

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
Bosulif 400 mg tabletki powlekane
Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Bosulif 50 mg kapsułki twarde
Bosulif 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bosulif 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Bosulif 50 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Bosulif 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Bosulif 100 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna (szerokość: 5,6 mm; długość: 10,7 mm), dwuwypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „100” na drugiej.

Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Pomarańczowa, owalna (szerokość: 8,8 mm; długość: 16,9 mm), dwuwypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „400” na drugiej.

Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Czerwona, owalna (szerokość: 9,5 mm; długość: 18,3 mm), dwuwypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „500” na drugiej.

Kapsułka twarda

Bosulif 50 mg kapsułki twarde

Biały korpus i pomarańczowe wieczko (przybliżona długość: 18 mm) z nadrukiem „BOS 50” na korpusie i „Pfizer” na wieczku, wykonanymi czarnym tuszem.

Bosulif 100 mg kapsułki twarde

Biały korpus i brązowawoczerwone wieczko (przybliżona długość: 22 mm) z nadrukiem „BOS 100” na korpusie i „Pfizer” na wieczku, wykonanymi czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bosulif jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z nowo rozpoznaną (NR) w fazie przewlekłej (CP, ang. *chronic phase*) białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myelogenous leukaemia*) z obecnością chromosomu Philadelphia (CML Ph+).
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z CML Ph+ w fazie CP, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), i u których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są uważane za właściwe sposoby leczenia.
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie akceleracji (AP, ang. *accelerated phase*) i fazie przełomu blastycznego (BP, ang. *blast phase*), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i u których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są uważane za właściwe sposoby leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie CP

Zalecana dawka to 400 mg bosutynibu raz na dobę.

Dorośli pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, AP lub BP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją

Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę.

W badaniach klinicznych w przypadku obu wskazań leczenie bosutynibem kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia.

Dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie CP lub z CML Ph+ w fazie CP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją

Zalecane dawkowanie bosutynibu u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną chorobą wynosi 300 mg/m² pc. (powierzchni ciała), podawane doustnie raz na dobę, a zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją (R/I, ang. *resistant or intolerant*) wynosi 400 mg/m² pc., podawane doustnie raz na dobę. Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 1. W razie potrzeby wymaganą dawkę można uzyskać, łącząc różne moce tabletek powlekanych i (lub) kapsułek twardych bosutynibu.

Tabela 1 — Dawkowanie bosutynibu u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie CP lub CML Ph+ w fazie CP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją

pc.	Zalecana dawka — NR	Zalecana dawka — R/I
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*

* maksymalna dawka początkowa (odpowiadająca maksymalnej dawce początkowej we wskazaniu dla dorosłych)
Skróty: AP = faza akceleracji; BP = faza blastyczna; pc. = powierzchnia ciała; CML = przewlekła białaczka szpikowa; CP = faza przewlekła; NR = nowo rozpoznana; Ph+ = z obecnością chromosomu Philadelphia; R/I = oporność lub nietolerancja

Dostosowanie dawki

U dorosłych pacjentów z CML, którzy wykazują oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, dawki można zwiększyć do 600 mg u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie lub z objawami progresji choroby i przy braku jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. lub utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2.

U dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP stopniowe zwiększanie dawki o 100 mg do maksymalnie 600 mg raz na dobę jest dozwolone, jeśli w 3. miesiącu leczenia nie odnotowano u nich transkryptów BCR-ABL w ilości ≤ 10% oraz nie wystąpiły u nich działania niepożądane 3. lub 4. stopnia w momencie zwiększania dawki, a nasilenie wszystkich objawów toksyczności niehematologicznej 2. stopnia zmniejszyło się do co najmniej 1. stopnia.

U dzieci i młodzieży o pc. < 1,1 m² i z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po 3 miesiącach należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki o 50 mg, do maksymalnie 100 mg powyżej dawki zalecanej dostosowanej do pc. U dzieci i młodzieży o pc. ≥ 1,1 m² i z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po 3 miesiącach należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki o 100 mg, podobnie jak w zaleceniach dla dorosłych. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej i niemożności dalszego zwiększania dawki u dzieci i młodzieży leczenie zostanie przerwane.

Maksymalna dawka u dzieci i młodzieży wynosi 600 mg raz na dobę w przypadku wcześniej leczzonej CML oraz 500 mg raz na dobę w przypadku nowo rozpoznanej CML.

Dawki powyżej 600 mg na dobę nie były badane i dlatego nie należy ich podawać.

Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie bosutynibu od dawki zmniejszonej o 100 mg podawanej raz na dobę. W określonych stanach klinicznych należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do dawki podawanej raz na dobę przed jej zmniejszeniem (patrz punkt 4.4). U pacjentów stosowano dawki mniejsze od 300 mg/dobę; jednak nie określono ich skuteczności.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W przypadku ponadpięciokrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy (> 5 x GGN), należy przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu tych aktywności do wartości ≤ 2,5 x GGN, po czym można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę. Jeśli powrót do danych wartości trwa dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz ≥ 3 x GGN występuje jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny > 2 x GGN i aktywności fosfatazy zasadowej < 2 x GGN, należy przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkt 4.4).

Biegunka

W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 3.–4. według Kryteriów Narodowego Instytutu Raka opisujących działania niepożądane (ang. *NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), należy przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia ≤ 1 . można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

U dzieci i młodzieży dostosowanie dawki w przypadku toksyczności niehematologicznej można przeprowadzić w podobny sposób jak u dorosłych, jednak stopień zmniejszania dawki może być inny. U dzieci i młodzieży o pc. $< 1,1 \text{ m}^2$ należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowo o 50 mg, a następnie o dodatkowe 50 mg, jeżeli działanie niepożądane się utrzymuje, zgodnie z zaleceniami z Tabeli 2. U dzieci i młodzieży o pc. $\geq 1,1 \text{ m}^2$ dawkę należy zmniejszyć podobnie jak u dorosłych.

Hematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej neutropenii i małopłytkowości zalecane jest zmniejszenie dawki według schematu opisanego w Tabeli 2.

Tabela 2 — Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i (lub) płytki krwi $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, po powrocie liczby krwinek do prawidłowych wartości wznowić leczenie u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o pc. $\geq 1,1 \text{ m}^2$ od dawki zmniejszonej o 100 mg, a u dzieci i młodzieży o pc. $< 1,1 \text{ m}^2$ od dawki zmniejszonej o 50 mg. W przypadku nawrotu cytopenii po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o pc. $\geq 1,1 \text{ m}^2$ od dawki zmniejszonej o dodatkowe 100 mg, a u dzieci i młodzieży o pc. $< 1,1 \text{ m}^2$ od dawki zmniejszonej o dodatkowe 50 mg. Dawki mniejsze od 300 mg na dobę były stosowane u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o pc. $\geq 1,1 \text{ m}^2$, jednak nie określono ich skuteczności. U dzieci i młodzieży stosowano dawki mniejsze niż $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc., jednak nie określono ich skuteczności.
---	--

^a ANC, *absolute neutrophil count* = bezwzględna liczba neutrofilii; pc. = powierzchnia ciała

Pominięcie dawki

Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na ograniczoną liczbę informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji [pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC, ang. *area under curve*)].

Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP

U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (C_{Cr}) od 30 do 50 ml/min, oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta] zalecana dawka bosutynibu to 300 mg na dobę podawane z posiłkiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($C_{Cr} < 30$ ml/min, oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta) zalecana dawka bosutynibu to 200 mg na dobę podawana z posiłkiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zwiększenie dawki do 400 mg raz na dobę podawanej z posiłkiem u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub do 300 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być rozważane, jeśli nie występują u nich ciężkie działania niepożądane lub uporczywe działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu i jeśli nie uzyskano u nich wystarczającej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej.

CML Ph+ w fazie CP, AP lub BP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją

Zalecana dawka bosutynibu dla dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (C_{Cr} obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta od 30 do 50 ml/min) wynosi 400 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (C_{Cr} obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta < 30 ml/min) wynosi 300 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Można rozważyć zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub do 400 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym i jeśli nie uzyskano u nich wystarczającej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej.

Zaburzenia serca

Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca (np. niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca lub dusznicą bolesną niestabilną) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami serca należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niedawno przebyte lub utrzymujące się istotne klinicznie zaburzenia żołądka i jelit

Pacjenci z niedawno przeżytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit (np. nasilonymi wymiotami i (lub) biegunką) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z niedawno przeżytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bosutynibu u dzieci w wieku poniżej 1 roku z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie CP albo z CML Ph+ w fazie CP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją. Dane nie są dostępne. Informacje dotyczące dzieci i młodzieży w wieku poniżej 6 lat są zbyt ograniczone, dlatego nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Bosulif należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków (patrz punkt 5.2).

Tabletki powlekane należy połykać w całości. Nie należy dzielić, kruszyć, łamać ani żuć tabletek powlekanych.

Kapsułki twarde mogą być połykane w całości. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej kapsułki twardej, każdą kapsułkę można otworzyć i jej zawartość wymieszać z musiem jabłkowym lub jogurtem. Wymieszanej zawartości kapsułki twardej z musiem jabłkowym lub jogurtem nie można traktować jako substytutu właściwego posiłku; dawkę należy przyjmować wraz z posiłkiem w celu zwiększenia tolerancji żołądkowo-jelitowej.

W przypadku wymieszania z musiem jabłkowym lub jogurtem pacjenci powinni niezwłocznie spożyć całą mieszaninę, bez przeżuwania. Nie należy przechowywać mieszaniny w celu jej późniejszego użycia. Jeżeli cała porcja nie zostanie połknięta, nie należy podawać dodatkowej dawki i zaleca się odczekanie do następnego dnia, by wznowić dawkowanie. W celu ułatwienia podawania zalecaną objętość musu jabłkowego lub jogurtu podano w Tabeli 3.

Tabela 3 — Dawka bosutynibu podczas stosowania kapsulek twardych i objętość płynnego pokarmu

Dawka	Objętość musu jabłkowego lub jogurtu
200 mg	20 ml (4 łyżeczki)
250 mg	25 ml (5 łyżeczek)
300 mg	30 ml (6 łyżeczek)
350 mg	30 ml (6 łyżeczek)
400 mg	35 ml (7 łyżeczek)
500 mg	45 ml (9 łyżeczek)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niewydolność wątroby (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Leczenie bosutynibem u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży jest związane z ryzykiem zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy [aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)].

Zwiększona aktywność aminotransferaz zwykle występowała na wczesnym etapie leczenia (u ponad 80% pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz dowolnego stopnia, do pierwszego takiego zdarzenia doszło w ciągu pierwszych 3 miesięcy). U pacjentów otrzymujących bosutynib należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia i raz w miesiącu w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz należy tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu (biorąc pod uwagę zmniejszenie dawki po przywróceniu nasilenia zdarzenia niepożądanego do stopnia 1. lub stanu początkowego) i (lub) przerwać leczenie bosutynibem. Zwiększona aktywność aminotransferaz, zwłaszcza w przypadku równoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny, może stanowić wczesną oznakę polekowego uszkodzenia wątroby; takich pacjentów należy poddać odpowiedniemu leczeniu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Biegunka i wymioty

Leczenie bosutynibem u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki i wymiotów, dlatego w przypadku pacjentów z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy stosować ten produkt leczniczy z zachowaniem ostrożności i wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych. U pacjentów, u których wystąpi biegunka i wymioty, należy zastosować standardowe leczenie, w tym podanie przeciwbiegunkowego lub przeciwwymiotnego produktu leczniczego i (lub) uzupełnienie płynów. Dodatkowo, w przypadku biegunki i wymiotów można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8). Lek przeciwwymiotny, domperidon, może powodować wydłużenie odstępu QTc i wywoływać arytmie typu „torsades de pointes”, dlatego należy unikać skojarzonego podawania z domperidonem. Należy go użyć wyłącznie w sytuacji, gdy inne produkty lecznicze są nieskuteczne. W takich sytuacjach wymagana jest indywidualna ocena korzyści i ryzyka dla każdego przypadku, a pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia wydłużenia QTc.

Mielosupresja

Leczenie bosutynibem u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży jest związane z ryzykiem mielosupresji definiowanej jako niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Należy co tydzień wykonywać pełną morfologię krwi w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresję należy (można) leczyć przez tymczasowe wstrzymanie podawania bosutynibu, zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

Leczenie bosutynibem u dorosłych pacjentów może wiązać się z zatrzymaniem płynów w organizmie, w tym wysiękiem osierdziowym, wysiękiem opłucnowym, obrzękiem płuc i (lub) obrzękami obwodowymi. Leczenie bosutynibem u dzieci i młodzieży może wiązać się z wysiękiem osierdziowym o niskim nasileniu oraz obrzękami obwodowymi.

Pacjenci powinni być monitorowani i objęci standardowym leczeniem.

Dodatkowo, w przypadku zatrzymania płynów można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Aktywność lipazy w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki, należy zachować szczególną ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy brzuszne, należy przerwać podawanie bosutynibu i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Przyjmowanie bosutynibu może być przyczyną predyspozycji pacjentów do zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych lub pierwotniakowych.

Toksyczność sercowo-naczyniowa

Produkt Bosulif może powodować działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy, w tym niewydolność serca i zdarzenia niedokrwienne serca. Zdarzenia związane z niewydolnością serca występowały częściej u pacjentów wcześniej leczonych niż u pacjentów z nowo rozpoznaną CML oraz częściej u pacjentów w podeszłym wieku lub z czynnikami ryzyka, w tym z niewydolnością serca

w wywiadzie. Zdarzenia niedokrwienne serca zgłaszano zarówno u pacjentów wcześniej leczonych, jak i u pacjentów z nowo rozpoznaną CML, i występowały one częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, w tym cukrzycą w wywiadzie, wskaźnikiem masy ciała większym niż 30, nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami naczyniowymi.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na niewydolność serca i niedokrwienie serca oraz poddać leczeniu według wskazań klinicznych. Toksyczność sercowo-naczyniową można też opanować poprzez zastosowanie przerw w leczeniu, zmniejszenie dawki i (lub) całkowite odstawienie bosutynibu.

