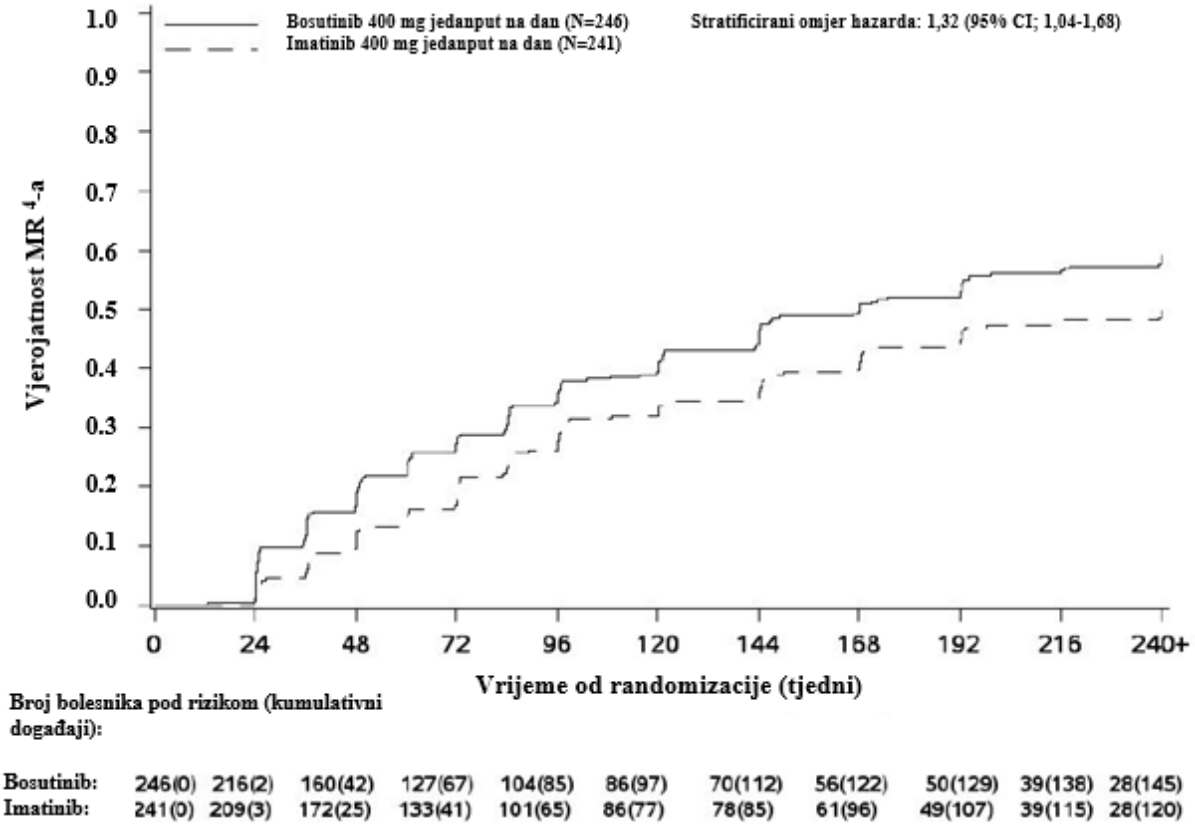
(raspon: 24,1 do 242,1) za skupinu liječenu bosutinibom naspram 47,7 tjedana (raspon: 12,1 do 216,1), 84,4 tjedna (raspon: 23,6 do 241,9) odnosno 120,4 tjedna (raspon: 24,6 do 240,7) za skupinu liječenu imatinibom u mITT populaciji.

Kumulativna incidencija MMR-a, MR^4-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)



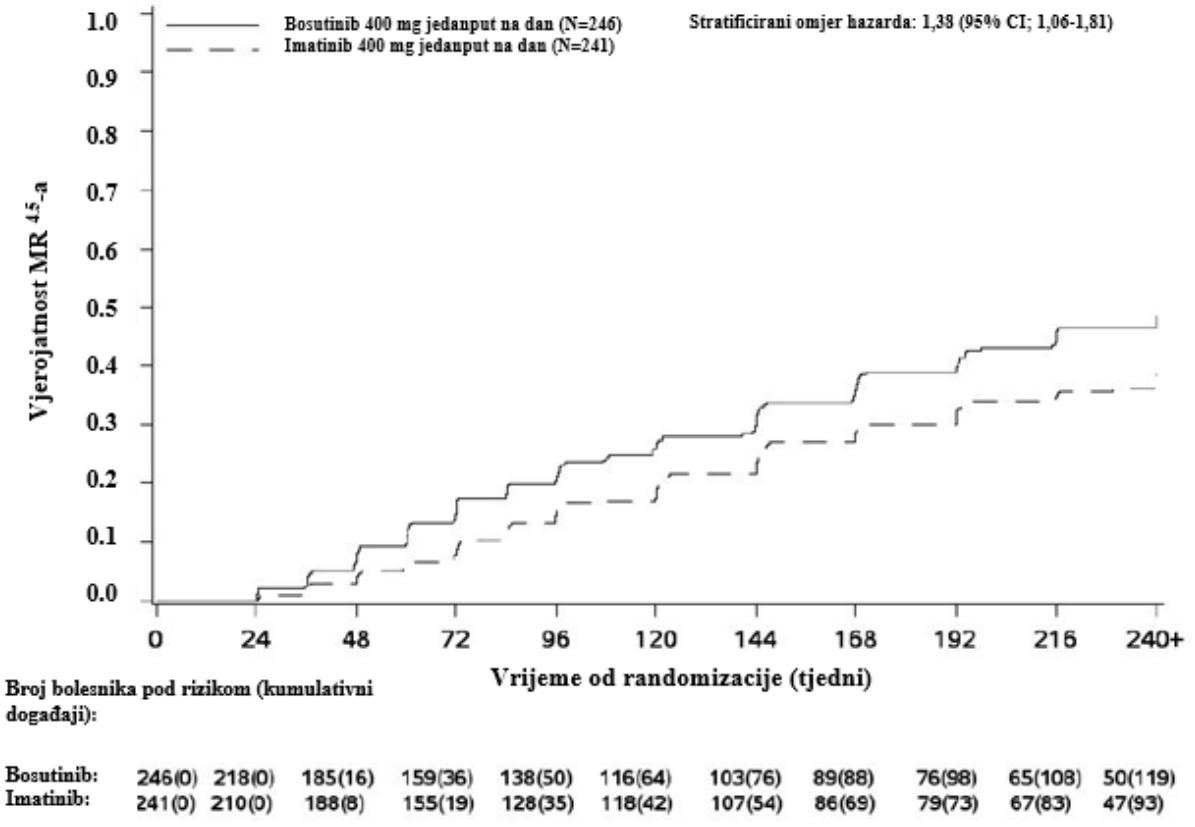
Slika 2 - Kumulativna incidencija MR[4]-a (mITT populacija)



Broj bolesnika pod rizikom (kumulativni događaji):

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

Slika 3 - Kumulativna incidencija MR[4,5]-a (mITT populacija)



Broj bolesnika pod rizikom (kumulativni događaji):

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

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 MR^4 definiran sljedećim kriterijima: liječenje najmanje 3 godine s barem MR^4-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 ≤ 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 9.

Tablica 9 – Ishodi u 60. mjesecu u bolesnika koji su primali bosutinib s BCR-ABL ≤ 10% naspram > 10% u 3. mjesecu u ITT populaciji

Bosutinib (N=248)	**Bolesnici s BCR-ABL ≤ 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 (engl. *confidence interval)* = interval pouzdanosti; ITT (engl. *intent to treat*) = populacija planirana za liječenje; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; EFS (engl. *event-free survival*) = preživljenje bez pojave događaja; 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, ubrzanoj 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, ubrzanu 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

ubrzanoj 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 9.

Bolesnici s KML-om u ubrzanoj 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 10.

Tablica 10 - Rezultati djelotvornosti u prethodno liječenih bolesnika s KML-om u kroničnoj i uznapredovaloj 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)

	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 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)
MR[4], % (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 MR[4]-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/D			

	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
Transformacija u AP/BP[c]	N=284	N=119	N=79	N/P
Tranformacija 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/MR^4 označen na obrascu za prijavu slučaja, prema procjeni lokalnog laboratorija.
Kratice: AP (engl. *accelerated phase*) = ubrzana faza; BP (engl. *blast phase*) = blastična faza; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom; CP (engl. *chronic phase*) = 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 (engl. *not estimable*) = nije moguće procijeniti; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; McyR (engl. *major cytogenetic response*) = veliki citogenetski odgovor; CcyR (engl. *complete cytogenetic response*) = potpun citogenetski odgovor; CumInc (engl. *cumulative incidence*) = kumulativna incidencija; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; BCR-ABL= 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.