Potencjał proarytmiczny

W automatycznym odczycie EKG stwierdzono wydłużenie QTc bez towarzyszących zaburzeń rytmu. Należy zachować ostrożność podczas podawania bosutynibu pacjentom, u których występowało wydłużenie QTc lub tym, którzy są do tego predysponowani, pacjentom z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, dusznicą bolesną niestabilną lub istotną klinicznie bradykardią, lub pacjentom przyjmującym produkty lecznicze mogące wydłużać QTc [np. przeciwarytmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużać QTc (patrz punkt 4.5)]. Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie.

Zalecane jest monitorowanie wpływu na odstęp QTc i wykonywanie wyjściowego elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia bosutynibem, oraz w przypadkach wskazanych klinicznie. Przed podaniem bosutynibu, należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu w trakcie terapii.

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie bosutynibem może spowodować istotne klinicznie pogorszenie czynności nerek u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży z CML. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszanie się w czasie szacunkowej wartości wskaźnika szybkości przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) (patrz punkt 4.8).

Istotna jest ocena czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i staranne monitorowanie jej podczas leczenia bosutynibem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie lub zagrożonych zaburzeniami czynności nerek, co obejmuje jednocześnie przyjmowanie potencjalnie nefrotoksycznych produktów leczniczych, takich jak diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

W badaniu obejmującym pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ekspozycja na bosutynib wzrastała u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących CML (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne ($n = 3$) dotyczące pacjentów z CML z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących zwiększoną dawkę 600 mg bosutynibu.

Pacjenci pochodzenia azjatyckiego

W analizach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że u Azjatów występował mniejszy klirens, co skutkowało większą ekspozycją. W związku z tym pacjentów tych należy ściśle monitorować

w kierunku działań niepożądanych, szczególnie w przypadku zwiększenia dawki.

Ciężkie reakcje skórne

Bosutynib może wywołać ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka. Bosutynib należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiła ciężka reakcja skórna.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii bosutynibem skorygować istotne klinicznie odwodnienie i wyleczyć duże stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia bosutynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia HBV. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia bosutynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość na światło

Należy unikać narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych lub promieniowania ultrafioletowego (UV) lub minimalizować je ze względu na ryzyko nadwrażliwości na światło związane z leczeniem bosutynibem. Należy poinstruować pacjentów, aby stosowali takie środki, jak odzież ochronna i filtry przeciwsłoneczne o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

Inhibitory CYP3A cytochromu P450

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu i inhibitorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A, jeśli jest to możliwe.

Jeśli w trakcie leczenia bosutynibem konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem lub zmniejszenie jego dawki.

Induktory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu i induktorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wpływ pożywienia

Należy unikać spożywania produktów zawierających grejpfruty, w tym soku grejpfrutowego oraz innych pokarmów hamujących CYP3A (patrz punkt 4.5).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na każdą tabletkę powlekana o mocy 100 mg, 400 mg lub 500 mg oraz na każdą kapsułkę twardą o mocy 50 mg lub 100 mg. Pacjentów na diecie niskosodowej należy poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na bosutynib

Inhibitory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem, mibefradylem, indynawirem, lopinawirem/rytonawirem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, boceprewirem, telaprewirem, produktami zawierającymi grejpfruty, w tym sok grejpfrutowy) lub inhibitorami CYP3A o średniej sile działania (np. flukonazolem, cyprofloksacyną, erytromycyną, diltiazemem, werapamilem, amprenawirem, atazanawirem, darunawirem/rytonawirem, fosamprenawirem, aprepitantem, kryzotynibem, imatynibem), ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu.

W przypadku równoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi inhibitorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność.

Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym enzym CYP3A, jeśli jest to możliwe.

Jeśli w trakcie leczenia bosutynibem konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem lub zmniejszenie jego dawki.

Podczas badania 24 zdrowych osobników, którym równocześnie podano na czczo 5 dobowych dawek 400 mg ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A) z jedną dawką 100 mg bosutynibu, wykazano, że ketokonazol powoduje 5,2-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu oraz 8,6-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.

Podczas badania 20 zdrowych ochotników, którym równocześnie podano po posiłku jedną dawkę 125 mg aprepitantu (inhibitor CYP3A o średniej sile działania) z jedną dawką 500 mg bosutynibu, wykazano, że aprepitant powoduje 1,5-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu oraz 2,0-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.

Induktory CYP3A

Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*) lub induktorami CYP3A o średniej sile działania (np. bozentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną), ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu.

Z powodu dużego zmniejszenia ekspozycji na bosutynib występującego podczas równoczesnego podawania bosutynibu z ryfampicyną mało prawdopodobne jest, aby zwiększenie dawki bosutynibu podawanego w skojarzeniu z induktorami CYP3A silnie działającymi lub o średniej sile działania mogło wystarczająco zrekompensować zmniejszenie ekspozycji.

W przypadku równoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi induktorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność.

Po równoczesnym podawaniu jednej dawki bosutynibu z 6 dobowymi dawkami 600 mg ryfampicyny 24 zdrowym osobnikom po posiłku, ekspozycja na bosutynib ($C_{\max}$ i AUC w osoczu) zmniejszyła się odpowiednio do 14% i 6% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko 500 mg bosutynibu.

Inhibitory pompy protonowej

W przypadku równoczesnego podawania bosutynibu z inhibitorami pompy protonowej należy zachować szczególną ostrożność. Należy rozważyć stosowanie krótko działających produktów zobojętniających zamiast inhibitorów pompy protonowej i w miarę możliwości, należy również rozdzielić w czasie podanie bosutynibu i produktów zobojętniających (np. bosutynib przyjmować rano, a środki zobojętniające — wieczorem). W warunkach *in vitro* bosutynib wykazuje zależną od pH rozpuszczalność w wodzie. Po równoczesnym podawaniu doustnie jednej dawki bosutynibu (400 mg) z wieloma dawkami lanzoprazolu (60 mg) 24 zdrowym osobnikom będącym na czczo wartości $C_{\max}$ i AUC bosutynibu zmniejszyły się odpowiednio do 54% i 74% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko bosutynibu (400 mg).

Wpływ bosutynibu na inne produkty lecznicze

Podczas badania 27 zdrowych ochotników, którym równocześnie podano po posiłku jedną dawkę 500 mg bosutynibu z jedną dawką 150 mg eteksylanu dabigatranu w postaci mezylanu (substrat glikoproteiny P [P-gp]), wykazano, że bosutynib nie powodował zwiększenia wartości $C_{\max}$ ani AUC dabigatranu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko eteksylanu dabigatranu w postaci mezylanu. Wyniki tego badania wskazują, że bosutynib nie wykazuje znaczącego klinicznie hamowania P-gp.

Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku indukcji przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 wystąpiły jakiegokolwiek interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych.

Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku hamowania przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 wystąpiły istotne klinicznie interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że bosutynib ma słabą zdolność hamowania aktywności białka oporności Raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*, układowo), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptide*) OATP1B1 i OATP1B3, nośników anionów Organicznych (OAT, ang. *organic anion transporter*) OAT1 i OAT3 oraz nośnika kationów Organicznych (OCT, ang. *organic cation transporter*) OCT2 w klinicznie istotnych stężeniach, ale może mieć zdolność hamowania BCRP w przewodzie pokarmowym i OCT1.

Przeciwartymiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużyć odstęp QT

Należy zachować ostrożność podczas stosowania bosutynibu u pacjentów, u których występowało lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym pacjentów przyjmujących przeciwartymiczne produkty lecznicze, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol, lub inne produkty lecznicze mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, domperidon, haloperydol, metadon i moksyflokscyna (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia

bosutynibem oraz przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki i unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania bosutynibu. Dodatkowo, należy poinstruować pacjentki, że wymioty i biegunka mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez uniemożliwienie całkowitego wchłonięcia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bosutynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Bosutynib nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. W przypadku stosowania bosutynibu w okresie ciąży lub zajścia pacjentki w ciążę w trakcie leczenia bosutynibem, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bosutynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badanie z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie bosutynibu [^{14}C] u samic szczurów wykazało przenikanie radioaktywności pochodzącej od bosutynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia bosutynibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że bosutynib może potencjalnie zaburzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi (patrz punkt 5.3). Mężczyznom leczonym bosutynibem zaleca się konserwację nasienia przed leczeniem ze względu na ryzyko zmniejszenia płodności w wyniku leczenia bosutynibem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bosutynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, jeśli u pacjenta przyjmującego bosutynib występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne działania niepożądane mogące mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, powinien on powstrzymać się od wykonywania tych czynności, do czasu ustąpienia działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii otrzymało 1 372 dorosłych pacjentów z białaczką. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 26,30 miesiąca (zakres: 0,03–170,49 miesiąca). Byli to zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną białaczką CML w fazie przewlekłej, jak i pacjenci z CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. ALL, *acute lymphoblastic leukaemia*) z obecnością chromosomu Ph⁺ wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję. W analizach bezpieczeństwa uwzględniono dane z zakończonego badania kontynuacyjnego.

W przypadku 1 349 (98,3%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane dowolnego stopnia toksyczności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi przez $\geq 20\%$ pacjentów były biegunka (80,4%), nudności (41,5%), ból brzucha (35,6%), małopłytkowość (34,4%), wymioty (33,7%), wysypka (32,8%), zwiększenie aktywności ALAT (28,0%), niedokrwistość (27,2%), gorączka (23,4%), zwiększenie aktywności AspAT (22,5%), zmęczenie (32,0%) i ból głowy (20,3%). W przypadku 943 (68,7%) pacjentów zostało zgłoszone co najmniej 1 działanie Niepożądane stopnia 3. lub 4. Działaniami niepożądanymi produktu Leczniczego, stopnia 3. lub 4., zgłoszonymi u $\geq 5\%$ pacjentów były małopłytkowość (19,7%), zwiększenie aktywności ALAT (14,6%), neutropenia

(10,6%), biegunka (10,6%), niedokrwistość (10,3%), zwiększenie aktywności lipazy (10,1%), zwiększenie aktywności AspAT (6,7%) oraz wysypka (5,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 — Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zapalenie nosogardzieli Zakażenie dróg oddechowych ^a
Często	Grypa ^b Zapalenie płuc ^c Zapalenie oskrzeli
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często	Zespół rozpadu guza ^{**}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Małopłytkowość ^d Niedokrwistość ^e Neutropenia ^f
Często	Leukopenia ^g
Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna Granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość na lek
Niezbyt często	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie
Często	Hipofosfatemia ^h Odwodnienie Hiperkaliemia ⁱ
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy Zawroty głowy
Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	
Często	Płyn w jamie osierdzia, niewydolność serca ^j , niedokrwienie serca ^k
Niezbyt często	Zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze ^l

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel Duszność Płyn w jamie opłucnej
Często	Nadciśnienie płucne ^m
Niezbyt często	Niewydolność oddechowa Ostry obrzęk płuc ⁿ
Częstość nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka Nudności Ból brzucha ^o Wymioty
Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka Krwawienie z przewodu pokarmowego ^p Ostre zapalenie trzustki ^q
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby ^r Objawy hepatotoksyczności ^s
Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby ^t
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka ^u
Często	Świąd Trądzik Pokrzywka Nadwrażliwość na światło ^v
Niezbyt często	Osutki polekowe Złuszcząca się wysypka Rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona ^{**} , toksyczna nekroliza naskórka ^{**}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Bóle stawów, bóle pleców
Często	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie ^w Gorączka Obrzęk ^x
Często	Ból w klatce piersiowej ^y Ból
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^z Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność lipazy ^{aa} Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Często	Zwiększona aktywność amylazy ^{bb} Zwiększona aktywność fosokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{cc} Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG ^{dd}

a Termin „zakażenie dróg oddechowych” obejmuje: zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe

zakażenie górnych dróg oddechowych.

- b Termin „grypa” obejmuje: grypę H1N1, grypę.
- c Termin „zapalenie płuc” obejmuje: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, martwicze zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc.
- d Termin „małopłytkowość” obejmuje: zmniejszenie liczby płytek krwi, małopłytkowość.
- e Termin „niedokrwistość” obejmuje: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.
- f Termin „neutropenia” obejmuje: neutropenię, zmniejszenie liczby neutrofilii.
- g Termin „leukopenia” obejmuje: leukopenię, zmniejszenie liczby krwinek białych.
- h Termin „hipofosfatemia” obejmuje: zmniejszenie stężenia fosforu we krwi, hipofosfatemię.
- i Termin „hiperkaliemia” obejmuje: zwiększenie stężenia potasu we krwi, hiperkaliemię.
- j Termin „niewydolność serca” obejmuje: niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zespół sercowo-nerkowy, zmniejszoną frakcję wyrzutową, niewydolność lewokomorową.
- k Termin „niedokrwienie serca” obejmuje: ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, miażdżycę tętnicy wieńcowej, chorobę wieńcową, niedrożność tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zwiększenie stężenia troponiny.
- l Termin „nadciśnienie tętnicze” obejmuje: podwyższone ciśnienie krwi, zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego, nadciśnienie samoistne, nadciśnienie tętnicze, przełom nadciśnieniowy.
- m Termin „nadciśnienie płucne” obejmuje: tętnicze nadciśnienie płucne, podwyższone tętnicze ciśnienie płucne, nadciśnienie płucne.
- n Termin „ostry obrzęk płuc” obejmuje: ostry obrzęk płuc, obrzęk płuc.
- o Termin „ból brzucha” obejmuje: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, bolesność uciskową brzucha, ból żołądka i jelit.
- p Termin „krwawienie z przewodu pokarmowego” obejmuje: krwawienie z odbytu, krwawienie z żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z jelit, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- q Termin „ostre zapalenie trzustki” obejmuje: zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki.
- r Termin „nieprawidłowa czynność wątroby” obejmuje: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłową czynność wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- s Termin „objawy hepatotoksyczności” obejmuje: zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zaburzenia czynności wątroby.
- t Termin „uszkodzenie wątroby” obejmuje: polekowe uszkodzenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, uszkodzenie wątroby.
- u Termin „wysypka” obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem.
- v Termin „nadwrażliwość na światło” obejmuje: nadwrażliwość na światło, polimorficzną osutkę świetlną.
- w Termin „zmęczenie” obejmuje: astenię, zmęczenie, złe samopoczucie.
- x Termin „obrzęk” obejmuje: obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęki obwodowe, obrzęk okołoooczodołowy, opuchliznę okołoooczodołową, opuchliznę obwodową, opuchliznę, opuchliznę powiek.
- y Termin „ból w klatce piersiowej” obejmuje: dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej.
- z Termin „zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej” obejmuje: nieprawidłową aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej
- aa Termin „zwiększona aktywność lipazy” obejmuje: hiperlipazemię, zwiększoną aktywność lipazy.
- bb Termin „zwiększona aktywność amylazy” obejmuje: zwiększoną aktywność amylazy, hiperamylazemię.
- cc Termin „zwiększone stężenie bilirubiny we krwi” obejmuje zwiększone stężenie bilirubiny związanej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny niezwiązanej, hiperbilirubinemię.
- dd Termin „wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG” obejmuje: wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, zespół wydłużonego QT.

** Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u dorosłych pacjentów.

Dzieci i młodzież

W wielośrodkowym, międzynarodowym, jednoramiennym, otwartym badaniu BCHILD fazy I/II

łącznie 55 dzieci i młodzieży w wieku ≥ 1 roku otrzymało co najmniej 1 dawkę bosutynibu. Mediana czasu leczenia wynosiła 13,5 miesiąca (zakres: od 0,2 do 60,9 miesiąca). U pacjentów tych występowała nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP, albo CML Ph+ w fazie CP i w fazie AP z opornością lub nietolerancją.

U 54 (98,2%) dzieci i młodzieży zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane o dowolnym stopniu toksyczności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (82%), ból brzucha (65%), wymioty (56%), nudności (51%), wysypka (36%), zmęczenie (35%), małopłytkowość (35%), ból głowy (33%), gorączka (33%), zwiększenie aktywności AlAT (29%) i zmniejszenie apetytu (24%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były: małopłytkowość (18%), zwiększenie aktywności AlAT (15%) i biegunka (13%).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Do zdarzeń związanych z zaburzeniami krwi i układu chłonnego, które zgłoszono u 55 dzieci i młodzieży biorących udział w badaniu BCHILD, zalicza się małopłytkowość u 19 (34,5%) pacjentów, niedokrwistość u 10 (18,2%) pacjentów i neutropenię u 7 (12,7%) pacjentów. U jednego pacjenta zaprzestano leczenia z powodu neutropenii 4. stopnia. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego, u 37,5% przerwano leczenie, a 16,7% wymagało zmniejszenia dawki. U żadnego z pacjentów, u których przerwano leczenie nie udało się pomyślnie wznowić leczenia bosutynibem. Mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 13 dni (zakres: od 1 do 757 dni), a mediana łącznego czasu trwania zdarzeń stopnia 3. lub 4. wyniosła 16,0 (zakres: od 4 do 47) dni.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Na podstawie danych laboratoryjnych, wśród 55 uczestników częstość przypadków zwiększenia aktywności AlAT i AspAT wyniosła odpowiednio 67,3% i 63,6% oraz u 43 (78,2%) uczestników zaobserwowano zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT. Większość przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz wystąpiła na początku leczenia; wśród uczestników, u których doszło do zwiększenia aktywności aminotransferaz dowolnego stopnia, u 83,7% pierwsze zdarzenie odnotowano w ciągu 3 miesięcy. Mediana czasu do pojawienia się działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT wyniosła odpowiednio 22,0 dni (zakres: od 9 do 847 dni) i 18,5 dnia (zakres: od 9 do 169 dni). Mediana czasu trwania zdarzeń stopnia 3. lub 4. wyniosła odpowiednio 18,0 dni (zakres: od 2 do 132 dni) i 12 dni (zakres: od 5 do 19 dni) dla zwiększenia aktywności AlAT i AspAT.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe obejmujące biegunkę, wymioty i nudności wystąpiły odpowiednio u 81,8%, 56,4% i 50,9% spośród 55 dzieci i młodzieży leczonych bosutynibem w badaniu BCHILD. U trzech (5,5%) pacjentów zaprzestano leczenia bosutynibem z powodu biegunki ($n = 3$), bólu brzucha ($n = 2$), nudności ($n = 1$) i (lub) wymiotów ($n = 1$). Wśród dzieci i młodzieży z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi u 9 (19%) zastosowano przerwy w leczeniu, a u 4 (8,3%) konieczne było zmniejszenie dawki. Wśród 9 pacjentów, u których konieczne było zastosowanie przerw w leczeniu, u 8 (88,9%) leczenie wznowiono. Spośród nich u 55,6% leczenie wznowiono pomyślnie. Mediana czasu do wystąpienia biegunki wyniosła 2 dni i mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia także 2 dni.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży u 45 (82%) z łącznej liczby 55 pacjentów występowała prawidłowa wartość wskaźnika eGFR (≥ 90 ml/min/1,73 m² oszacowana za pomocą równania Bedside Schwartz) na początku leczenia. Spośród tych 45 pacjentów u 19 (34,5%) doszło do zmniejszenia wartości eGFR do stopnia 1. ($60 < 90$ ml/min/1,73 m²), a u 1 (1,8%) pacjenta do stopnia 2. ($30 < 60$ ml/min/1,73 m²) po 13,47 miesiąca. U żadnego uczestnika wartość eGFR po rozpoczęciu badania nie wyniosła < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od wartości wyjściowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Spośród 372 (27,1%) dorosłych pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z niedokrwistością, 6 przerwało leczenie bosutynibem z powodu niedokrwistości. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 95 (25,5%) pacjentów, stopnia 2. u 135 (36,3%) pacjentów, stopnia 3. u 113 (30,4%) pacjentów, a stopnia 4. u 29 (7,8%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 29 dni (zakres: 1–3 999 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 1–3 682 dni).

Spośród 209 (15,2%) dorosłych pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z neutropenią, 19 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia neutropenii. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 19 pacjentów (9,1%), stopnia 2. u 45 (21,5%) pacjentów, stopnia 3. u 95 (45,5%) pacjentów, a stopnia 4. u 50 (23,9%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 56 dni (zakres: 1–1769 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 1–913 dni).

Spośród 472 (34,4%) dorosłych pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z małopłytkowością, 42 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia małopłytkowości. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 114 (24,2%) pacjentów, stopnia 2. u 88 (18,6%) pacjentów, stopnia 3. u 172 (36,4%) pacjentów, a stopnia 4. u 98 (20,8%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 28 dni (zakres: 1–1 688 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 1–3 921 dni).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród dorosłych pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy ALAT lub AspAT (wszystkich stopni), mediana czasu do zaobserwowania tych działań niepożądanych wyniosła 29 dni (zakres dla ALAT i AspAT: 1 do 3 995 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła odpowiednio 17 dni (zakres: 1–1 148 dni) dla aminotransferazy ALAT i 15 dni (zakres: 1–803 dni) dla aminotransferazy AspAT.

Dwa przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (zdefiniowanego jako jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times$ GGN), z wykluczeniem innych przyczyn, wystąpiły u 2/1 711 (0,1%) dorosłych pacjentów leczonych bosutynibem.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Spośród 1 103 (80,4%) pacjentów, u których wystąpiła biegunka, 14 pacjentów przerwało leczenie bosutynibem z powodu tego zdarzenia. Leczenie skojarzone biegunki zastosowano u 756 (68,5%) pacjentów. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 575 (52,1%) pacjentów, stopnia 2. u 383 (34,7%) pacjentów, stopnia 3. u 144 (13,1%) pacjentów, a 1 pacjent (0,1%) miał biegunkę stopnia 4. Wśród pacjentów z biegunką mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 2 702 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 4 247 dni).

Spośród 1 103 pacjentów z biegunką 218 (19,8%) musiało przerwać leczenie, jednak 208 (95,4%) z nich zostało ponownie poddanych leczeniu bosutynibem. Spośród pacjentów ponownie poddanych leczeniu 201 (96,6%) nie miało kolejnego zdarzenia związanego z biegunką ani nie przerwało leczenia bosutynibem z powodu kolejnego wystąpienia biegunki.

Zaburzenia serca

Wśród 1 372 pacjentów niewydolność serca wystąpiła u 50 (3,6%) pacjentów, a zdarzenia niedokrwienne serca u 57 (4,2%) pacjentów.

U siedmiu pacjentów (0,5%) wystąpił wydłużony odstęp QTcF (trwający ponad 500 ms). U jedenastu (0,8%) pacjentów wystąpiło zwiększenie QTcF > 60 ms od wartości początkowej. Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą układu krążenia, w tym wydłużonym QTc w wyjściowym badaniu EKG, nie zostali włączeni do badań klinicznych (patrz punkty 5.1 i 5.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg mediana zmniejszenia wartości eGFR (oszacowana za pomocą równania MDRD) w stosunku do wartości początkowej wyniosła 11,1 ml/min/1,73 m² po roku i 14,1 ml/min/1,73 m² po 5 latach leczenia. U pacjentów z nieleczoną wcześniej CML, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR wyniosła 9,2 ml/min/1,73 m² po roku, 12,0 ml/min/1,73 m² po 5 latach i 16,6 ml/min/1,73 m² po 10 latach leczenia. U pacjentów z leczoną wcześniej CML w fazie CP lub zaawansowaną postacią CML, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR wyniosła 7,6 ml/min/1,73 m² po roku, 12,3 ml/min/1,73 m² po 5 latach i 15,9 ml/min/1,73 m² po 10 latach leczenia. U pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej jednym TKI, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 9,2 ml/min/1,73 m² po roku i 14,5 ml/min/1,73 m² po 4 latach leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania bosutynibu w badaniach klinicznych ograniczyły się do odosobnionych sytuacji. Pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę bosutynibu, należy obserwować i zastosować u nich odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EA04.

Mechanizm działania

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck. Bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*) oraz c-Kit.

W badaniach *in vitro* bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych CML, linii komórkowych ALL z obecnością chromosomu Ph+ oraz pobranych od pacjentów pierwotnych

prymitywnych komórek CML. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu BCR-Abl opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów CML rozwijających się u nagich myszy i hamowało wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci BCR-Abl opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, niektórych kinaz należących do rodziny ErbB, niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz 2 kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ podania 500 mg bosutynibu na skorygowany QTc oceniono w randomizowanym, jednodawkowym, krzyżowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (względem bosutynibu), z grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmującym fazę otwartą z grupą kontrolną otrzymującą moksyflokscynę prowadzonym u zdrowych osób.

Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że bosutynib nie powoduje wydłużenia QTc u zdrowych osób podczas stosowania dawki 500 mg na dobę podawanej podczas posiłku oraz w warunkach prowadzących do powstania ponadterapeutycznego stężenia bosutynibu w osoczu. Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej doustnej dawki 500 mg bosutynibu (dawka terapeutyczna) oraz dawki 500 mg bosutynibu w skojarzeniu z 400 mg ketokonazolu (w celu uzyskania ponadterapeutycznych stężeń bosutynibu), górna granica 1-stronnego 95% przedziału ufności (CI) dla średniej zmiany QTc wynosiła mniej niż 10 ms we wszystkich punktach czasowych po podaniu dawki i nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na wydłużenie QTc.

W badaniu z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby zaobserwowano rosnącą częstość wydłużenia odstępu QTc > 450 ms wraz z zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu klinicznym fazy I/II z udziałem pacjentów z uprzednio leczonymi białaczkami z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+), którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, zaobserwowano wydłużenie odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania u 9 (1,6%) z 570 pacjentów. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg u żadnego z pacjentów w grupie leczonej bosutynibem (N=268) nie wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym. W badaniu klinicznym fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Ph+ leczonych bosutynibem w dawce 500 mg, wydłużenie odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu z punktem początkowym badania zaobserwowano u 2 (0,8%) z 248 pacjentów otrzymujących bosutynib. W badaniu klinicznym fazy IV z udziałem pacjentów z CML Ph+, leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg (N=163), nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTcF > 60 ms względem wartości wyjściowej u żadnego z pacjentów. Nie można wykluczyć proarytmicznego działania bosutynibu.

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne z udziałem wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z CML w fazie CP

Badanie bosutynibu w dawce 400 mg

Przeprowadzono 2-ramienne, otwarte wieloośrodkowe badanie III fazy w celu wykazania większej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w monoterapii w dawce 400 mg raz na dobę niż imatynibu w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej. W badaniu zrandomizowano 536 pacjentów (268 w każdej z badanych grup) z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) lub bez niego (Ph-) [populacja ITT (ang. *intent-to-treat*)], w tym 487 pacjentów z CML Ph+ z transkryptem b2a2 i (lub) b3a2 oraz liczbą kopii genu BCR-ABL na początku badania > 0 [zmodyfikowana populacja ITT (mITT, ang. *modified intent-to-treat*)].

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów wykazujących większą odpowiedź molekularną (MMR, ang. *major molecular response*) po 12 miesiącach (48 tygodniach) leczenia w grupie leczonej bosutynibem w porównaniu z grupą lezoną imatynibem dla populacji mITT. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$ w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3 000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

Do głównych drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, ang. *complete cytogenetic response*) do 12. miesiąca, czas trwania CCyR, czas trwania MMR, czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (EFS ang. *event-free survival*) oraz całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*). CCyR do 12. miesiąca zdefiniowano jako brak metafaz Ph+ w analizie wzoru prążkowego chromosomów ≥ 20 metafaz w materiale pobranym w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego lub MMR, jeśli nie można było przeprowadzić odpowiedniej oceny cytogenetycznej. Wartości p dla punktów końcowych innych niż MMR po 12 miesiącach oraz CCyR w 12. miesiącu nie poddano korekcie na porównania wielokrotne.

Charakterystyka wyjściowa populacji mITT była porównywalna między 2 grupami leczenia pod względem wieku (mediana wieku wynosiła 52 lata dla grupy otrzymującej bosutynib i 53 lata dla grupy otrzymującej imatynib przy czym odpowiednio 19,5% i 17,4% stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub starsi), płci (kobiety stanowiły odpowiednio 42,3% i 44,0%), rasy (udział rasy kaukaskiej stanowił odpowiednio 78,0% i 77,6%, azjatyckiej odpowiednio 12,2% i 12,4%, czarnej lub afroamerykańskiej odpowiednio 4,1% i 4,1%, a udział innych ras odpowiednio 5,7% i 5,4% i 1 osoba o nieznanym rasie w grupie otrzymującej imatynib) oraz wskaźnika Sokala (pacjenci zaliczający się do grupy niskiego ryzyka stanowili odpowiednio 35,0% i 39,4%, pośredniego ryzyka 43,5% i 38,2%, a wysokiego ryzyka 21,5% i 22,4%).

Po zakończeniu 60-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mITT 60,2% pacjentów leczonych bosutynibem (N = 246) i 59,8% pacjentów leczonych imatynibem (N = 239) nadal otrzymywało leczenie pierwszego rzutu.

Po zakończeniu 60-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mITT przerwanie leczenia z powodu progresji CML do fazy AP lub BP nastąpiło u 0,8% pacjentów leczonych bosutynibem i u 1,7% leczonych imatynibem. U sześciu (2,4%) pacjentów otrzymujących bosutynib i siedmiu (2,9%) otrzymujących imatynib wystąpiła progresja CML do fazy AP lub BP. U 5,3% pacjentów z grupy leczonej bosutynibem i 15,5% z grupy leczonej imatynibem leczenie przerwano z powodu uzyskania suboptymalnej odpowiedzi lub niepowodzenia leczenia według oceny badacza. Dwunastu (4,9%) pacjentów leczonych bosutynibem i czternastu (5,8%) leczonych imatynibem zmarło w trakcie trwania badania. W populacji ITT nie stwierdzono żadnych dodatkowych transformacji. W grupie leczonej bosutynibem wystąpiły 2 dodatkowe zgony w populacji ITT.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pod względem MMR i CCyR zestawiono w Tabeli 5.

Tabela 5 — Podsumowanie częstości występowania MMR w 12. i 18. miesiącu leczenia oraz CCyR do 12. miesiąca w badanych grupach w populacji mITT

Odpowiedź	Bosutynib (N = 246)	Imatynib (N = 241)	Iloraz szans (95% CI) ^a
Większa odpowiedź molekularna MMR w 12. miesiącu, n (%) (95% CI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Wartość <i>p</i> w teście jednostronnym	0,0100 ^b		
MMR w 18. miesiącu, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Wartość <i>p</i> w teście jednostronnym	0,0208 ^c		
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna CCyR do 12. miesiąca, n (%) (95% CI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Wartość <i>p</i> w teście jednostronnym	0,0037 ^b		

Uwaga: MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$ w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3 000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną zdefiniowano jako brak metafaz Ph+ w analizie wzoru prążkowego chromosomów ≥ 20 metafaz w materiale pobranym w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego lub MMR, jeśli nie można było przeprowadzić odpowiedniej oceny cytogenetycznej.

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL (ang. *breakpoint cluster region-Abelson*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CMH = test Cochrań-Mantela-Haenszela; CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna; mITT = zmodyfikowana populacja ITT; MMR = większa odpowiedź molekularna; N/n = liczba pacjentów; Ph+ = obecność chromosomu Philadelphia.

^a Skorygowano pod względem regionu geograficznego i wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

^b Statystycznie istotne porównanie z uwzględnieniem wcześniej określonego poziomu istotności; na podstawie testu CMH ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i wartość wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

^c Na podstawie testu CMH ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i wartość wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

W 12. miesiącu odsetek MR⁴ [zdefiniowany jako udział kopii BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 4 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 9800 transkryptach ABL) był większy w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem w populacji mITT [odpowiednio 20,7% (95% CI: 15,7%; 25,8%) i 12,0% (95% CI: 7,9%; 16,1%); iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) wyniósł 1,88 (95% CI: 1,15; 3,08), wartość *p* w teście jednostronnym = 0,0052].

W 3., 6. i 9. miesiącu leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskano MMR, był większy w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem (Tabela 6).

Tabela 6 — Porównanie odsetka MMR w 3., 6. i 9. miesiącu w badanych grupach leczenia w populacji mITT

Punkt czasowy	Liczba (%) pacjentów, u których uzyskano MMR		Iloraz szans (95% CI) ^a
	Bosutynib (N = 246)	Imatynib (N = 241)	
3. miesiąc (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Wartość <i>p</i> w teście jednostronnym ^b	0,0578		
6. miesiąc (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Wartość <i>p</i> w teście jednostronnym ^b	< 0,0001		
9. miesiąc (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Wartość <i>p</i> w teście jednostronnym ^b	0,0015		

Uwaga: Wartości odsetkowe obliczono na podstawie liczby pacjentów w każdej z badanych grup. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$ w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3 000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; CMH = test Cochрана-Mantela-Haenszela; mITT = zmodyfikowana populacja ITT; MMR = większa odpowiedź molekularna; N = liczba pacjentów.

^a Skorygowano pod względem regionu geograficznego i wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

^b Na podstawie testu CMH ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i wartość wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

Do 60. miesiąca odsetek pacjentów w populacji mITT, u których uzyskano MMR, MR⁴ i MR^{4,5}, był większy w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem (Tabela 7). Odsetki MMR uzyskanych do 60. miesiąca w podgrupach ryzyka wyodrębnionych na podstawie wskaźnika Sokala podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 7 — Podsumowanie odpowiedzi molekularnej uzyskanej do 60. miesiąca w populacji mITT

Odpowiedź	Bosutynib (N = 246)	Imatynib (N = 241)	Iloraz szans (95% CI) ^a
Odpowiedź molekularna uzyskana do 60. miesiąca, 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)

Uwaga: Odpowiedzi MMR/MR⁴/MR^{4,5} zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1/0,01/0,0032\%$ w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o $\geq 3/4/4,5$ rzędu wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3 000/9 800/30 990 transkryptach ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; mITT = zmodyfikowana populacja ITT; MMR = większa odpowiedź molekularna; MR = odpowiedź molekularna; N/n = liczba pacjentów.

^a Skorygowano pod względem regionu geograficznego i wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

Tabela 8 — Podsumowanie MMR uzyskanej do 60. miesiąca w grupach ryzyka wg. wskaźnika Sokala w populacji mITT

Odpowiedź	Bosutynib	Imatynib	Iloraz szans (95% CI)
MMR w grupie niskiego ryzyka wg wskaźnika Sokala, 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)
MMR w grupie pośredniego ryzyka wg wskaźnika Sokala, 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)
MMR w grupie wysokiego ryzyka wg wskaźnika Sokala, 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)

Uwaga: Wartości procentowe obliczono na podstawie liczby pacjentów w każdej z badanych grup. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$ w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3 000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

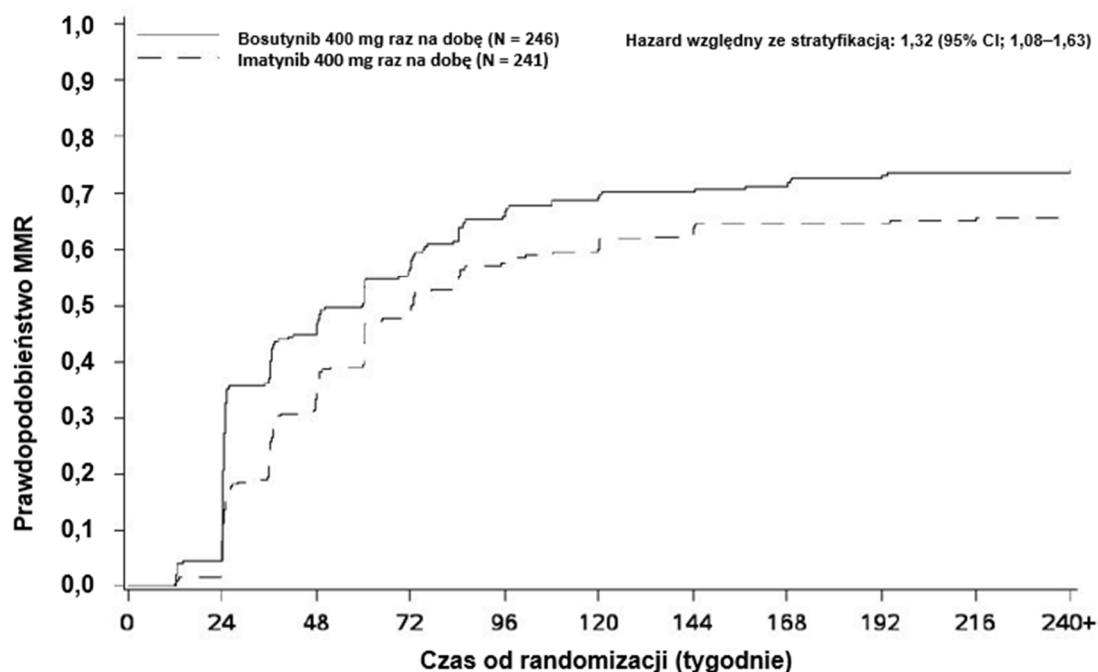
Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; mITT = zmodyfikowana populacja ITT; MMR = większa odpowiedź molekularna; N/n = liczba pacjentów.

Skumulowana częstość występowania CCyR skorygowana o konkurujące ryzyko przerwania leczenia w przypadku nieuzyskania CCyR była większa w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem w populacji mITT [odpowiednio 83,3% (95% CI: 78,1%, 87,4%) i 76,8% (95% CI: 70,9%, 81,6%) w 60. miesiącu; współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) obliczony na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych ryzyk subdystrybucyjnych: 1,35 (95% CI: 1,11; 1,64)]. Mediana czasu do wystąpienia CCyR (wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) w grupie leczonych bosutynibem wyniosła 24,0 tygodnie (zakres: od 11,4 do 120,7), a w grupie leczonych imatynibem 24,3 tygodnia (zakres: od 11,4 do 96,6).

Mediana czasu do wystąpienia MMR, MR⁴ i MR^{4.5} (dotyczy wyłącznie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) w grupie leczonej bosutynibem wyniosła odpowiednio 36,1 tygodnia (zakres: od 11,9 do 241,9), 83,7 tygodnia (zakres: od 12,4 do 244,3) oraz 108,0 tygodni (zakres: od 24,1 do 242,1), natomiast w grupie leczonej imatynibem w populacji mITT wartości te wyniosły odpowiednio 47,7 tygodnia (zakres: od 12,1 do 216,1), 84,4 tygodnia (zakres: od 23,6 do 241,9) oraz 120,4 tygodnia (zakres: od 24,6 do 240,7).

Skumulowana częstość występowania MMR, MR⁴ i MR^{4.5} skorygowana o konkurujące ryzyko przerwania leczenia bez zdarzenia była większa w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem, jak przedstawiono to na rycinach od 1 do 3.

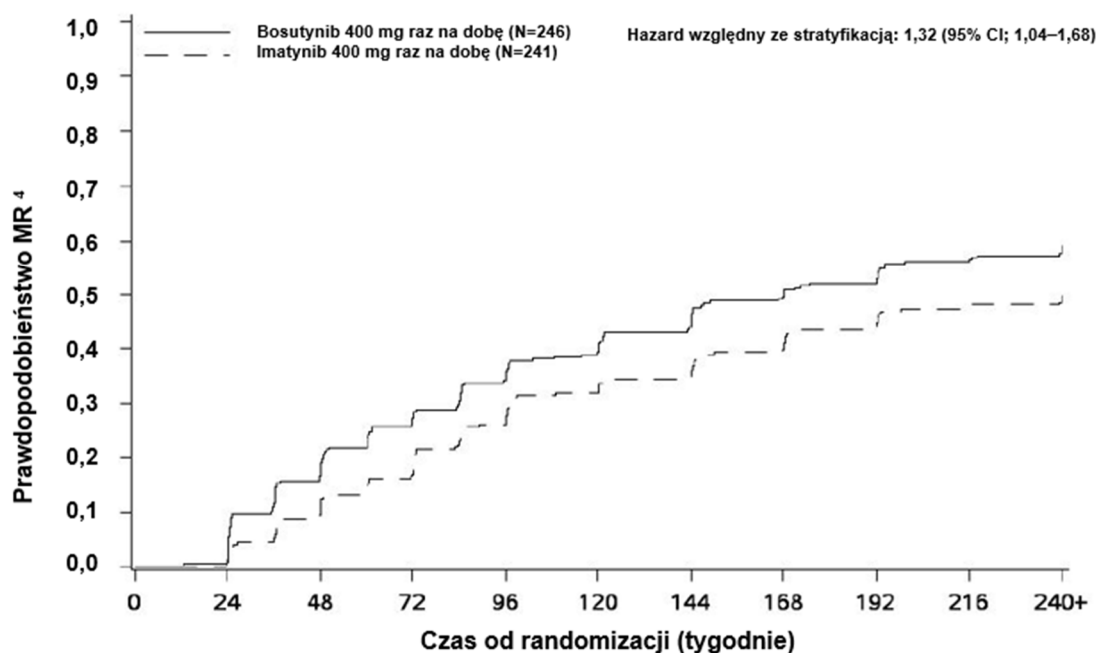
Rycina 1 — Skumulowana częstość występowania MMR (populacja mITT)



Liczba zagrożonych pacjentów (zdarzenia skumulowane):

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

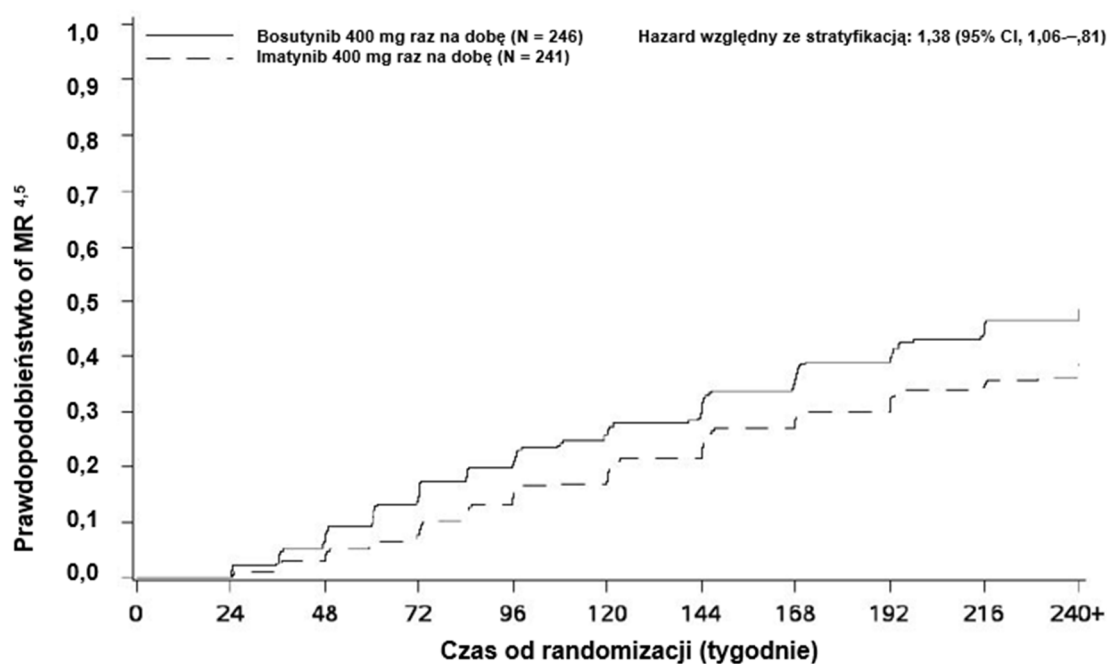
Rycina 2 — Skumulowana częstość występowania MR⁴ (populacja mITT)