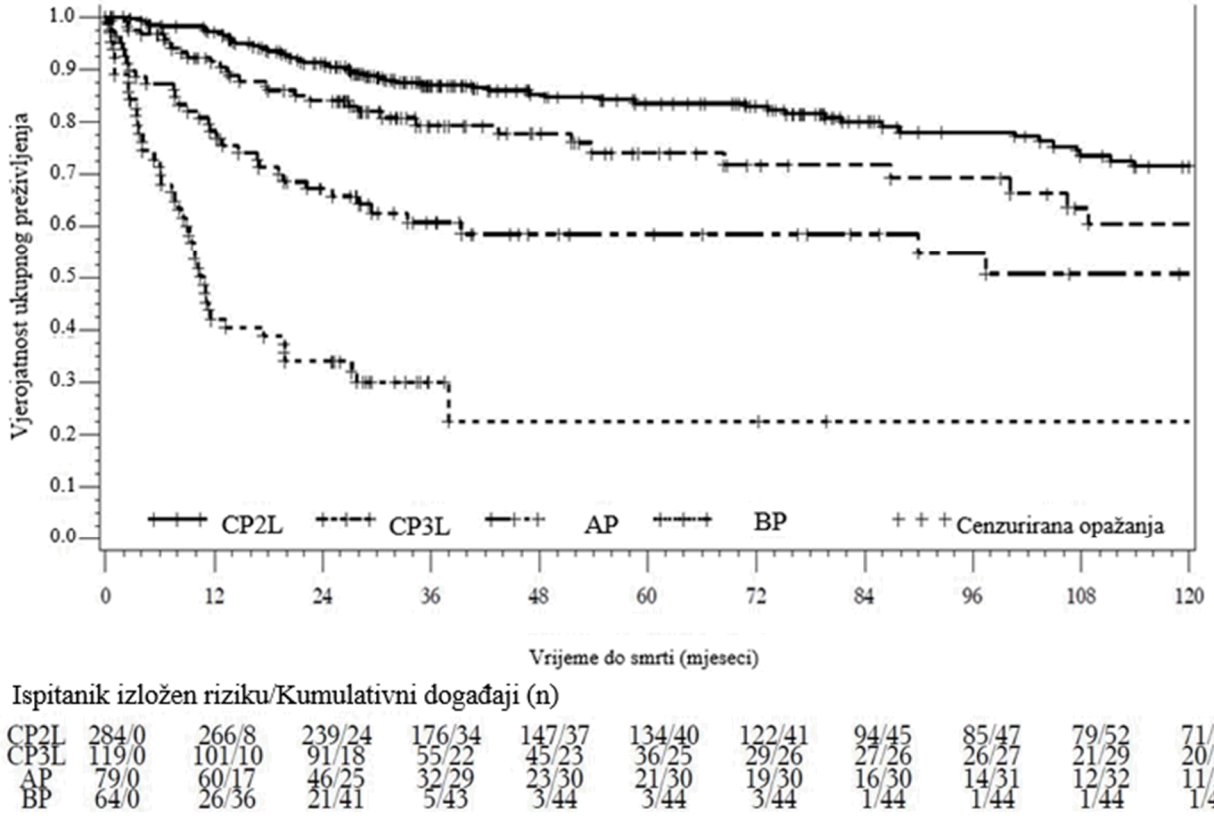
[c] Uključujući bolesnike (N) koji su primili najmanje 1 dozu bosutiniba.

[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

Na temelju ograničenih kliničkih podataka iz ispitivanja faze 1/2, uočeni su neki dokazi kliničke aktivnosti kod bolesnika s BCR-ABL mutacijama (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11 - 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 (engl. *chronic phase*) = kronična faza; KML = kronična mijeloična leukemija; McyR (engl. *major cytogenetic response*) = veliki citogenetski odgovor; N/n = broj bolesnika; Resp (engl. *responders*) = bolesnici koji su odgovorili na liječenje, Eval (engl. *evaluable*) = procjenjivo.

[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, ubrzanoj 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 ubrzanoj 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 ubrzanoj 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 ubrzanu/blastičnu fazu, preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Dodatne mjere ishoda u kohorti koja je imala Ph+ u ubrzanoj/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 12.

Tablica 12 – 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)
MR[4], % (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 molekularnog odgovora samo za bolesnike s odgovorom, 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)
MR^4	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)
MR^4, 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 (engl. *chronic phase*) = kronična faza; KML = kronična mijeloična leukemija; K-M = Kaplan-Meier; N/n = broj bolesnika; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; McyR (engl. *major cytogenetic response*) = veliki citogenetski odgovor; CcyR (engl. *complete cytogenetic response*) = potpun citogenetski odgovor; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; MR^4=≥ 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.

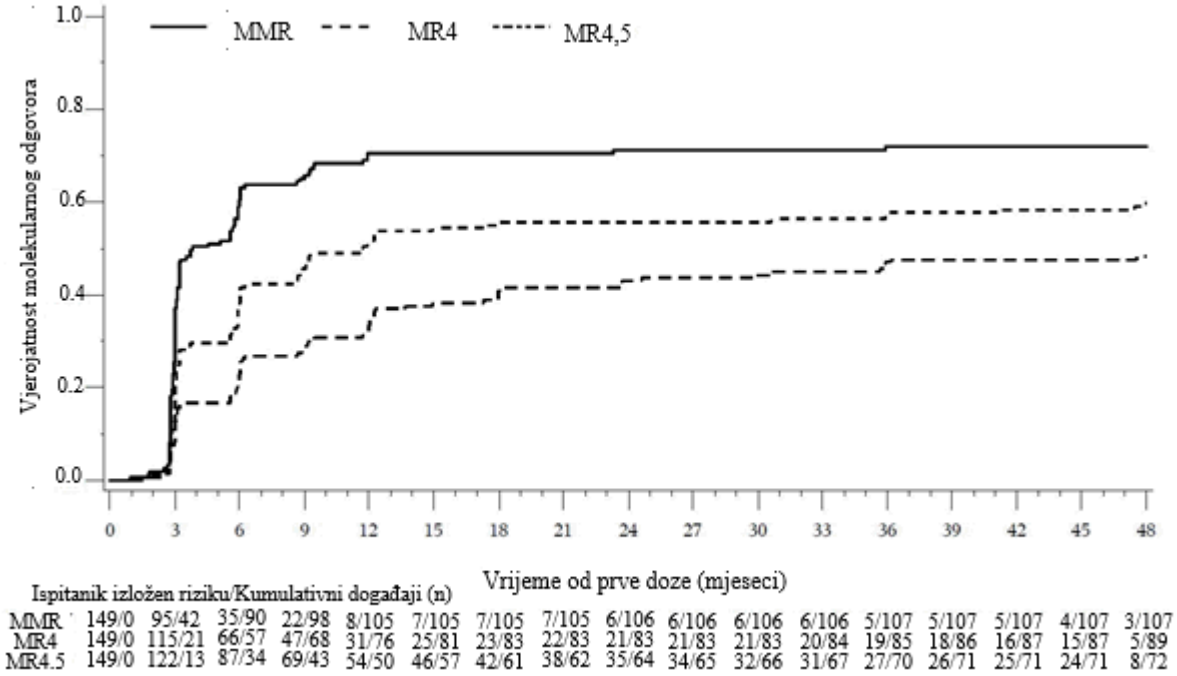
Kriteriji kumulativnog molekularnog odgovora: MMR, MR^4 i $MR^{4.5}$ definirani su kao ≤ 0,1 %, ≤ 0,01 % odnosno ≤ 0,0032 % omjera BCR-ABL/ABL na međunarodnoj ljestvici (što odgovara log smanjenju ≥ 3, ≥ 4 i ≥ 4,5 od standardiziranih početnih vrijednosti) s najmanje 10 000, 10 000 odnosno 32 000 ABL 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, MR^4 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 13.

Tablica 13 – 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 MR[4] na početku ispitivanja[a]	N=37	N=38	N=37	N=112
MR[4], % (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 (engl. *chronic phase*) = kronična faza; KML = kronična mijeloična leukemija; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; MR (engl. *molecular response*) = molekularni odgovor; MR[4]=≥ 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.

[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 ≤ 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 procijenjenih od strane središnjeg laboratorija.

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

Bolesnici s KML-om u ubrzanoj fazi
U bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanoj 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 ubrzanoj 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 ubrzanoj fazi nije postigao nikakav odgovor.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka Bosulif u pedijatrijskih bolesnika ocijenjena je u ispitivanju BCHILD, „ispitivanju faze I/II, u kojem se ispitivala primjena bosutiniba u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi ili Ph+ KML-om s rezistencijom/intolerancijom na prethodnu terapiju“.

Ispitivanje BCHILD je multicentrično, međunarodno, otvoreno ispitivanje faze I/II s jednom skupinom bolesnika koje je provedeno radi određivanja preporučene doze bosutiniba namijenjene peroralnoj primjeni jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do < 18 godina) s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi (ND KML) ili Ph+ KML-om koji je prethodno liječen najmanje jednom terapijom TKI-om (R/I KML), kako bi se preliminarno ocijenila sigurnost, podnošljivost i djelotvornost te kako bi se ocijenila farmakokinetika bosutiniba u ovoj populaciji bolesnika.

Pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi

Djelotvornost lijeka Bosulif u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi (CP1L) ocijenjena je u sklopu ispitivanja BCHILD. U dijelu ispitivanja koji je bio ispitivanje faze II s proširenjem doziranja (engl. *dose expansion*), 30 bolesnika s ND KML-om primilo je bosutinib u dozi od 300 mg/m^2 jedanput dnevno. Medijan trajanja praćenja za ukupno preživljenje u ukupnoj kohorti (N=30) iznosio je 21,91 (1,08; 45,11) mjesec u bolesnika s ND KML-om, a medijan trajanja liječenja iznosio je 13,68 (0,20; 43.70). Sažetak kumulativnih citogenetskih i molekularnih odgovora u bilo koje vrijeme u bolesnika s ND KML-om prikazan je u tablici 14. Među bolesnicima koji su odgovorili na liječenje jedan bolesnik je izgubio CCyR i MCyR.

Među ocjenjivim bolesnicima s ND bolešću (ABL kopije ≥ 10 000), 81,08 % (95 % CI: 64,2; 97,7) je imalo omjer BCR-ABL ≤ 10 % u 3. mjesecu, a 62.5 % (95 % CI: 38,8; 86,2) je imalo omjer BCR-ABL ≤ 1 % u 6. mjesecu.

Nisu zabilježeni smrtni slučajevi u kohorti s ND bolešću i nije bilo progresija do ubrzane ili blastične faze.

Pedijatrijski bolesnici s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi rezistentnim ili intolerantnim na imatinib
Djelotvornost lijeka Bosulif u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om rezistentnim ili intolerantnim na prethodno liječenje ocijenjena je u sklopu ispitivanja BCHILD.

U dijelu ispitivanja koji je bio ispitivanje faze I s postupnim povećavanjem doze, 28 bolesnika s KML-om rezistentnim ili intolerantnim na prethodno liječenje primilo je bosutinib u dozama koje su se kretale od 300 do 400 mg/m^2 jedanput dnevno. Šest (6) bolesnika bilo je uključeno u ispitivanje faze II (400 mg/m^2).

Tablica 14 – Demografske značajke bolesnika s KML-om

	1. faza (300 mg/m^2) (N=6)	**1. faza (350 mg/m^2) (N=11)**	**1. faza (400 mg/m^2) (N=11)**	**2. faza CP1L (300 mg/m^2) (N=30)**	**2. faza R/I (400 mg/m^2) (N=6)**
Dob (godine), n(%)					
≥ 1 - < 6	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
≥ 6 - < 12	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
≥ 12 - < 18	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Medijan (raspon)	8,50 (1, 17)	11,00 (4, 17)	15,00 (6, 17)	12,50 (5,17)	14,50 (11, 16)
Spol, n (%)					
Muškarci	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Žene	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Rasa, n (%)					
Pripadnici bijele rase	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Pripadnici crne rase ili Afroamerikanci	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Osobe azijskog porijekla	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Američki Indijanci ili domorodci s Aljaske	0	0	0	0	0
Domorodci s Havaja ili drugi pacifički otočani	0	0	0	2 (6,7)	0
Nepoznati	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0

Etnička pripadnost, n (%)					
Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Nisu Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Nepoznati	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

Medijan trajanja praćenja za ukupno preživljenje u ukupnom dijelu ispitivanja faze 1 (N=28) iznosio je 29,27 mjeseci (15,21; 85,88), dok je u dijelu ispitivanja faze 2 (N=6) iznosio 9,66 (2,00; 15,54). Medijan trajanja liječenja u dijelu ispitivanja faze 1 iznosio je 17,26 mjeseci (u raspon od 0,30 do 60,85) i 9,64 mjeseca (1,97; 15,54) u dijelu ispitivanja faze 2.

Sažetak kumulativnih citogenetskih i molekularnih odgovora u bilo koje vrijeme u bolesnika s KML-om prikazan je u tablici 15. U dijelu ispitivanja faze 1 među bolesnicima koji su odgovorili na liječenje tri bolesnika su izgubila CCyR, a 2 bolesnika su izgubila MCyR. U dijelu ispitivanja faze 1 vjerojatnost održavanja MMR-a u 18. mjesecu iznosila je 92,3 % (95 % CI: 56,6; 98,8).

Nije bilo progresija do ubrzane ili blastične faze.

Tablica 15 - Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s rezistentnim ili intolerantnim Ph+ KML-om

	Ukupno faza 1 (R/I) (N=28)	**Faza 2 CP1L (300 mg/m^2) (N=30)**	**Faza 2 R/I (400 mg/m^2) (N=6)**
Kumulativni MCyR, n% (95 % CI)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Kumulativni CCyR, n% (95 % CI)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Bolesnici bez MCyR-a na početku ispitivanja, N	4	N/P	1
MCyR, n% (95 % CI)	3 (75,0) (19.4; 99,4)	N/P	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Bolesnici bez CCyR-a na početku ispitivanja, N	9	N/P	2
CCyR n% (95 % CI)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Kumulativni MMR, n% (95 % CI)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
Kumulativni MR4, n% (95 % CI)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)

Kumulativni MR4,5; n% (95 % CI)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Kratice: CCyR (engl. *complete cytogenetic response*) = potpun citogenetski odgovor; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; KML = kronična mijeloična leukemija; CP (engl. *chronic phase*) = kronična faza; MCyR (engl. *major cytogenetic response*) = veliki citogenetski odgovor; MMR (engl. *major molecular response*) = značajan molekularni odgovor; MR (engl. *molecular response*) = molekularni odgovor; N = broj bolesnika; n = broj događaja; Ph+ = pozitivan Philadelphia kromosom; R/I=rezistentan ili intolerantan.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika bosutiniba procijenjena je nakon peroralnog doziranja s hranom u odraslih bolesnika s KML-om i prikazana kao geometrijska srednja vrijednost (CV%), ako nije drukčije navedeno.

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 vrijednosti AUC-a proporcionalne dozi za raspon doze od 100 do 800 mg. Farmakokinetički parametri bosutiniba za odrasle izvedeni su iz analize populacijske farmakokinetike korištenjem objedinjenih podataka prikupljenih iz svih ispitivanja. C_{max} bosutiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 127 ng/ml (31 %), C_{trough} je iznosio 68 ng/ml (39 %), dok je AUC iznosio 2370 ng•h/ml (34 %) nakon višekratnih peroralnih doza lijeka Bosulif od 400 mg. C_{max} bosutiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 171 ng/ml (38 %), C_{trough} je iznosio 91 ng/ml (42 %), dok je AUC iznosio 3150 ng•h/ml (38 %) nakon višekratnih peroralnih doza lijeka Bosulif od 500 mg.

Nisu zabilježene kliničke značajne razlike u farmakokinetici bosutiniba uzetog u obliku tablete ili cjelovite (intaktne) tvrde kapsule, kada se primijenio u istoj dozi, nakon obroka (engl. *fed state*). U zdravih odraslih ispitanika, primjena sadržaja tvrde kapsule bosutiniba pomiješanog s kašom od jabuke ili jogurtom, nakon obroka, pokazala je farmakokinetiku koja je bila usporediva s onom zabilježenom kod primjene cjelovite tvrde kapsule bosutiniba.

Topljivost bosutiniba je ovisna o pH, a apsorpcija se smanjuje s povećanjem želučanog pH (vidjeti dio 4.5).

Učinak hrane

Vrijednost C_{max} bosutiniba se povećala 1,8 puta, dok se AUC povećao 1,7 puta, kada su tablete bosutiniba bile primijenjene u zdravih ispitanika uz jelo s visokim sadržajem masti, u usporedbi s primjenom natašte. U zasebnom ispitivanju je primjena tvrde kapsule bosutiniba nakon obroka dovela do izloženosti koja je bila približno 1,5 – 1,6 puta veća nego kod primjene natašte.

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 ≤ 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 ≤ CrCl ≤50 ml/min (umjereno oštećenje bubrega), ili 50 < CrCl ≤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
Farmakokinetika bosutiniba u 41 pedijatrijskog bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću ili s rezistencijom/intolerancijom na prethodnu terapiju, u dobi od 1 do < 18 godina ocijenjena je u rasponu doze od 300 mg/m^2 do 400 mg/m^2 primijenjenoj peroralno jedanput dnevno s hranom. U pedijatrijskih bolesnika se medijan vrijednosti T_{max} pojavio približno 3 sata nakon primjene doze (raspon od 1 do 8 sati nakon primjene doze). Izloženost se povećavala proporcionalno dozi u rasponu doze od 100-600

mg. Geometrijska srednja vrijednost AUC_{tau} u kohortama koje su primale dozu u rasponu od 300 mg/m^2 do 400 mg/m^2 bila je unutar raspona (+/- 20 %) geometrijske srednje vrijednosti AUC_{tau} za razinu doze za odrasle u odgovarajućim indikacijama novodijagnosticiranog i rezistentnog ili intolerantnog Ph+ KML-a. Međutim, vrijednosti C_{max} i klirensa bile su veće, vrijednost C_{min} niža u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s odraslima.