Liczba zagrożonych pacjentów (zdarzenia skumulowane):

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)

Rycina 3 — Skumulowana częstość występowania MR^{4,5} (populacja mITT)



Liczba zagrożonych pacjentów (zdarzenia skumulowane):

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

W populacji mITT, wśród pacjentów, u których uzyskano CCyR, oszacowane metodą Kaplana-Meiera wartości dotyczące utrzymania odpowiedzi w 4. roku wyniosły odpowiednio 97,4% (95% CI: 93,9%; 98,9%) i 93,7% (95% CI: 88,9%; 96,5%) w grupie leczonej bosutynibem i w grupie leczonej imatynibem [HR 0,39 (95% CI: 0,14; 1,13)]. Wśród pacjentów, u których uzyskano MMR, oszacowane metodą Kaplana-Meiera wartości dotyczące utrzymania odpowiedzi w 4. roku wyniosły odpowiednio 92,2% (95% CI: 86,8%; 95,4%) i 92,0% (95% CI: 85,9%; 95,5%) w grupie leczonej bosutynibem i w grupie leczonej imatynibem [HR 1,09 (95% CI: 0,49; 2,44)].

Do 60. miesiąca 43,9% (95% CI: 37,7%; 50,1%) pacjentów leczonych bosutynibem i 38,6% (95% CI: 32,4%; 44,7%) pacjentów leczonych imatynibem [OR 1,24 (95% CI: 0,87; 1,78)] w populacji mITT uzyskało MR⁴ zdefiniowaną za pomocą następujących kryteriów: leczenie przez co najmniej 3 lata i uzyskanie co najmniej MR⁴ we wszystkich ocenach w okresie jednego roku.

Skumulowana częstość występowania zdarzeń podczas leczenia, uwzględnionych w ocenie EFS w 60. miesiącu w populacji mITT, wyniosła 6,9% (95% CI: 4,2%; 10,5%) w grupie leczonej bosutynibem i 10,4% (95% CI: 6,9%; 14,6%) w grupie leczonej imatynibem (HR 0,64; 95% CI: 0,35; 1,17).

Oszacowane metodą Kaplana-Meiera wartości całkowitego czasu przeżycia (OS) w 60. miesiącu u pacjentów w populacji mITT leczonych bosutynibem i imatynibem wyniosły odpowiednio 94,9% (95% CI: 91,1%; 97,0%) i 94,0% (95% CI: 90,1%; 96,4%) (HR 0,80; 95% CI: 0,37; 1,73).

Biorąc pod uwagę podlegających ocenie pacjentów w populacji ITT, w analizie retrospektywnej w grupie leczonej bosutynibem uzyskano wczesną odpowiedź molekularną (transkrypty BCR-ABL $\leq 10\%$ w 3. miesiącu) u większej liczby pacjentów, a mianowicie u 200/248 (80,6%), niż w grupie leczonej imatynibem, gdzie było ich 153/253 (60,5%); OR 2,72 (95% CI: 1,82; 4,08). Wyniki dotyczące MMR i EFS w 60. miesiącu uzyskane u pacjentów w grupie leczonej bosutynibem, u których wystąpiła lub nie wystąpiła wczesna odpowiedź molekularna, podsumowano w Tabeli 9.

Tabela 9 — Wyniki uzyskane w 60. miesiącu w grupie leczonej bosutynibem u pacjentów z BCR-ABL w ilości $\leq 10\%$, w porównaniu z pacjentami z BCR-ABL w ilości $> 10\%$ w 3. miesiącu w populacji ITT

Bosutynib (N = 248)	Pacjenci z BCR-ABL $\leq 10\%$ w 3. miesiącu (N = 200)	Pacjenci z BCR-ABL $> 10\%$ w 3. miesiącu (N = 48)	Współczynnik ryzyka (95% CI)^a
Skumulowana częstość występowania MMR, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Skumulowana częstość zdarzeń uwzględnionych w ocenie EFS, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; ITT = populacja ITT (ang. *intent-to-treat*); MMR = większa odpowiedź molekularna; EFS = przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych (ang. *event-free survival*); N = liczba pacjentów z ≥ 3000 transkryptów ABL w 3. miesiącu.

^a Skorygowano pod względem regionu geograficznego i wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

Nowo wykrywalne mutacje w 60. miesiącu wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów w grupie leczonej bosutynibem [u 6 (2,4%), wobec 12 (5,0%) w grupie leczonej imatynibem] w populacji mITT.

Badanie kliniczne I/II fazy z udziałem pacjentów chorych na białaczkę CML w fazie CP, AP lub BP wykazujących oporność na imatynib lub nietolerancję tego leku

Przeprowadzono jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w dawce 500 mg raz na dobę u pacjentów z CML wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego produktu z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego poddawanych wcześniej leczeniu 1 TKI (imatynibem) lub więcej niż 1 TKI (imatynibem, a następnie dasatynibem i (lub) nilotynibem).

W badaniu brało udział 570 pacjentów, którym podawano bosutynib, w tym pacjenci z CML w fazie CP poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko 1 TKI (imatynibu), pacjenci z CML w fazie CP poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (dasatynibem i (lub) nilotynibem), pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej 1 TKI (imatynibem), oraz pacjenci z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) poddawani wcześniej leczeniu co najmniej 1 TKI (imatynibem).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu była częstość występowania większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, ang. *major cytogenetic response*) w tygodniu 24. u pacjentów z oporną na imatynib CML w fazie przewlekłej, uprzednio leczonych tylko 1 TKI (imatynibem). Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: skumulowane częstości występowania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, czas do wystąpienia i czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, odpowiedź w zależności od występowania mutacji wyjściowych, transformacja do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie dla wszystkich kohort.

Zarówno pacjenci, którzy w dalszym ciągu otrzymywali bosutynib pod koniec badania I/II fazy i odnosili korzyści z leczenia bosutynibem według oceny badacza, jak również pacjenci, którzy już przegrali leczenie bosutynibem w ramach badania I/II fazy i byli poddani długoterminowej obserwacji w celu oceny czasu przeżycia lub ukończyli badanie I/II fazy, kwalifikowali się do włączenia do badania kontynuacyjnego. Każdy pacjent kontynuował swój udział w badaniu kontynuacyjnym, niezależnie od tego, czy pozostawał w grupie leczonej bosutynibem, czy też podlegał długoterminowej obserwacji w celu oceny czasu przeżycia, do momentu zakończenia przez ostatniego pacjenta 10-letniego okresu obserwacji, liczonego od daty przyjęcia przez tego pacjenta pierwszej dawki bosutynibu podanej w badaniu I/II fazy.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu kontynuacyjnym obejmowały czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, transformację do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, czas przeżycia wolny od progresji choroby i OS.

Analizy skuteczności obejmowały dane z tego zakończonego badania kontynuacyjnego.

Pacjenci z CML w fazie CP

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Ph⁺ leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (minimalny czas obserwacji 120 miesięcy, mediana czasu leczenia 9 miesięcy (zakres: od 0,23 do 164,28 miesiąca) i w trakcie leczenia po 60 i 120 miesiącach odpowiednio u 20,2% oraz 7,6% pacjentów), oraz wyniki u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Ph⁺ leczonych wcześniej wyłącznie imatynibem (minimalny czas obserwacji 120 miesięcy, mediana czasu leczenia 26 miesięcy (zakres: od 0,16 do 170,49 miesiąca) i w trakcie leczenia po 60 i 120 miesiącach odpowiednio u 40,5% i 19,4% pacjentów) przedstawiono w Tabeli 9.

Pacjenci z CML w fazie AP i fazie BP

Wyniki dotyczące skuteczności dla CML z obecnością chromosomu Ph⁺ w fazie akceleracji [minimalny czas obserwacji 120 miesięcy, mediana czasu leczenia 10 miesięcy (zakres: od 0,10 do 156,15 miesiąca) i w trakcie leczenia po 60 i 120 miesiącach odpowiednio u 12,7% i 7,6% pacjentów] i w fazie przełomu blastycznego [minimalny czas obserwacji 120 miesięcy, mediana czasu leczenia 2,8 miesiąca (zakres: od 0,03 do 71,38 miesiąca) i w trakcie leczenia po 60 i 120 miesiącach odpowiednio u 3,1% i 0% pacjentów] przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10 — Wyniki dotyczące skuteczności u leczonych wcześniej pacjentów z CML w fazie przewlekłej i zaawansowanej*

	CML Ph⁺ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem wyłącznie imatynibem	CML Ph⁺ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem imatynibem oraz dasatynibem lub nilotinibem	Faza akceleracji z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem	Faza przełomu blastycznego z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem
Skumulowana odpowiedź cytogenetyczna^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (CI 95%)	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, % (CI 95%)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Skumulowana odpowiedź molekularna^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)
Czas do wystąpienia MCyR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź^b, mediana (zakres), tygodnie	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Czas trwania MCyR^b	N = 157	N = 47	N = 29	N = 20
K-M w roku 5., % (CI 95%)	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 w roku 10., % (CI 95%)	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	Ne
Mediana, tygodnie (CI 95%)	No	No	84,0 (24,0; Ne)	29,1 (11,9; 38,3)
Czas do wystąpienia CCyR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź^b, mediana (zakres), tygodnie	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
Czas trwania CCyR^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M w roku 5., % (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 w roku 10., % (95% CI)	63,4 (54,0; 72,8)	40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5)	No
Mediana, tygodnie (95% CI)	No	252,0 (24,0; No)	72,0 (36,1; No)	20,0 (9,1; 29,6)

	CML Ph+ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem wyłącznie imatynibem	CML Ph+ w fazie CP z wcześniejszym leczeniem imatynibem oraz dasatynibem lub nilotynibem	Faza akceleracji z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem	Faza przełomu blastycznego z wcześniejszym leczeniem co najmniej imatynibem
Czas do wystąpienia MMR tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź ^b , mediana (zakres), tygodnie	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Czas trwania MMR ^b K-M w roku 5., % (95% CI) K-M w roku 10., % (95% CI) Mediana, tygodnie (95% CI)	N=83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) No	N=19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) No	N=9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) No	N=5 60,0 (17,1; 100,0) Ne No
Czas do wystąpienia MR ⁴ tylko w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź ^b , mediana (zakres), tygodnie	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Czas trwania MR ^{4b,c} K-M w roku 5., % (95% CI) K-M w roku 10., % (95% CI) Mediana, tygodnie (95% CI)	N=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) No	Nd	Nd	Nd
Transformacja do fazy AP/ BP ^c Transformacja w czasie leczenia, n	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	Nd
Czas przeżycia wolny od progresji ^c CumInc w roku 5., % (CI 95%) ^d CumInc w roku 10., % (CI 95%) ^d	N = 284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5)	N = 119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2)	N = 79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,5)	N = 64 67,2 (56,6; 79,7) Ne
Całkowity czas przeżycia ^c K-M w roku 5., % (CI 95%) K-M w roku 10., % (CI 95%) Mediana, miesiące (CI 95%)	N = 284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) No	N = 119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) No	N = 79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) No	N = 64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Data zebrania danych: badanie fazy I/II — 2 października 2015 r.; badanie kontynuacyjne — 2 września 2020 r.
Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: MCyR obejmowała całkowitą [0% metafaz Ph+ w szpiku kostnym lub < 1% dodatnich komórek w badaniu za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH)], oraz częściową (1%–35%) odpowiedź cytogenetyczną. Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie w każdej próbce materiału ze szpiku kostnego. Analiza FISH (≥ 200 komórek) mogła być stosowana do ocen cytogenetycznych po punkcie początkowym badania, jeśli nie było dostępnych ≥ 20 komórek w metafazie. W badaniu kontynuacyjnym CCyR określano na podstawie MMR, jeśli w danym dniu nie była dostępna ważna ocena cytogenetyczna.

Kryteria odpowiedzi molekularnej: w badaniu I/II fazy odpowiedzi MMR/MR⁴ zdefiniowano jako liczbę kopii transkryptów BCR-ABL $\leq 0,1/0,01\%$ według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne (nie w skali międzynarodowej). W badaniu kontynuacyjnym u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, odpowiedzi MMR/MR⁴ oznaczono w formularzu opisu przypadku, zgodnie z oceną lokalnego laboratorium.

Skróty: AP = faza akceleracji, BP = faza przełomu blastycznego, Ph+ = obecność chromosomu Philadelphia, CP = faza przewlekła, CML = przewlekła białaczka szpikowa, K-M = metoda Kaplana-Meiera, N/n = liczba pacjentów, Nd = nie dotyczy, No = nie osiągnięto w minimalnym okresie kontrolnym, Ne = nieestymowalne, CI = przedział ufności, MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna, CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna, CumInc = skumulowana częstość występowania; MMR = większa odpowiedź molekularna; BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL (ang. *breakpoint cluster region-Abelson*).

a. Dotyczy pacjentów (N) z prawidłowym badaniem cytogenetycznym w punkcie początkowym, oraz pacjentów spoza Chin, RPA, Indii i Rosji z prawidłowym badaniem molekularnym w punkcie początkowym, ponieważ w tych krajach próbki nie mogą być eksportowane do oceny molekularnej. Analizy te dopuszczają określenie pacjentów wykazujących odpowiedź na początku badania, u których utrzymano odpowiedź po punkcie początkowym, jako osoby wykazujące odpowiedź. Minimalny czas kontroli (od podania pierwszej dawki ostatniemu pacjentowi do daty zebrania danych) wyniósł 120 miesięcy.