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 okoćene 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
mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij (E468)
poloksameri 188
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172)

Bosulif tvrde kapsule
manitol (E421)
mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij (E468)
poloksameri 188
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnice Bosulif tvrdih kapsula
želatina
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje tvrdih kapsula
šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana otopina amonijaka (E527)
crni željezov oksid (E172)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Filmom obložene tablete: 4 godine.

Tvrde kapsule: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Filmom obložene tablete
Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Tvrde kapsule
Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete

Bijeli, neprozirni, troslojni PVC/poliklorotrifluoroeten/PVC blister zatvoren folijom kroz koju se protisnu tablete, koji sadrži 14 ili 15 tableta.

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28, 30 ili 112 tableta.

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta.

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta.

Tvrde kapsule

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zaštitnom folijom i polipropilenskim (PP) zatvaračem.

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
Kutije s jednom bočicom koja sadrži 30 tvrdih kapsula.

Bosulif 100 mg tvrde kapsule
Kutije s jednom bočicom koja sadrži 150 tvrdih kapsula.

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

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

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

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/818/001

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

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/818/006
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/818/003
EU/1/13/818/004

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
EU/1/13/818/008

Bosulif 100 mg tvrde kapsule
EU/1/13/818/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.
30 filmom obloženih tableta.
112 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/001 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/13/818/002 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/13/818/005 (112 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
bosutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.
30 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/006 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/13/818/007 (30 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
bosutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.
30 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/003 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/13/818/004 (30 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
bosutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/008

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/008

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg tvrde kapsule
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

150 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/009

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg tvrde kapsule
bosutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

150 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/818/009

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bosulif 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete
Bosulif 400 mg filmom obložene tablete
Bosulif 500 mg filmom obložene tablete
bosutinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama i Vašem njegovatelju važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bosulif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif
3. Kako uzimati Bosulif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bosulif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bosulif i za što se koristi

Bosulif sadrži djelatnu tvar bosutinib. Bosulif se koristi u liječenju odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s jednom vrstom leukemije koja se zove kronična mijeloična leukemija (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni) u kroničnoj fazi (engl. *chronic phase*, CP), u kojih je bolest novodijagnosticirana ili u kojih prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu bili prikladni. Koristi se također za liječenje odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanoj (engl. *accelerated phase*, AP) i blastičnoj fazi (engl. *blast phase*, BP) u kojih prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu bili prikladni.

U bolesnika s Ph–pozitivnim KML-om promjena u DNA (genetski materijal) potiče stvaranje signala koji poručuje tijelu da treba stvarati previše određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu granulociti. Bosulif blokira ovaj signal i na taj način zaustavlja proizvodnju navedenih stanica.

Ako imate pitanja o djelovanju lijeka Bosulif ili o razlogu zašto Vam je lijek propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif

Nemojte uzimati Bosulif
- ako ste alergični na bosutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vam je liječnik rekao da imate oštećenu jetru i da ne funkcionira normalno.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Bosulif:

- **ako imate, ili ste u prošlosti imali probleme s jetrom.** Obavijestite svog liječnika ako ste imali u povijesti bolesti probleme s jetrom, uključujući hepatitis (infekciju ili upalu jetre) bilo koje vrste, ili ste u prošlosti imali bilo koji od znakova i simptoma problema s jetrom (pogledajte dio

4 „Moguće nuspojave“) jer Bosulif može utjecati na funkciju Vaše jetre. Vaš liječnik mora zatražiti pretrage krvi kako bi provjerio funkcionira li Vaša jetra ispravno prije početka liječenja lijekom Bosulif, za vrijeme prva 3 mjeseca liječenja lijekom Bosulif i kad god je to klinički indicirano.

- **ako imate proljev i povraćate.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od znakova i simptoma problema sa želucem ili crijevima (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). Liječnik će Vam možda dati lijek protiv proljeva ili povraćanja i/ili tekućinu radi ublažavanja simptoma. Također će možda privremeno prekinuti primjenu lijeka Bosulif, smanjiti njegovu dozu ili potpuno prekinuti primjenu lijeka Bosulif (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Bosulif“). Morate pitati svog liječnika može li liječenje lijekovima koje uzimate protiv mučnine ili povraćanja zajedno s lijekom Bosulif povećati opasnost od srčanih aritmija.

- **ako imate problema s krvarenjem.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od znakova i simptoma problema s krvi (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“) jer Bosulif smanjuje sposobnost tijela da prekine krvarenje. Tijekom prvog mjeseca liječnik Vam treba napraviti kompletne krvne slike jednom tjedno, a zatim jednom mjesečno. Također će možda privremeno prekinuti primjenu lijeka Bosulif, smanjiti njegovu dozu ili potpuno prekinuti primjenu lijeka Bosulif (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Bosulif“).

- **ako imate infekciju.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma kao što su vrućica, problemi s mokraćom poput pečenja za vrijeme mokrenja, novonastali kašalj, ili novonastala grlobolja, jer Bosulif smanjuje sposobnost tijela da se brani od infekcija.

- **ako imate zadržavanje tekućine.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma zadržavanja tekućine tijekom liječenja lijekom Bosulif kao što su oticanje gležnjeva, stopala ili nogu; otežano disanje, bol u prsnom košu ili kašalj (to mogu biti znakovi zadržavanja tekućine u plućima ili prsnom košu). Liječnik će Vas pratiti zbog zadržavanja tekućine i liječiti Vaše simptome.

- **ako imate problema sa srcem.** Obavijestite svog liječnika ako imate srčani poremećaj kao što je zatajenje srca i smanjen protok krvi do srca koji može dovesti do srčanog udara. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite nedostatak zraka, dobijete na težini, imate bol u prsnom košu ili ako Vam otiču šake, gležnjevi ili stopala.

- **ako Vam je rečeno da imate poremećaj srčanog ritma.** Obavijestite svog liječnika ako imate aritmije ili poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom “produljenje QT intervala”. To je uvijek važno, ali naročito ako imate česti ili dugotrajni proljev kako je gore opisano. Ako se onesvijestite (gubitak svijesti) ili imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate Bosulif, odmah obavijestite liječnika jer to može biti znak ozbiljnog stanja srca (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“). Liječnik će Vam napraviti elektrokardiogram (EKG) prije nego započnete s terapijom. Prije i tijekom terapije liječnik će napraviti krvne pretrage i, ako imate niske razine kalija ili magnezija, liječiti Vas kako bi ispravio niske razine u krvi.

- **ako Vam je rečeno da imate problema s bubrezima.** Obavijestite svog liječnika ako mokrite češće i u povećanim količinama, a mokraća je blijede boje ili ako mokrite rjeđe i u smanjenim količinama, a mokraća je tamne boje. Također obavijestite svog liječnika ako gubite na težini ili Vam otiču stopala, gležnjevi, noge, ruke ili lice. Liječnik će prije liječenja procijeniti kako funkcioniraju Vaši bubrezi i pažljivo pratiti funkcioniranje Vaših bubrega tijekom liječenja bosutinibom.

- **ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju virusom hepatitisa B.** To je potrebno jer Bosulif može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Liječnik će Vas testirati na ovu infekciju prije početka liječenja. Ako imate ovu infekciju, liječnik će Vas pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma

infekcije tijekom tijekom čitavog trajanja terapije i nekoliko mjeseci nakon što ste prestali s terapijom.

- **ako imate ili ste imali probleme s gušteračom.** Obavijestite svog liječnika ako osjetite bol ili nelagodu u trbuhu. Ako imate bol u trbuhu i Vaše krvne pretrage pokažu visoke razine lipaze, enzima koji pomaže Vašem tijelu da razloži masti u hrani, liječnik će možda privremeno prekinuti Vaše liječenje i provesti testiranja kako bi isključio probleme s Vašom gušteračom.

- **ako imate bilo koji od ovih simptoma: ozbiljne kožne osipe.** Obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma: bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druge ranice koje se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice). Ako razvijete tešku kožnu reakciju tijekom liječenja, liječnik će trajno prekinuti Vaše liječenje.

- **ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: bol u slabinama, krv u mokraći ili smanjenu količinu mokraće.** Kada je Vaša bolest vrlo teška, Vaše tijelo možda neće moći eliminirati sve otpadne tvari iz odumirućih stanica raka. To se naziva sindrom lize tumora i može uzrokovati zatajenje bubrega i probleme sa srcem unutar 48 sati od prve doze lijeka Bosulif. Vaš liječnik je svjestan toga i može osigurati da ste odgovarajuće hidrirani i dati Vam druge lijekove koji će pomoći to spriječiti. Liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi provjerio imate li visoke razine mokraćne kiseline i liječiti Vas kako bi ispravio visoke razine prije početka terapije.

Sunčanje/UV zaštita
Možete postati osjetljiviji na sunce ili UV zrake dok se liječite sa bosutinibom. Važno je da područja tijela izložena suncu, zaštitite i koristite sredstva za sunčanje sa visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

Bolesnici azijskog porijekla
Ako ste osoba azijskog porijekla, možda ste izloženi povećanom riziku od nuspojava lijeka Bosulif. Liječnik će Vas pomno pratiti radi mogućih ozbiljnih nuspojava, osobito prilikom povećanja doze.

Djeca i adolescenti
Bosulif se ne preporučuje u osoba mlađih od 6 godina. Ovaj lijek nije ispitan u djece mlađe od 1 godine.

Drugi lijekovi i Bosulif
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta, vitamine i biljne lijekove. Određeni lijekovi mogu utjecati na razine lijeka Bosulif u Vašem tijelu. Morate obavijestiti svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže djelatne tvari poput ovih navedenih u nastavku:

Sljedeće djelatne tvari mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom Bosulif:
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i flukonazol, koriste se za liječenje gljivičnih infekcija;
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin i ciprofloksacin, koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- nefazodon, koristi se za liječenje depresije;
- mibefradil, diltiazem i verapamil, koriste se za smanjivanje krvnog tlaka u osoba s visokim krvnim tlakom;
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir i darunavir, koriste se za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV)/SIDA;
- boceprevir i telaprevir, koriste se za liječenje hepatitisa C;
- aprepitant, koristi se za sprječavanje i kontrolu mučnine i povraćanja;
- imatinib, koristi se za liječenje jedne vrste leukemije;
- krizotinib, koristi se za liječenje jedne vrste raka pluća koja se zove rak pluća nemalih stanica.

Sljedeće djelatne tvari mogu smanjiti učinkovitost lijeka Bosulif:
- rifampicin, koristi se za liječenje tuberkuloze;
- fenitoin i karbamazepin, koriste se za liječenje epilepsije;
- bosentan, koristi se za snižavanje visokog krvnog tlaka u plućima (plućna arterijska hipertenzija);
- nafcilin, antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija;
- gospina trava (biljni pripravak koji se nabavlja bez recepta), koristi se za liječenje depresije;
- efavirenz i etravirin, koriste se za liječenje infekcija prouzročenih virusom HIV-a/SIDA-e
- modafinil, koristi se za liječenje određenih vrsta poremećaja spavanja.

Te lijekove treba izbjegavati za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Bosulif. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može promijeniti dozu navedenih lijekova, promijeniti dozu lijeka Bosulif ili Vas prebaciti na drugačiji lijek.

Sljedeće djelatne tvari mogu utjecati na srčani ritam:
- amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol koriste se za liječenje srčanih poremećaja;
- klorokin, halofantrin koriste se za liječenje malarije;
- antibiotici klaritromicin i moksifloksacin koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- haloperidol, koristi se za liječenje psihotičnih bolesti poput shizofrenije;
- domperidon, koristi se za liječenje mučnine i povraćanja ili za poticanje stvaranja majčinog mlijeka;
- metadon, koristi se za liječenje boli.

Ti se lijekovi moraju uzimati uz oprez za vrijeme liječenja lijekom Bosulif. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika.

Lijekovi za smanjenje želučane kiseline
Nužan je oprez kada se inhibitori protonske pumpe (IPP) primjenjuju tijekom Vašeg liječenja lijekom Bosulif jer oni mogu smanjiti učinkovitost lijeka Bosulif. Vaš liječnik može razmotriti antacide kratkog djelovanja kao zamjenu za IPP-ove te vremena primjene lijeka Bosulif i antacida trebaju biti odvojena (tj. uzimajte lijek Bosulif ujutro, a antacide navečer) kadgod je to moguće.

Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu imati uzajamno djelovanje s lijekom Bosulif. Ako niste sigurni odnosi li se gore navedeno na Vas ili Vaše dijete, obratite se liječniku.

Bosulif s hranom i pićem
Nemojte uzeti Bosulif s grejpom ili sokom od grejpa, jer to može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Bosulif se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to nužno, jer može naškoditi nerođenome djetetu. Ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, prije uzimanja lijeka Bosulif zatražite savjet od svoga liječnika.

Žene koje uzimaju Bosulif će se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do najmanje mjesec dana nakon zadnje doze. Povraćanje ili proljev mogu smanjiti učinkovitost peroralne kontracepcije.

Postoji rizik da liječenje lijekom Bosulif može uzrokovati smanjenu plodnost i možda ćete htjeti potražiti savjet oko pohranjivanja sperme prijepočetka liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Nemojte dojiti za vrijeme liječenja lijekom Bosulif jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako imate omaglicu, zamagljeni vid ili se osjećate neuobičajeno umorno, nemojte voziti ni upravljati strojevima sve dok te nuspojave ne prođu.

Bosulif sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti od 100 mg, 400 mg ili 500 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Bosulif

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Bosulif će Vam propisati jedino liječnik koji ima iskustva s lijekovima za liječenje leukemije.

Doziranje i način primjene
Odrasli
Preporučena doza je 400 mg jedanput dnevno u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om.
Preporučena doza je 500 mg jedanput dnevno za bolesnike čiji prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu prikladni. U slučaju da ne možete podnijeti preporučenu dozu ili ne odgovarate ispravno na Bosulif, liječnik će možda dodatno prilagoditi Vašu dozu.

Djeca i adolescenti (6 godina i stariji)
Preporučena doza je 300 mg/m^2 tjelesne površine jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću. Preporučena doza je 400 mg/m^2 tjelesne površine jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika kod kojih je bolest bila otporna na prethodno liječenje (rezistentna) ili ga nisu podnosili (intolerancija).
Preporučene doze navedene su u sljedećoj tablici. Po potrebi, za preporučenu dozu možete kombinirati različite jačine bosutinib filmom obloženih tableta i/ili tvrdih kapsula (pogledajte uputu o lijeku za tvrde kapsule).

Doziranje bosutiniba u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika (ND) i pedijatrijskih bolesnika s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju (R/I)

Tjelesna površina	ND preporučena doza	R/I preporučena doza
0,55 – < 0,63 m^2	200 mg	250 mg
0,63 – < 0,75 m^2	200 mg	300 mg
0,75 – < 0,9 m^2	250 mg	350 mg
0,9 – < 1,1 m^2	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m^2	400 mg*	500 mg*

* najveća početna doza (odgovara najvećoj početnoj dozi u indikaciji za odrasle)

U slučaju da ne možete podnijeti preporučenu dozu ili ne odgovarate ispravno na Bosulif, liječnik će možda dodatno prilagoditi Vašu dozu.

Uzimajte tabletu(e) jedanput dnevno s hranom. Tableta(e) se treba(ju) progutati cijela(e) s vodom.
U bolesnika koji ne mogu progutati tabletu, lijek je dostupan u obliku tvrde kapsule.

Ako uzmete više lijeka Bosulif nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete više tableta lijeka Bosulif ili veću dozu nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku za savjet. Ako je moguće, pokažite liječniku pakiranje ili ovu uputu. Možda Vam je potrebna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Bosulif
Ako je od propuštene doze prošlo manje od 12 sati, uzmite svoju preporučenu dozu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako prestanete uzimati Bosulif
Nemojte prestati uzimati Bosulif ako Vam to nije rekao liječnik. Ako ne možete uzeti lijek onako kako Vam je liječnik propisao ili ako osjećate da Vam više nije potreban, odmah se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava morate odmah obavijestiti Vašeg liječnika (pogledajte također dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija), crvenih krvnih stanica (anemija) i/ili neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica) (neutropenija) što može kod Vas uzrokovati neuobičajeno krvarenje, vrućicu ili lako stvaranje modrica bez ozljede (možda imate poremećaj krvi ili limfnog sustava) (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“);
- tekućina oko pluća (pleuralni izljev).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
- niski broj bijelih krvnih stanica (leukopenija);
- krvarenje iz želuca ili crijeva (gastrointestinalno krvarenje) što može uključivati krv u povraćenom sadržaju, stolici (pražnjenju crijeva) ili mokraći, ili ako imate crne stolice (boje katrana) (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“);
- bol u prsnom košu;
- toksično oštećenje jetre (hepatotoksičnost), neuobičajena jetrena funkcija uključujući poremećaj jetre (abnormalna jetrena funkcija) koja može biti popraćena svrbežom, žutom bojom bjeloočnica ili kože, tamnom bojom mokraće, boli ili nelagodom u desnom gornjem dijelu trbuha ili vrućicom (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“);
- stanje u kojem srce ne pumpa krv kako bi trebalo (zatajenje srca);
- smanjen protok krvi do srca (srčana ishemija);
- infekcija pluća (pneumonija);
- poremećeni srčani ritam (produljenje QT intervala u elektrokardiogramu) koji povećava sklonost nesvjestici, omaglici i osjećaju lupanja srca;
- povećanje krvnog tlaka (hipertenzija);
- visoke razine kalija u krvi (hiperkalijemija);
- akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega (renalno zatajenje), oštećenje bubrega (renalno oštećenje);
- tekućina oko srca (perikardijalni izljev);
- alergijska reakcija (preosjetljivost na lijek);
- neuobičajeno visoki krvni tlak u plućnim arterijama (plućna hipertenzija);
- akutna upala gušterače (akutni pankreatitis).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- vrućica povezana s niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija);
- oštećenje jetre;
- po život opasna alergijska reakcija (anafilaktički šok);
- neuobičajeno nakupljanje tekućine u plućima (akutni plućni edem);