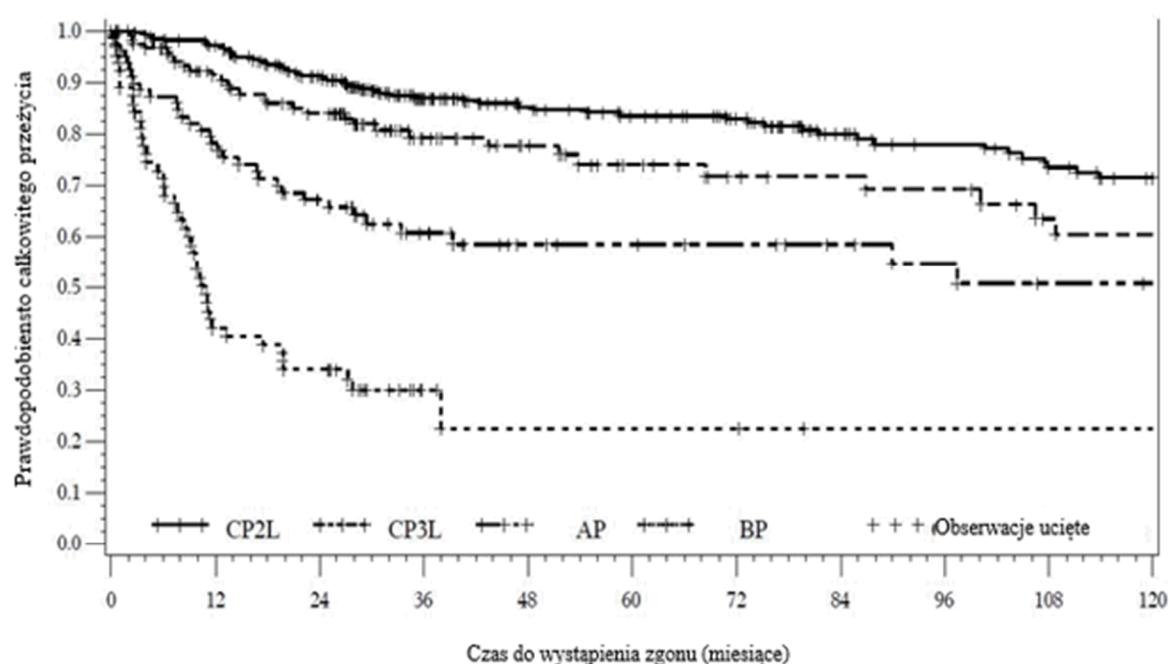
b. Dotyczy pacjentów (N), u których uzyskano lub utrzymano odpowiedź.

c. Dotyczy pacjentów (N), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu.

- d. Analiza skumulowanej częstości występowania, skorygowanej o konkurencyjne ryzyko przerwania leczenia bez wystąpienia zdarzenia.
- e. Nie analizowano w przypadku grup o ograniczonej liczebności.

Czas całkowitego przeżycia w kohortach pacjentów z chorobą w fazie CP, AP i BP przedstawiono graficznie na rycinie 4.

Rycina 4 — Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające szacowany czas całkowitego przeżycia (OS) w fazie CP2L, CP3L, AP i BP



Pacjenci z grupy ryzyka / skumulowane zdarzenia (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 podstawie ograniczonych danych klinicznych pochodzących z badania fazy I/II zaobserwowano pewne oznaki aktywności klinicznej u pacjentów z mutacjami BCR-ABL (patrz Tabela 11).

Tabela 11 — Odpowiedź według statusu mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym u populacji kwalifikującej się do oceny z CML w fazie przewlekłej: po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu i dasatynibu, i (lub) nilotynibu (trzecia linia)

Status mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym	Częstość w punkcie wyjściowym n (%) ^a	Uzyskanie lub utrzymanie MCyR Resp/Eval ^b (%) N = 112
Mutacja wykryta	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Brak mutacji	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Co najmniej 1 mutacja	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutacje powodujące oporność na dasatynib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)

Status mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym	Częstość w punkcie wyjściowym n (%) ^a	Uzyskanie lub utrzymanie MCyR Resp/Eval ^b (%) N = 112
Mutacje powodujące oporność na nilotynib ^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)

Data zebrania danych: badanie I/II fazy — 2 października 2015 r.; badanie kontynuacyjne — 2 września 2020 r.
Uwaga: Mutacje w punkcie wyjściowym zostały zidentyfikowane przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu przez pacjenta.

Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CP = faza przewlekła; CML = przewlekła białaczka szpikowa
MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna; N/n = liczba pacjentów; Resp = pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. *responders*); Eval = pacjenci kwalifikujący się do oceny (ang. *evaluable*).

^a Odsetek w oparciu o liczbę pacjentów z wykrytymi mutacjami w punkcie wyjściowym.

^b Pacjenci kwalifikujący się do oceny, w tym pacjenci, u których wykryto chorobę w punkcie wyjściowym.

^c 2 pacjentów miało więcej niż 1 mutację w tej kategorii.

Jeden pacjent z mutacją E255V wcześniej leczony nilotynibem osiągnął CHR jako najlepszą odpowiedź.

Badania *in vitro* wykazały, że bosutynib ma ograniczoną aktywność przeciw mutacjom T315I lub V299L. Z tego powodu u pacjentów z tymi mutacjami nie oczekuje się aktywności klinicznej.

Badanie kliniczne IV fazy z udziałem pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej 1 TKI
Przeprowadzono otwarte, nierandomizowane, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne IV fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w dawce 500 mg raz na dobę u pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na leczenie TKI lub jego nietolerancję, z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie CP, AP lub BP, wcześniej leczonych co najmniej jednym TKI.

W badaniu tym wzięło udział 163 pacjentów leczonych bosutynibem, w tym 46 pacjentów z CML Ph+ w fazie CP, leczonych wcześniej jednym TKI (imatynibem albo dazatynibem albo nilotynibem), 61 pacjentów z CML Ph+ w fazie CP, leczonych wcześniej dwoma TKI (imatynibem i (lub) dazatynibem i (lub) nilotynibem), 49 pacjentów z CML Ph+ w fazie CP, leczonych wcześniej trzema TKI (imatynibem, dazatynibem i nilotynibem), 4 pacjentów z CML Ph+ w fazie AP, leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI (2 pacjentów leczonych wcześniej dwoma TKI i 2 pacjentów leczonych wcześniej trzema TKI), oraz 3 pacjentów z CML Ph-, leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było wystąpienie skumulowanej potwierdzonej odpowiedzi MCyR po 1 roku (tydzień 52.) u pacjentów z CML Ph+ w fazie CP, wcześniej leczonych jednym lub dwoma TKI, oraz u pacjentów z CML Ph+ w fazie CP, wcześniej leczonych trzema TKI. W przypadku pacjentów z CML Ph+ w fazie AP i BP, którzy wcześniej otrzymali jakąkolwiek terapię TKI, pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było wystąpienie potwierdzonej skumulowanej ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR) po 1 roku (tydzień 52.). Inne punkty końcowe oceny skuteczności u pacjentów z CML Ph+ w fazie CP obejmowały wystąpienie skumulowanej odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, odpowiedź w oparciu o występowanie mutacji w punkcie wyjściowym, transformację do fazy AP/BP, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS). Dodatkowe punkty końcowe w kohorcie pacjentów z Ph+ w fazie AP/BP obejmowały skumulowane częstości występowania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, PFS i OS.

Pacjenci z CML w fazie CP

Pierwszorzędowny punkt końcowy — skumulowana częstość występowania potwierdzonej MCyR (95% CI) do 1 roku (52 tygodnie) — wyniosła 76,5% (66,9; 84,5) u pacjentów leczonych wcześniej jednym lub dwoma TKI oraz 62,2% (46,5; 76,2) u pacjentów leczonych wcześniej trzema TKI.

Dodatkowe wyniki oceny skuteczności w momencie zakończenia badania, po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 3 lata, u pacjentów z CML Ph+ w fazie CP, leczonych wcześniej jednym TKI [mediana czasu trwania leczenia 47,5 miesiąca (zakres: od 0,9 do 50,1 miesiąca) i 60,9% pacjentów w trakcie leczenia], dwoma TKI [mediana czasu trwania leczenia 41,9 miesiąca (zakres: od 0,4 do 48,9 miesiąca) i 45,9% pacjentów w trakcie leczenia] lub trzema TKI [mediana czasu trwania leczenia 20,0 miesięcy (zakres: od 0,2 do 48,9 miesiąca) i 38,8% pacjentów w trakcie leczenia] przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12 — Wyniki oceny skuteczności u wcześniej leczonych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej

	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 1 TKI	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 2 TKI	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 3 TKI	Łączna kohorta pacjentów z CML Ph+ w fazie CP
Skumulowana potwierdzona MCyR^a do 1 roku, % (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)
Skumulowana odpowiedź cytogenetyczna^{a,b} MCyR, % (95% CI)	N=43 88,4 (74,9; 96,1)	N=55 85,5 (73,3; 93,5)	N=45 77,8 (62,9; 88,8)	N=143 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)
Skumulowana odpowiedź molekularna^{a,b} MMR, % (95% CI)	N=46 82,6 (68,6; 92,2)	N=55 76,4 (63,0; 86,8)	N=48 56,3 (41,2; 70,5)	N=149 71,8 (63,9; 78,9)
MR⁴, % (95% CI)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
MR^{4,5}, % (95% CI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Czas do wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej wyłącznie w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź^b, mediana (zakres), miesiące				
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)
Czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej^b MCyR, K-M w roku 3., % (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 w roku 3., % (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)

	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 1 TKI	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 2 TKI	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 3 TKI	Łączna kohorta pacjentów z CML Ph+ w fazie CP
Czas do wystąpienia odpowiedzi molekularnej wyłącznie w grupie pacjentów wykazujących odpowieź, mediana (zakres), miesiące				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR^{4.5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
Czas trwania odpowiedzi molekularnej^b				
MMR, K-M w roku 3., % (95% CI)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, K-M w roku 3., % (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)

Data zebrania danych: 23 listopada 2020 r.

Skróty: Ph+ = obecność chromosomu Philadelphia; CP = faza przewlekła; CML = przewlekła białaczka szpikowa; K-M = metoda Kaplana-Meiera; N = liczba pacjentów; CI = przedział ufności; MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna; CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMR = większa odpowiedź molekularna; MR⁴ = ≥ zmniejszenie liczby kopii transkryptów BCR-ABL o ≥ 4 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej; MR^{4.5} = ≥ zmniejszenie liczby kopii transkryptów BCR-ABL o ≥ 4,5 rzędu wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej

Kryteria potwierdzonej skumulowanej MCyR: odpowiedź musi być potwierdzona 2 kolejnymi ocenami przeprowadzonymi w odstępie co najmniej 28 dni. Aby można było uznać, że u pacjenta uzyskano odpowiedź na leczenie, wyjściowa odpowiedź musiała utrzymywać się przez co najmniej 52 tygodnie lub ulec poprawie względem stanu wyjściowego. Pacjenci, u których uzyskano częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR) na początku leczenia, muszą uzyskać CCyR w trakcie leczenia, aby można było ich zaliczyć do grupy osób, u których uzyskano odpowiedź cytogenetyczną. Pacjenci, u których uzyskano co najmniej MMR i głębszą odpowiedź molekularną niż wyjściowa, są zaliczani do osób, u których uzyskano potwierdzoną CCyR.

Kryteria skumulowanej odpowiedzi cytogenetycznej: większa odpowiedź cytogenetyczna obejmowała całkowitą [0% metafaz Ph+ w szpiku kostnym lub < 1% dodatnich komórek w badaniu za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH)] lub częściową (1%–35%) odpowiedź cytogenetyczną. Odpowiedzi cytogenetyczne określono na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie, w każdej próbie materiału ze szpiku kostnego. Analiza FISH (≥ 200 komórek) mogła być wykorzystywana do oceny CCyR, jeśli nie było dostępnych ≥ 20 komórek w metafazie. Pacjenci bez ważnej oceny szpiku kostnego lub FISH, u których uzyskano co najmniej MMR, byli zaliczani do osób, u których uzyskano CCyR.

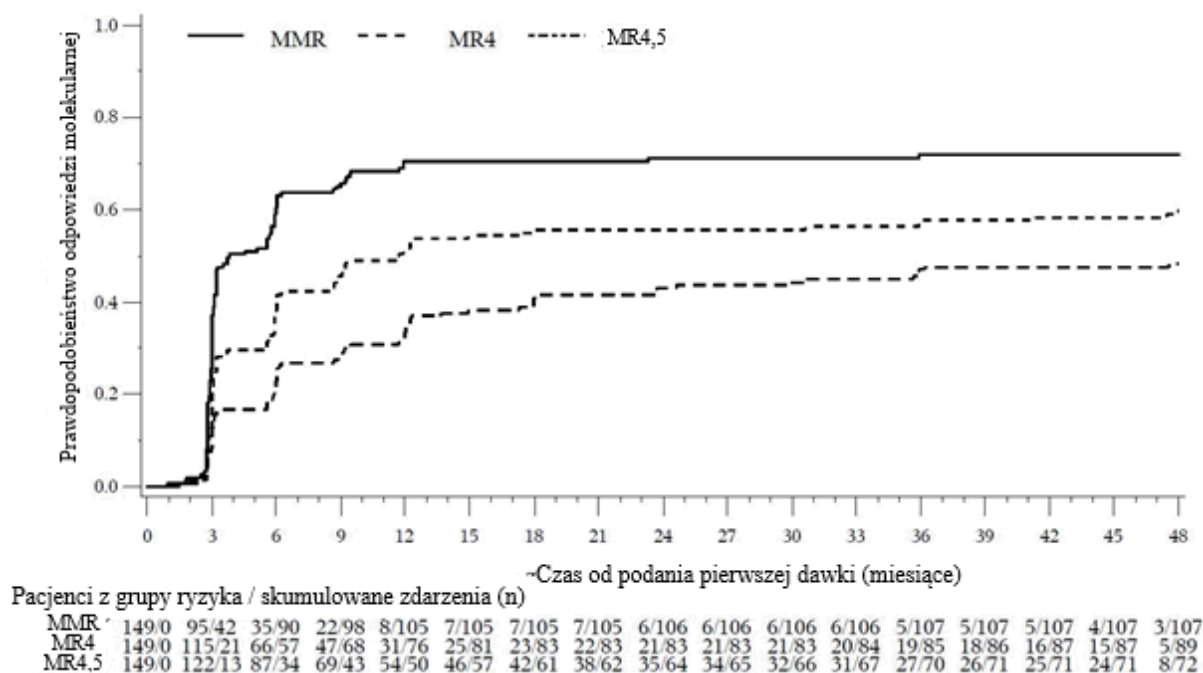
Kryteria skumulowanej odpowiedzi molekularnej: MMR, MR⁴ i MR^{4.5} zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR-ABL/ABL), wynoszący odpowiednio ≤ 0,1%, ≤ 0,01% i ≤ 0,0032% w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o odpowiednio ≥ 3, ≥ 4 i ≥ 4,5 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 10 000, 10 000 i 32 000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

^a Dotyczy pacjentów (N) z prawidłowym badaniem w punkcie początkowym. Minimalny czas obserwacji (czas od przyjęcia pierwszej dawki przez ostatniego pacjenta do daty wysłania danych) wynosił 36 miesięcy.