- izbijanje kožnih promjena (izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom);
- ljuskav osip, koji se ljušti (eksfolijativni osip);
- upala srčane ovojnice (perikarditis);
- značajno smanjenje broja granulocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica, granulocitopenija);
- teški kožni poremećaji (multiformni eritem);
- mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, grčevi u mišićima, napadaj, zamućenost mokraće i umor povezan s poremećenim vrijednostima laboratorijskih nalaza (visoke razine kalija, mokraćne kiseline i fosfora te niske razine kalcija u krvi) koje mogu dovesti do promjena u funkciji bubrega i akutnog zatajenja bubrega (sindrom lize tumora);
- zatajenje disanja;
- upala krvnih žila u koži koja može dovesti do pojave osipa ili modrica (kožni vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- teški kožni poremećaji (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) koji mogu uključivati bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druga oštećenja koja se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice) zbog alergijske reakcije;
- intersticijska bolest pluća (poremećaji koji uzrokuju ožiljke na plućima): znakovi uključuju kašalj, otežano disanje, bolno disanje;
- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

Druge nuspojave lijeka Bosulif mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- proljev, povraćanje, bol u trbuhu (bol u abdomenu), mučnina;
- vrućica (pireksija), oticanje šaka, stopala ili lica (edem), umor, slabost;
- infekcija dišnih putova;
- upala sluznice nosa i ždrijela (nazofaringitis);
- promjene u pretragama krvi kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vašu jetru (porast alanin aminotransferaze (ALT), porast aspartat aminotransferaze (AST)) i/ili gušteraču (porast lipaze), bubrege (porast kreatinina u krvi);
- smanjeni apetit;
- bol u zglobovima (artralgija), bol u leđima;
- glavobolja;
- kožni osip, koji može biti praćen svrbežom i/ili je generaliziran (osip);
- kašalj;
- nedostatak zraka (dispneja);
- osjećaj nestabilnosti (omaglica).

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
- nadraženost želuca (gastritis);
- bol;
- gripa, bronhitis;
- promjene u pretragama krvi kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vaše srce (porast kreatin fosfokinaze u krvi), jetru (porast bilirubina u krvi, porast gama-glutamil transferaze (GGT)) i/ili gušteraču (porast amilaze);
- niske razine fosfora u krvi (hipofosfatemija), prekomjerni gubitak tjelesnih tekućina (dehidracija);
- bol u mišićima (mialgija);
- promjene u osjećaju okusa (disgeuzija);
- zvonjava u ušima (tinitus);
- koprivnjača (urtikarija), akne;
- osjetljivost na UV zrake, sunčane ili nekih drugih izvora svjetla (reakcija fotoosjetljivosti);
- svrbež (pruritus).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bosulif

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na foliji blistera i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili pokazuje znakove neovlaštenog otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bosulif sadrži
Djelatna tvar je bosutinib. Bosulif filmom obložene tablete isporučuju se u različitim jačinama.
Bosulif 100 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).
Bosulif 400 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg bosutiniba (u obliku hidrata).
Bosulif 500 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

- Drugi sastojci filmom obloženih tableta lijeka Bosulif su: mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), poloksameri 188, povidon (E1201) i magnezijev stearat (E470b). Film ovojnica tablete sadrži poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172, za Bosulif 100 mg i 400 mg) ili crveni željezov oksid (E172, za Bosulif 400 mg i 500 mg) (pogledajte dio 2 „Bosulif sadrži natrij“).

Kako Bosulif izgleda i sadržaj pakiranja
Bosulif 100 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikonveksne, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.
Bosulif 100 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži 28, 30 ili 112 filmom obloženih tableta.

Bosulif 400 mg filmom obložene tablete su narančaste, ovalne, bikonveksne, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "400" na drugoj strani.
Bosulif 400 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži 28 ili 30 filmom obloženih tableta.

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete su crvene, ovalne, bikonveksne, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.
Bosulif 500 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži 28 ili 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bosulif 50 mg tvrde kapsule
Bosulif 100 mg tvrde kapsule
bosutinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama i Vašem njegovatelju važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bosulif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif
3. Kako uzimati Bosulif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bosulif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bosulif i za što se koristi

Bosulif sadrži djelatnu tvar bosutinib. Bosulif se koristi u liječenju odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s jednom vrstom leukemije koja se zove kronična mijeloična leukemija (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni) u kroničnoj fazi (engl. *chronic phase*, CP), u kojih je bolest novodijagnosticirana ili u kojih prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu bili prikladni. Koristi se također za liječenje odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanoj (engl. *accelerated phase*, AP) i blastičnoj fazi (engl. *blast phase*, BP) u kojih prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu bili prikladni.

U bolesnika s Ph–pozitivnim KML-om promjena u DNA (genetski materijal) potiče stvaranje signala koji poručuje tijelu da treba stvarati previše određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu granulociti. Bosulif blokira ovaj signal i na taj način zaustavlja proizvodnju navedenih stanica.

Ako imate pitanja o djelovanju lijeka Bosulif ili o razlogu zašto Vam je lijek propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif

Nemojte uzimati Bosulif
- ako ste alergični na bosutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vam je liječnik rekao da imate oštećenu jetru i da ne funkcionira normalno.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Bosulif:

- **ako imate, ili ste u prošlosti imali probleme s jetrom.** Obavijestite svog liječnika ako ste imali u povijesti bolesti probleme s jetrom, uključujući hepatitis (infekciju ili upalu jetre) bilo koje vrste, ili ste u prošlosti imali bilo koji od znakova i simptoma problema s jetrom (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“) jer Bosulif može utjecati na funkciju Vaše jetre. Vaš liječnik mora

zatražiti pretrage krvi kako bi provjerio funkcionira li Vaša jetra ispravno prije početka liječenja lijekom Bosulif, za vrijeme prva 3 mjeseca liječenja lijekom Bosulif i kad god je to klinički indicirano.

- **ako imate proljev i povraćate.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od znakova i simptoma problema sa želucem ili crijevima (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). Liječnik će Vam možda dati lijek protiv proljeva ili povraćanja i/ili tekućinu radi ublažavanja simptoma. Također će možda privremeno prekinuti primjenu lijeka Bosulif, smanjiti njegovu dozu ili potpuno prekinuti primjenu lijeka Bosulif (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Bosulif“). Morate pitati svog liječnika može li liječenje lijekovima koje uzimate protiv mučnine ili povraćanja zajedno s lijekom Bosulif povećati opasnost od srčanih aritmija.

- **ako imate problema s krvarenjem.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od znakova i simptoma problema s krvi (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“) jer Bosulif smanjuje sposobnost tijela da prekine krvarenje. Tijekom prvog mjeseca liječnik Vam treba napraviti kompletne krvne slike jednom tjedno, a zatim jednom mjesečno. Također će možda privremeno prekinuti primjenu lijeka Bosulif, smanjiti njegovu dozu ili potpuno prekinuti primjenu lijeka Bosulif (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Bosulif“).

- **ako imate infekciju.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma kao što su vrućica, problemi s mokraćom poput pečenja za vrijeme mokrenja, novonastali kašalj, ili novonastala grlobolja, jer Bosulif smanjuje sposobnost tijela da se brani od infekcija.

- **ako imate zadržavanje tekućine.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma zadržavanja tekućine tijekom liječenja lijekom Bosulif kao što su oticanje gležnjeva, stopala ili nogu; otežano disanje, bol u prsnom košu ili kašalj (to mogu biti znakovi zadržavanja tekućine u plućima ili prsnom košu). Liječnik će Vas pratiti zbog zadržavanja tekućine i liječiti Vaše simptome.

- **ako imate problema sa srcem.** Obavijestite svog liječnika ako imate srčani poremećaj kao što je zatajenje srca i smanjen protok krvi do srca koji može dovesti do srčanog udara. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite nedostatak zraka, dobijete na težini, imate bol u prsnom košu ili ako Vam otiču šake, gležnjevi ili stopala.

- **ako Vam je rečeno da imate poremećaj srčanog ritma.** Obavijestite svog liječnika ako imate aritmije ili poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom “produljenje QT intervala”. To je uvijek važno, ali naročito ako imate česti ili dugotrajni proljev kako je gore opisano. Ako se onesvijestite (gubitak svijesti) ili imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate Bosulif, odmah obavijestite liječnika jer to može biti znak ozbiljnog stanja srca (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“). Liječnik će Vam napraviti elektrokardiogram (EKG) prije nego započnete s terapijom. Prije i tijekom terapije liječnik će napraviti krvne pretrage i, ako imate niske razine kalija ili magnezija, liječiti Vas kako bi ispravio niske razine u krvi.

- **ako Vam je rečeno da imate problema s bubrezima.** Obavijestite svog liječnika ako mokrite češće i u povećanim količinama, a mokraća je blijede boje ili ako mokrite rjeđe i u smanjenim količinama, a mokraća je tamne boje. Također obavijestite svog liječnika ako gubite na težini ili Vam otiču stopala, gležnjevi, noge, ruke ili lice. Liječnik će prije liječenja procijeniti kako funkcioniraju Vaši bubrezi i pažljivo pratiti funkcioniranje Vaših bubrega tijekom liječenja bosutinibom.

- **ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju virusom hepatitisa B.** To je potrebno jer Bosulif može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Liječnik će Vas testirati na ovu infekciju prije početka liječenja. Ako imate ovu infekciju, liječnik će Vas pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma infekcije tijekom tijekom čitavog trajanja terapije i nekoliko mjeseci nakon što ste prestali s terapijom.

- **ako imate ili ste imali probleme s gušteračom.** Obavijestite svog liječnika ako osjetite bol ili nelagodu u trbuhu. Ako imate bol u trbuhu i Vaše krvne pretrage pokažu visoke razine lipaze, enzima koji pomaže Vašem tijelu da razloži masti u hrani, liječnik će možda privremeno prekinuti Vaše liječenje i provesti testiranja kako bi isključio probleme s Vašom gušteračom.

- **ako imate bilo koji od ovih simptoma: ozbiljne kožne osipe.** Obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma: bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druge ranice koje se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice). Ako razvijete tešku kožnu reakciju tijekom liječenja, liječnik će trajno prekinuti Vaše liječenje.

- **ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: bol u slabinama, krv u mokraći ili smanjenu količinu mokraće.** Kada je Vaša bolest vrlo teška, Vaše tijelo možda neće moći eliminirati sve otpadne tvari iz odumirućih stanica raka. To se naziva sindrom lize tumora i može uzrokovati zatajenje bubrega i probleme sa srcem unutar 48 sati od prve doze lijeka Bosulif. Vaš liječnik je svjestan toga i može osigurati da ste odgovarajuće hidrirani i dati Vam druge lijekove koji će pomoći to spriječiti. Liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi provjerio imate li visoke razine mokraćne kiseline i liječiti Vas kako bi ispravio visoke razine prije početka terapije.

Sunčanje/UV zaštita
Možete postati osjetljiviji na sunce ili UV zrake dok se liječite sa bosutinibom. Važno je da područja tijela izložena suncu, zaštitite i koristite sredstva za sunčanje sa visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

Bolesnici azijskog porijekla
Ako ste osoba azijskog porijekla, možda ste izloženi povećanom riziku od nuspojava lijeka Bosulif. Liječnik će Vas pomno pratiti radi mogućih ozbiljnih nuspojava, osobito prilikom povećanja doze.

Djeca i adolescenti
Bosulif se ne preporučuje u osoba mlađih od 6 godina. Ovaj lijek nije ispitan u djece mlađe od 1 godine.

Drugi lijekovi i Bosulif
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta, vitamine i biljne lijekove. Određeni lijekovi mogu utjecati na razine lijeka Bosulif u Vašem tijelu. Morate obavijestiti svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže djelatne tvari poput ovih navedenih u nastavku:

Sljedeće djelatne tvari mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom Bosulif:
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i flukonazol, koriste se za liječenje gljivičnih infekcija;
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin i ciprofloksacin, koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- nefazodon, koristi se za liječenje depresije;
- mibefradil, diltiazem i verapamil, koriste se za smanjivanje krvnog tlaka u osoba s visokim krvnim tlakom;
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir i darunavir, koriste se za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV)/SIDA;
- boceprevir i telaprevir, koriste se za liječenje hepatitisa C;
- aprepitant, koristi se za sprječavanje i kontrolu mučnine i povraćanja;
- imatinib, koristi se za liječenje jedne vrste leukemije;
- krizotinib, koristi se za liječenje jedne vrste raka pluća koja se zove rak pluća nemalih stanica.

Sljedeće djelatne tvari mogu smanjiti učinkovitost lijeka Bosulif:
- rifampicin, koristi se za liječenje tuberkuloze;
- fenitoin i karbamazepin, koriste se za liječenje epilepsije;
- bosentan, koristi se za snižavanje visokog krvnog tlaka u plućima (plućna arterijska hipertenzija);
- nafcilin, antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija;
- gospina trava (biljni pripravak koji se nabavlja bez recepta), koristi se za liječenje depresije;
- efavirenz i etravirin, koriste se za liječenje infekcija prouzročenih virusom HIV-a/SIDA-e
- modafinil, koristi se za liječenje određenih vrsta poremećaja spavanja.

Te lijekove treba izbjegavati za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Bosulif. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može promijeniti dozu navedenih lijekova, promijeniti dozu lijeka Bosulif ili Vas prebaciti na drugačiji lijek.

Sljedeće djelatne tvari mogu utjecati na srčani ritam:
- amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol koriste se za liječenje srčanih poremećaja;
- klorokin, halofantrin koriste se za liječenje malarije;
- antibiotici klaritromicin i moksifloksacin koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- haloperidol, koristi se za liječenje psihotičnih bolesti poput shizofrenije;
- domperidon, koristi se za liječenje mučnine i povraćanja ili za poticanje stvaranja majčinog mlijeka;
- metadon, koristi se za liječenje boli.

Ti se lijekovi moraju uzimati uz oprez za vrijeme liječenja lijekom Bosulif. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika.

Lijekovi za smanjenje želučane kiseline
Nužan je oprez kada se inhibitori protonske pumpe (IPP) primjenjuju tijekom Vašeg liječenja lijekom Bosulif jer oni mogu smanjiti učinkovitost lijeka Bosulif. Vaš liječnik može razmotriti antacide kratkog djelovanja kao zamjenu za IPP-ove te vremena primjene lijeka Bosulif i antacida trebaju biti odvojena (tj. uzimajte lijek Bosulif ujutro, a antacide navečer) kadgod je to moguće.

Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu imati uzajamno djelovanje s lijekom Bosulif. Ako niste sigurni odnosi li se gore navedeno na Vas ili Vaše dijete, obratite se liječniku.

Bosulif s hranom i pićem
Nemojte uzeti Bosulif s grejpom ili sokom od grejpa, jer to može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Bosulif se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to nužno, jer može naškoditi nerođenome djetetu. Ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, prije uzimanja lijeka Bosulif zatražite savjet od svoga liječnika.

Žene koje uzimaju Bosulif će se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do najmanje mjesec dana nakon zadnje doze. Povraćanje ili proljev mogu smanjiti učinkovitost peroralne kontracepcije.

Postoji rizik da liječenje lijekom Bosulif može uzrokovati smanjenu plodnost i možda ćete htjeti potražiti savjet oko pohranjivanja sperme prijepočetka liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Nemojte dojiti za vrijeme liječenja lijekom Bosulif jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako imate omaglicu, zamagljeni vid ili se osjećate neuobičajeno umorno, nemojte voziti ni upravljati strojevima sve dok te nuspojave ne prođu.

Bosulif sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli od 50 mg ili 100 mg tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Bosulif

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Bosulif će Vam propisati jedino liječnik koji ima iskustva s lijekovima za liječenje leukemije.

Doziranje i način primjene
Odrasli
Preporučena doza je 400 mg jedanput dnevno u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om. Preporučena doza je 500 mg jedanput dnevno za bolesnike čiji prethodni lijekovi za liječenje KML-a nisu bili uspješni ili nisu prikladni. U slučaju da ne možete podnijeti preporučenu dozu ili ne odgovarate ispravno na Bosulif, liječnik će možda dodatno prilagoditi Vašu dozu.

Djeca i adolescenti (6 godina i stariji)
Preporučena doza je 300 mg/m^2 tjelesne površine jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću. Preporučena doza je 400 mg/m^2 tjelesne površine jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika kod kojih je bolest bila otporna na prethodno liječenje (rezistentna) ili ga nisu podnosili (intolerancija).
Preporučene doze navedene su u sljedećoj tablici. Po potrebi, za preporučenu dozu možete kombinirati različite jačine bosutinib filmom obloženih tableta i/ili tvrdih kapsula (pogledajte uputu o lijeku za filmom obložene tablete).

Doziranje bosutiniba u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika (ND) i pedijatrijskih bolesnika s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju (R/I)

Tjelesna površina	ND preporučena doza	R/I preporučena doza
0,55 – < 0,63 m^2	200 mg	250 mg
0,63 – < 0,75 m^2	200 mg	300 mg
0,75 – < 0,9 m^2	250 mg	350 mg
0,9 – < 1,1 m^2	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m^2	400 mg*	500 mg*

* najveća početna doza (odgovara najvećoj početnoj dozi u indikaciji za odrasle)

U slučaju da ne možete podnijeti preporučenu dozu ili ne odgovarate ispravno na Bosulif, liječnik će možda dodatno prilagoditi Vašu dozu.