^b Dotyczy pacjentów (N), u których uzyskano lub utrzymano odpowiedź.

Skumulowaną częstość występowania MMR, MR⁴ i MR^{4.5}, skorygowaną o konkurencyjne ryzyko przerwania leczenia bez wystąpienia zdarzenia, przedstawiono na rycinie 5.

Rycina 5 — Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej (populacja kwalifikująca się do oceny z CML w fazie CP)



Uzyskane odpowiedzi molekularne w podziale na linie leczenia przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13 — Uzyskane odpowiedzi molekularne

	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 1 TKI	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 2 TKI	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej 3 TKI	Łączna kohorta pacjentów z CML Ph+ w fazie CP
Pacjenci, u których nie uzyskano MMR w punkcie wyjściowym ^a MMR, % (95% CI)	N=25 76,0 (54,9; 90,6)	N=28 64,3 (44,1; 81,4)	N=26 38,5 (20,2; 59,4)	N=79 59,5 (47,9; 70,4)
Pacjenci, u których nie uzyskano MR ⁴ w punkcie wyjściowym ^a MR ⁴ , % (95% CI)	N=37 70,3 (53,0; 84,1)	N=38 55,3 (38,3; 71,4)	N=37 32,4 (18,0; 49,8)	N=112 52,7 (43,0; 62,2)
Pacjenci, u których nie uzyskano MR ^{4.5} w punkcie wyjściowym ^a MR ^{4.5} , % (95% CI)	N=42 54,8 (38,7; 70,2)	N=46 43,5 (28,9; 58,9)	N=43 30,2 (17,2; 46,1)	N=131 42,7 (34,1; 51,7)
Pacjenci, u których uzyskano MMR w punkcie wyjściowym ^a Głębsza MR, % (95% CI)	N=21 85,7 (63,7; 97,0)	N=27 66,7 (46,0; 83,5)	N=22 63,6 (40,7; 82,8)	N=70 71,4 (59,4; 81,6)

Data zebrania danych: 23 listopada 2020 r;

Skróty: Ph+ = obecność chromosomu Philadelphia; CP = faza przewlekła; CML = przewlekła białaczka szpikowa; N = liczba pacjentów; CI = przedział ufności; MMR = większa odpowiedź molekularna;

MR = odpowiedź molekularna; MR⁴ = $\geq$ zmniejszenie liczby kopii transkryptów BCR-ABL o ≥ 4 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej; MR^{4.5} = $\geq$ zmniejszenie liczby kopii transkryptów BCR-ABL o $\geq 4,5$ rzędu wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej

^a Dotyczy pacjentów (N) z prawidłowym badaniem w punkcie początkowym. Aby można było uznać, że u pacjenta uzyskano odpowiedź na leczenie, wyjściowa odpowiedź musiała utrzymywać się lub ulec poprawie względem stanu wyjściowego. Kryteria odpowiedzi molekularnej: MMR, MR⁴ i MR^{4.5} zdefiniowano jako

stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR-ABL/ABL), wynoszący odpowiednio $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o odpowiednio ≥ 3 , ≥ 4 i $\geq 4,5$ rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 10 000, 10 000 i 32 000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

U pacjentów z CML w fazie CP nie stwierdzono w trakcie leczenia progresji do CML w fazie AP lub w fazie BP.

Pacjenci z CML w fazie AP

U pacjentów z CML Ph+ w fazie AP mediana czasu trwania leczenia wyniosła 22,1 miesiąca (zakres: od 1,6 do 50,1 miesiąca), odsetek pacjentów, u których uzyskano skumulowaną potwierdzoną OHR do 1 roku (52 tygodni) wyniósł 75,0% (95% CI: 19,4; 99,4), podobnie jak w przypadku skumulowanej CCyR, u wszystkich trzech pacjentów CCyR utrzymywała się podczas leczenia.

Odpowiedź według statusu mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym

U dziesięciu pacjentów w kohorcie pacjentów z CML w fazie CP występowały mutacje w punkcie wyjściowym [A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V (n=1 u każdego), Y253F i G250E (n=2 u każdego)]. U jednego pacjenta w kohorcie pacjentów z CML w fazie CP występowała mutacja F359I rozpoznana w 8. dniu badania. U jednego pacjenta w kohorcie pacjentów z CML w fazie AP występowały 2 mutacje (F311L i L387F) w punkcie wyjściowym. W kohorcie pacjentów z CML w fazie CP, wśród pacjentów, u których występowały mutacje, odpowiedzi molekularne zaobserwowano u 4/11 (36,4%) pacjentów, u jednego pacjenta z mutacją E255V uzyskano MMR, a u 3 pacjentów odpowiednio z mutacjami F359I, Y253F i A365V uzyskano odpowiedź MR^{4,5}. U pacjenta, u którego występowały mutacje w kohorcie pacjentów z CMP w fazie AP, nie uzyskano żadnej odpowiedzi.

Dzieci i młodzież

Skuteczność produktu leczniczego Bosulif u dzieci i młodzieży oceniano w ramach badania BCHILD „Badanie kliniczne fazy I/II dotyczące stosowania bosutynibu u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej albo CML Ph+ z opornością na leczenie lub jego nietolerancją”.

Badanie BCHILD to wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy I/II, prowadzone w celu ustalenia zalecanej dawki bosutynibu podawanego doustnie raz na dobę u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do < 18 lat) z nowo zdiagnozowaną CML Ph+ w fazie przewlekłej lub z CML Ph+, którzy byli wcześniej poddani co najmniej jednej terapii TKI (CML R/I), jak również w celu wstępnej oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności, a także oceny parametrów farmakokinetycznych bosutynibu w tej populacji pacjentów.

Dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie CP

Skuteczność produktu leczniczego Bosulif u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie CP (CP1L) oceniano w ramach badania BCHILD. W fazie II badania, dotyczącej rozszerzenia dawki, 30 pacjentów z nowo rozpoznaną CML otrzymywało bosutynib w dawce 300 mg/m² raz na dobę. Mediana czasu obserwacji pod kątem całkowitego przeżycia w całej kohorcie (N = 30) u pacjentów z nowo rozpoznaną CML wyniosła 21,91 (1,08; 45,11) miesiąca, a mediana czasu leczenia wyniosła 13,68 miesiąca (0,20; 43,70). Zestawienie skumulowanych odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych w dowolnym momencie badania u pacjentów z nowo rozpoznaną CML przedstawiono w Tabeli 15. Wśród pacjentów odpowiadających na leczenie u jednego utracono odpowiedzi CCyR i MCyR.

Wśród ocenianych pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą (liczba kopii ABL $\geq 10\,000$) u 81,08% (95% CI: 64,2; 97,7) odsetek BCR-ABL wyniósł $\leq 10\%$ po 3 miesiącach, a u 62,5% (95% CI: 38,8; 86,2) odsetek BCR-ABL wyniósł $\leq 1\%$ po 6 miesiącach.

W kohorcie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą nie było zgonów ani progresji do fazy AP lub BP.

Dzieci i młodzież z CML Ph+ w fazie CP z opornością na imatynib lub jego nietolerancją
Skuteczność produktu leczniczego Bosulif u dzieci i młodzieży z CML Ph+ oporną na leczenie lub jego nietolerancją oceniano w ramach badania BCHILD.

W fazie I badania, dotyczącej zwiększenia dawki, 28 pacjentów z CML R/I otrzymywało bosutynib w dawkach od 300 do 400 mg/m² raz na dobę. 6 pacjentów włączono do fazy II (400 mg/m²).

Tabela 14 – Charakterystyka demograficzna pacjentów z CML

	Faza I (300 mg/m²) (N = 6)	Faza I (350 mg/m²) (N = 11)	Faza I (400 mg/m²) (N = 11)	Faza II CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	Faza II R/I (400 mg/m²) (N = 6)
Wiek (lata), 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)
Mediana (zakres)	8,50 (1; 17)	11,00 (4; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Płeć, n (%)					
Mężczyźni	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Kobiety	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Rasa, n (%)					
Biała	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Czarna lub Afroamerykanie	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Azjatycka	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0	0	0	0	0
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0	0	0	2 (6,7)	0
Nieznana	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Pochodzenie etniczne, n (%)					
Latynoamerykańskie	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Inne niż latynoamerykańskie	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Nieznane	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

Mediana czasu obserwacji pod kątem całkowitego przeżycia w całej kohorcie w fazie I (N = 28) wyniosła 29,27 miesiąca (15,21; 85,88), natomiast w fazie II (N = 6) 9,66 miesiąca (2,00; 15,54). Mediana czasu trwania leczenia w fazie I wyniosła 17,26 miesiąca (zakres od 0,30 do 60,85), a w fazie II 9,64 miesiąca (1,97; 15,54).

Zestawienie skumulowanych odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych w dowolnym momencie badania u pacjentów z CML przedstawiono w Tabeli 15. W fazie I wśród pacjentów odpowiadających na leczenie u trzech utracono odpowiedź CCyR, a u 2 pacjentów utracono odpowiedź MCyR.

W fazie I prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MMR po 18 miesiącach wynosiło 92,3% (95% CI: 56,6; 98,8).

Nie zaobserwowano progresji do AP ani BP.

Tabela 15 — Wyniki dotyczące skuteczności u dzieci i młodzieży z CML Ph+ z opornością na leczenie lub jego nietolerancją

	Faza I (ogółem) (R/I) (N = 28)	Faza II CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	Faza II R/I (400 mg/m²) (N = 6)
Skumulowana 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)
Skumulowana 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)
Pacjenci bez MCyR na początku badania, N	4	nd	1
MCyR, n % (95% CI)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	nd	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Pacjenci bez CCyR na początku badania, N	9	nd	2
CCyR n % (95% CI)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	nd	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Skumulowana 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)
Skumulowana 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)
Skumulowana 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)

Skróty: CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna; CI = przedział ufności; CML = przewlekła białaczka szpikowa; CP = faza przewlekła; MCyR = większa odpowiedź cytogenetyczna; MMR = większa odpowiedź molekularna; MR = odpowiedź molekularna; N = liczba pacjentów; n = liczba zdarzeń; Ph = obecność chromosomu Philadelphia; R/I = oporność lub nietolerancja

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bosutynibu oceniano po podaniu doustnym z jedzeniem u dorosłych pacjentów z CML i przedstawiono je jako średnią geometryczną (CV%), chyba że wskazano inaczej.

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki bosutynibu (500 mg) podczas posiłku całkowita biodostępność wynosiła 34%. Wchłanianie przebiegało stosunkowo wolno, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosiła 6 godzin. Bosutynib wykazuje proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC w zakresie dawek od 100 do 600 mg. Parametry farmakokinetyczne bosutynibu u dorosłych pacjentów obliczono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej z użyciem zbiorczych danych z badań klinicznych. Po wielokrotnym doustnym podaniu Bosulifu w dawce 400 mg C_{max} bosutynibu w stanie stacjonarnym wynosiło 127 ng/ml (31%), C_{trough} 68 ng/ml (39%), a AUC 2370 ng•h/ml (34%); po wielokrotnym doustnym podaniu Bosulifu w dawce 500 mg C_{max} bosutynibu w stanie stacjonarnym wynosiło 171 ng/ml (38%), C_{trough} 91 ng/ml (42%), a AUC 3 150 ng•h/ml (38%).

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce bosutynibu po podaniu tego produktu w tej samej dawce w postaci tabletek lub nienaruszonych kapsułek twardych, po jedzeniu. Zawartość kapsułki twardej bosutynibu zmieszana z musem jabłkowym lub jogurtem wykazywała właściwości farmakokinetyczne porównywalne do nienaruszonej kapsułki twardej bosutynibu

podawanej zdrowym dorosłym uczestnikom po jedzeniu.

Rozpuszczalność bosutynibu w wodzie jest zależna od pH, a wchłanianie zmniejsza się wraz ze wzrostem pH w żołądku (patrz punkt 4.5).

Wpływ pokarmu

Wartość $C_{\max}$ bosutynibu zwiększała się 1,8-krotnie, a AUC 1,7-krotnie, gdy bosutynib w postaci tabletek podawano zdrowym ochotnikom z posiłkiem wysokotłuszczowym, w porównaniu z podawaniem na czczo. W oddzielnym badaniu podawanie kapsułek twardych bosutynibu po jedzeniu dawało ekspozycję około 1,5–1,6 raza większą niż po podaniu na czczo.

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki 120 mg bosutynibu zdrowym osobnikom, bosutynib wykazywał średnią (% współczynnik zmienności [CV]) objętość dystrybucji wynoszącą 2331 (32) L, co sugeruje, że bosutynib ulega znacznej dystrybucji do tkanek pozanaczyniowych.