Uzimajte kapsulu jedanput dnevno s hranom. Tvrda kapsula se treba progutati cijela.

Upute za pripremu doze u bolesnika koji ne mogu gutati
U bolesnika koji ne mogu progutati cijelu(e) tvrdu(e) kapsulu(e), svaka tvrda kapsula se može otvoriti, a njezin sadržaj pomiješati s kašom od jabuke ili jogurtom. Miješanje sadržaja tvrde kapsule s kašom od jabuke ili jogurtom ne može se smatrati zamjenom za pravi obrok, a doza se treba uzimati s hranom kako bi se lijek lakše probavio.

Izvadite potreban broj tvrdih kapsula iz spremnika kako biste pripremili dozu prema uputi i ulijte u čisti spremnik količinu kaše od jabuke ili jogurta sobne temperature detaljno navedenu u tablici u

nastavku. Pažljivo otvorite svaku tvrdu kapsulu, dodajte cjelokupni sadržaj svake od tvrdih kapsula bilo u kašu od jabuke ili jogurt, zatim umiješajte cijelu dozu u kašu od jabuke ili jogurt. Bolesnici trebaju odmah u potpunosti konzumirati cjelokupnu mješavinu, bez žvakanja. Ne čuvajte mješavinu za kasniju primjenu. Ako se ne proguta cijela mješavina, ne uzimajte dodatnu dozu. Pričekajte sljedeći dan kako biste nastavili s doziranjem. Preporučeni volumen kaše od jabuke ili jogurta naveden je u tablici u nastavku.

Doza lijeka Bosulif kod primjene tvrdih kapsula i volumena kašaste hrane

Doza	Volumen kaše od jabuke ili jogurta
200 mg	20 ml (4 čajne žličice)
250 mg	25 ml (5 čajnih žličica)
300 mg	30 ml (6 čajnih žličica)
350 mg	30 ml (6 čajnih žličica)
400 mg	35 ml (7 čajnih žličica)
500 mg	45 ml (9 čajnih žličica)

Ako uzmete više lijeka Bosulif nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete više kapsula lijeka Bosulif ili veću dozu nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku za savjet. Ako je moguće, pokažite liječniku pakiranje ili ovu uputu. Možda Vam je potrebna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Bosulif
Ako je od propuštene doze prošlo manje od 12 sati, uzmite svoju preporučenu dozu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene kapsule.

Ako prestanete uzimati Bosulif
Nemojte prestati uzimati Bosulif ako Vam to nije rekao liječnik. Ako ne možete uzeti lijek onako kako Vam je liječnik propisao ili ako osjećate da Vam više nije potreban, odmah se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava morate odmah obavijestiti Vašeg liječnika (pogledajte također dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija), crvenih krvnih stanica (anemija) i/ili neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica) (neutropenija) što može kod Vas uzrokovati neuobičajeno krvarenje, vrućicu ili lako stvaranje modrica bez ozljede (možda imate poremećaj krvi ili limfnog sustava) (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“);
- tekućina oko pluća (pleuralni izljev).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
- niski broj bijelih krvnih stanica (leukopenija);
- krvarenje iz želuca ili crijeva (gastrointestinalno krvarenje) što može uključivati krv u povraćenom sadržaju, stolici (pražnjenju crijeva) ili mokraći, ili ako imate crne stolice (boje katrana) (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“);

- bol u prsnom košu;
- toksično oštećenje jetre (hepatotoksičnost), neuobičajena jetrena funkcija uključujući poremećaj jetre (abnormalna jetrena funkcija) koja može biti popraćena svrbežom, žutom bojom bjeloočnica ili kože, tamnom bojom mokraće, boli ili nelagodom u desnom gornjem dijelu trbuha ili vrućicom (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif“);
- stanje u kojem srce ne pumpa krv kako bi trebalo (zatajenje srca);
- smanjen protok krvi do srca (srčana ishemija);
- infekcija pluća (pneumonija);
- poremećeni srčani ritam (produljenje QT intervala u elektrokardiogramu) koji povećava sklonost nesvjestici, omaglici i osjećaju lupanja srca;
- povećanje krvnog tlaka (hipertenzija);
- visoke razine kalija u krvi (hiperkalijemija);
- akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega (renalno zatajenje), oštećenje bubrega (renalno oštećenje);
- tekućina oko srca (perikardijalni izljev);
- alergijska reakcija (preosjetljivost na lijek);
- neuobičajeno visoki krvni tlak u plućnim arterijama (plućna hipertenzija);
- akutna upala gušterače (akutni pankreatitis).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- vrućica povezana s niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija);
- oštećenje jetre;
- po život opasna alergijska reakcija (anafilaktički šok);
- neuobičajeno nakupljanje tekućine u plućima (akutni plućni edem);
- izbijanje kožnih promjena (izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom);
- ljuskav osip, osip koji se ljušti (eksfolijativni osip);
- upala srčane ovojnice (perikarditis);
- značajno smanjenje broja granulocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica, granulocitopenija);
- teški kožni poremećaji (multiformni eritem);
- mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, grčevi u mišićima, napadaj, zamućenost mokraće i umor povezan s poremećenim vrijednostima laboratorijskih nalaza (visoke razine kalija, mokraćne kiseline i fosfora te niske razine kalcija u krvi) koje mogu dovesti do promjena u funkciji bubrega i akutnog zatajenja bubrega (sindrom lize tumora);
- zatajenje disanja;
- upala krvnih žila u koži koja može dovesti do pojave osipa ili modrica (kožni vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- teški kožni poremećaji (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) koji mogu uključivati bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druga oštećenja koja se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice) zbog alergijske reakcije;
- intersticijska bolest pluća (poremećaji koji uzrokuju ožiljke na plućima): znakovi uključuju kašalj, otežano disanje, bolno disanje;
- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

Druge nuspojave lijeka Bosulif mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- proljev, povraćanje, bol u trbuhu (bol u abdomenu), mučnina;
- vrućica (pireksija), oticanje šaka, stopala ili lica (edem), umor, slabost;
- infekcija dišnih putova;
- upala sluznice nosa i ždrijela (nazofaringitis);
- promjene u pretragama krvi kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vašu jetru (porast alanin aminotransferaze (ALT), porast aspartat aminotransferaze (AST)) i/ili gušteraču (porast lipaze), bubrege (porast kreatinina u krvi);
- smanjeni apetit;

- bol u zglobovima (artralgija), bol u leđima;
- glavobolja;
- kožni osip, koji može biti praćen svrbežom i/ili je generaliziran (osip);
- kašalj;
- nedostatak zraka (dispneja);
- osjećaj nestabilnosti (omaglica).

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
- nadraženost želuca (gastritis);
- bol;
- gripa, bronhitis;
- promjene u pretragama krvi kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vaše srce (porast kreatin fosfokinaze u krvi), jetru (porast bilirubina u krvi, porast gama-glutamil transferaze (GGT)) i/ili gušteraču (porast amilaze);
- niske razine fosfora u krvi (hipofosfatemija), prekomjerni gubitak tjelesnih tekućina (dehidracija);
- bol u mišićima (mialgija);
- promjene u osjećaju okusa (disgeuzija);
- zvonjava u ušima (tinitus);
- koprivnjača (urtikarija), akne;
- osjetljivost na UV zrake, sunčane ili nekih drugih izvora svjetla (reakcija fotoosjetljivosti);
- svrbež (pruritus).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bosulif

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili pokazuje znakove neovlaštenog otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bosulif sadrži
- Djelatna tvar je bosutinib. Bosulif tvrde kapsule isporučuju se u različitim jačinama.
  Bosulif 50 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg bosutiniba (u obliku hidrata).
  Bosulif 100 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

- Drugi sastojci Bosulif tvrdih kapsula su: manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), poloksameri 188, povidon (E1201) i magnezijev stearat (E470b). Ovojnice tvrdih kapsula sadrže: želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172). Tinta za označavanje sadrži: šelak (E904), propilenglikol (E1520), koncentriranu otopinu amonijaka (E527), crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid (E525) (pogledajte dio 2 „Bosulif sadrži natrij).

Kako Bosulif izgleda i sadržaj pakiranja
Bosulif 50 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo/narančastu kapicu s oznakom „BOS 50“ otisnutom na tijelu i oznakom „Pfizer“ otisnutom na kapici crnom tintom. Bosulif 50 mg tvrde kapsule su dostupne u bočicama koje sadrže 30 tvrdih kapsula.

Bosulif 100 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo/smećkastocrvenu kapicu s oznakom „BOS 100“ otisnutom na tijelu i oznakom „Pfizer“ otisnutom na kapici crnom tintom. Bosulif 100 mg tvrde kapsule su dostupne u bočicama koje sadrže 150 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.