Bosutynib był w wysokim stopniu wiązany przez białka ludzkiego osocza *in vitro* (94%) oraz *ex vivo* u zdrowych osobników (96%), a wiązanie nie zależało od stężenia.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że bosutynib (związek macierzysty) u ludzi jest w większości metabolizowany w wątrobie. Po podaniu ludziom jednej lub wielu dawek bosutynibu (400 lub 500 mg) większość metabolitów obecnych w krążeniu wydawała się mieć postać oksydechlorowanego (M2) i N-demetylowanego (M5) bosutynibu, zaś N-tlenek bosutynibu (M6) stanowił mniejszość metabolitów obecnych w krążeniu. Ekspozycja ogólnoustrojowa na N-demetylowany metabolit wynosiła 25% w porównaniu ze związkiem macierzystym, zaś na oksydechlorowany metabolit wynosiła 19% w porównaniu ze związkiem macierzystym. Aktywność wykazywana przez wszystkie 3 metabolity wynosiła $\leq 5\%$ aktywności bosutynibu w oznaczeniu proliferacji niezależnej od przylegania komórek do podłoża w fibroblastach transformowanych przez kinazę Src. Głównymi składnikami związanymi z produktem obecnymi w stolcu były bosutynib i N-demetylowany bosutynib. Wyniki badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że głównym izozymem P450 biorącym udział w metabolizmie bosutynibu jest CYP3A4, a badania dotyczące interakcji między lekami wykazały, że ketokonazol i ryfampicyna miały wpływ na właściwości farmakokinetyczne bosutynibu (patrz punkt 4.5). Nie zaobserwowano metabolizmu bosutynibu w przypadku enzymów CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 czy 3A5.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu jednej dawki 120 mg bosutynibu zdrowym osobnikom, średni (% współczynnik zmienności) okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 35,5 (24) godzin, zaś średni (% współczynnik zmienności) klirens wynosił 61,9 (26) L/h. W badaniu bilansu masy, w którym podawano doustnie bosutynib, stwierdzano wydalenie średnio 94,6% całkowitej dawki w ciągu 9 dni; główną drogą wydalania była eliminacja z kałem (91,3% dawki), zaś 3,29% dawki stwierdzono w moczu. W ciągu 96 godzin stwierdzono eliminację 75% dawki. Wydalanie niezmodyfikowanego bosutynibu w moczu było małe i wynosiło ok. 1% dawki, zarówno u zdrowych osobników, jak i mających złośliwe guzy lite w stadium zaawansowanym.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bosutynib w dawce 200 mg podawany podczas posiłku oceniano w kohorcie 18 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasy A, B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz odpowiednio dobranych 9 zdrowych osób. Wartość $C_{\max}$ dla bosutynibu w osoczu wzrosła odpowiednio 2,4-krotnie, 2-krotnie oraz 1,5-krotnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy A, B i C według

klasyfikacji Childa-Pugha. Z kolei wartość AUC dla bosutynibu w osoczu zwiększyła się odpowiednio 2,3-krotnie, 2-krotnie i 1,9-krotnie. Wartość $t_{1/2}$ dla bosutynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pojedynczą dawkę 200 mg bosutynibu podano podczas posiłku 26 uczestnikom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jak również 8 odpowiednio dobranym zdrowym ochotnikom. Stopień zaburzenia czynności nerek określono na podstawie klirensu kreatyniny (obliczonego z wzoru Cockcrofta-Gaulta); $C_{Cr} < 30$ ml/min scharakteryzowano jako ciężkie zaburzenia czynności nerek, $30 \leq C_{Cr} \leq 50$ ml/min jako umiarkowane zaburzenia czynności nerek, a $50 < C_{Cr} \leq 80$ ml/min jako łagodne zaburzenia czynności nerek. U uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek AUC zwiększyło się o 35% w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, a u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek AUC zwiększyło się o 60%. Maksymalna ekspozycja C_{max} zwiększyła się o 28% w grupie z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz o 34% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na bosutynib nie wzrosła wśród uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania bosutynibu u uczestników z zaburzeniami czynności nerek był podobny jak u zdrowych uczestników badania.

Dostosowanie dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek było oparte na wynikach tego badania i znanej liniowej farmakokinetyce bosutynibu w zakresie dawek od 200 do 600 mg.

Wiek, płeć i rasa

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ tych czynników demograficznych. Populacyjne analizy farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z białaczką z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) lub złośliwym guzem litym oraz zdrowych osób wskazują, że wiek, płeć ani masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu. W analizach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że u Azjatów klirens był o 18% mniejszy, co odpowiadało większej o około 25% ekspozycji na bosutynib (AUC).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę bosutynibu w zakresie dawek od 300 mg/m² do 400 mg/m², podawanych doustnie raz na dobę wraz z posiłkiem, oceniano u 41 dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do < 18 lat z nowo rozpoznaną chorobą albo z opornością na leczenie lub jego nietolerancją. U dzieci i młodzieży mediana T_{max} występowała po około 3 godzinach od podania dawki (zakres od 1 do 8 godzin po podaniu). Ekspozycja zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie 100 – 600 mg. Średnia geometryczna AUC_{tau} w kohortach otrzymujących dawki od 300 mg/m² do 400 mg/m² mieściła się w zakresie ($\pm 20\%$) średniej geometrycznej AUC_{tau} dla dawki zalecanej u dorosłych pacjentów w odpowiednich wskazaniach w leczeniu nowo rozpoznanej CML Ph+ oraz CML Ph+ odpornej na wcześniejsze leczenie lub w przypadku jego nietolerancji, jednakże wartości C_{max} i klirens były większe, a C_{min} mniejsze u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bosutynib został poddany ocenie w badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i fototoksyczności.

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa

Bosutynib nie wykazał wpływu na czynności oddechowe. W badaniu dotyczącym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u szczurów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszenie rozmiaru żrenic i zaburzenia chodu. Nie ustalono poziomu bez obserwowanego działania (NOEL, ang. *no observed effect level*) dla rozmiaru żrenic, jednak NOEL dla zaburzeń chodu wystąpił przy poziomie ekspozycji około 11 razy większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz około 8 razy większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki

500 mg (w oparciu o stężenie C_{max} niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Aktywność bosutynibu *in vitro* w oznaczeniach dotyczących kanału hERG sugerowało możliwość wydłużenia czasu repolaryzacji komór (QTc). W badaniu dotyczącym doustnego podawania bosutynibu psom związek ten nie wywołał zmian w ciśnieniu tętniczym, przedsionkowych ani komorowych zaburzeń rytmu ani wydłużenia PR, QRS lub QTc w EKG przy poziomach ekspozycji nawet 3 razy większych od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz 2 razy wyższych od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o stężenie C_{max} niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Zaobserwowano opóźnione zwiększenie częstości rytmu serca. W badaniu dotyczącym dożylnego podawania produktu psom zaobserwowano tymczasowy wzrost częstości rytmu serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a także minimalne wydłużenie QTc (< 10 ms) przy ekspozycji od około 6 do 20 razy większej od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz od 4 do 15 razy większej od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o stężenie C_{max} niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie zależności między zaobserwowanym działaniem a stosowaniem produktu leczniczego.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów trwające do 6 miesięcy i u psów trwające do 9 miesięcy wykazały, że układ pokarmowy jest najbardziej narażony na toksyczność bosutynibu. Objawy kliniczne toksyczności obejmowały zmiany w kale i wiązały się ze zmniejszonym spożyciem pokarmu oraz spadkiem masy ciała, co w niektórych przypadkach prowadziło do zgonu lub planowej eutanazji.

Wśród objawów histopatologicznych obserwowano poszerzenie światła, hiperplazję komórek kubkowych, krwotok, nadżerki i obrzęk w obrębie przewodu pokarmowego, a także erytrocytozę w zatokach węzłów chłonnych krezkowych i krwotok w ich obrębie. Stwierdzono, że narządem docelowym u szczurów jest również wątroba. Działania toksyczne charakteryzowano jako zwiększenie masy wątroby skorelowane z przerostem hepatocytów występującym w sytuacji braku zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych lub jako obecność mikroskopowych oznak cytotoksyczności hepatocytarnej. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Międzygatunkowe porównanie ekspozycji wskazuje, że poziomy ekspozycji, które nie wywołały działań niepożądanych w 6- i 9-miesięcznych badaniach dotyczących toksyczności odpowiednio u szczurów i psów, były podobne do poziomów ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg lub 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków).

Genotoksyczność

Badania dotyczące genotoksyczności prowadzone na bakteryjnych systemach *in vitro* oraz systemach *in vitro* i *in vivo* u ssaków z aktywacją metaboliczną, i bez aktywacji metabolicznej nie dostarczyły żadnych dowodów na mutagenne działanie bosutynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach dotyczących płodności prowadzonych na szczurach zaobserwowano nieznacznie zmniejszoną płodność u samców. U samic zaobserwowano zwiększoną częstość resorpcji płodów oraz zmniejszenie częstości implantacji i liczby żywych płodów. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność u samców (30 mg/kg mc./dobę) i samic (3 mg/kg mc./dobę), skutkowałą ekspozycją stanowiącą odpowiednio 0,6-krotność i 0,3-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 400 mg oraz 0,5-krotność i 0,2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Nie można wykluczyć wpływu na płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.6).

W badaniach dotyczących przechodzenia związku przez łożysko prowadzonych na ciężarnych samicach szczurów rasy Sprague-Dawley wykazano ekspozycję płodów na radioaktywność pochodzącą od bosutynibu. W badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów

zaobserwowano zmniejszoną liczbę szcurek urodzonych przez samice otrzymujące dawki ≥ 30 mg/kg mc./dobę, a w przypadku ciężarnych samic otrzymujących dawkę 70 mg/kg mc./dobę odnotowano zwiększoną częstość całkowitej utraty miotu i zmniejszony wzrost pourodzeniowy potomstwa. Dawka, po której nie zaobserwowano działań niepożądanych w zakresie wpływu na rozwój potomstwa badanych zwierząt (10 mg/kg mc./dobę), odpowiadała ekspozycji stanowiącej 1,3-krotność i 1,0-krotność ekspozycji w warunkach klinicznych obserwowanej u ludzi po podaniu dawek odpowiednio 400 mg i 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój prowadzonym na królikach przy dawce toksycznej dla matki obserwowano nieprawidłowości płodów (połączenie członów mostka; u 2 płodów zaobserwowano różne nieprawidłowości w jamie ciała) oraz nieznaczne zmniejszenie masy płodów. Ekspozycja po największej dawce badanej u królików (10 mg/kg mc./dobę), która nie skutkowała działaniami niepożądanymi u płodu, stanowiła 0,9-krotność i 0,7-krotność ekspozycji klinicznej obserwowanej u ludzi po podaniu dawek odpowiednio 400 mg i 500 mg (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków).

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki (10 mg/kg mc.) znakowanego radioaktywnie [^{14}C] bosutynibu samicom szczurów rasy Sprague-Dawley w okresie laktacji radioaktywność była łatwo wykrywalna w mleku nawet 0,5 h po podaniu dawki. Stężenie radioaktywnego związku w mleku było 8-krotnie wyższe niż w osoczu. Pozwoliło to na wystąpienie wykrywalnych stężeń radioaktywnego związku w osoczu karmionych mlekiem szcurek.

Rakotwórczość

Bosutynib nie wykazał działania rakotwórczego ani w 2-letnim badaniu dotyczącym rakotwórczości prowadzonym na szczurach ani w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym rakotwórczości prowadzonym na myszach rasH2.

Fototoksyczność

Wykazano, że bosutynib ma zdolność pochłaniania światła w zakresie UV-B i UV-A i podlega dystrybucji do skóry i błony naczyniowej oka u szczurów z prawidłową pigmentacją. Bosutynib nie wykazywał jednak działania fototoksycznego na skórę lub oczy u szczurów z prawidłową pigmentacją poddanych działaniu bosutynibu w obecności promieniowania UV przy ekspozycji na bosutynib nawet 3-krotnie i 2-krotnie większej od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawek odpowiednio 400 mg i 500 mg (w oparciu o stężenie $C_{\max}$ niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Poloksamery 188
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Bosulif kapsułki twarde

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Kroscarmeloza sodowa (E468)
Poloksamery 188
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian (E470b)

Bosulif otoczka kapsulek twardych

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku kapsulek twardych

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Roztwór amoniaku, skoncentrowany (E527)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek (E525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki powlekane:

4 lata

Kapsułki twarde:

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tabletki powlekane

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Kapsułki twarde

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane

Biały nieprzezroczysty trzywarstwowy blister PVC/Polichlorotrójfluoroetylen/PVC z umożliwiającą wypchnięcie tabletki powłoką zawierający 14 lub 15 tabletek.

Bosulif 100 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 28, 30 lub 112 tabletek.

Bosulif 400 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek.

Bosulif 500 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek.

Kapsułki twarde

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) i zamknięcie z polipropylenu z uszczelnieniem zgrzewanym indukcyjnie.

Bosulif 50 mg kapsułki twarde

Pudełko z jedną butelką zawierającą 30 kapsułek twardych.

Bosulif 100 mg kapsułki twarde

Pudełko z jedną butelką zawierającą 150 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bosulif 100 mg tabletki powlekane

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg tabletki powlekane

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg tabletki powlekane

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

Bosulif 50 mg kapsułki twarde

EU/1/13/818/008

Bosulif 100 mg kapsułki twarde

EU/1/13/818/009

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 marca 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/001	(28 tabletek powlekanych)
EU/1/13/818/002	(30 tabletek powlekanych)
EU/1/13/818/005	(112 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bosulif 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
bosutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 400 mg tabletki powlekane
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/006 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/13/818/007 (30 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bosulif 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 400 mg tabletki powlekane
bosutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 500 mg tabletki powlekane
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/003	28 tabletek powlekanych
EU/1/13/818/004	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Bosulif 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosulif 500 mg tabletki powlekane
bosutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 50 mg kapsułki twarde
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Bosulif 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 50 mg kapsułki twarde
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/008

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bosulif 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 100 mg kapsułki twarde
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

150 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Bosulif 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bosulif 100 mg kapsułki twarde
bosutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

150 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/818/009

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bosulif 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bosulif 100 mg tabletki powlekane
Bosulif 400 mg tabletki powlekane
Bosulif 500 mg tabletki powlekane
bosutynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta i jego opiekuna.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bosulif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif
3. Jak przyjmować lek Bosulif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bosulif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bosulif i w jakim celu się go stosuje

Lek Bosulif zawiera substancję czynną bosutynib. Lek Bosulif jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych chorych na typ białaczki o nazwie przewlekłą białaczka szpikowa z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph-dodatnia) w fazie przewlekłej, u których choroba ta została dopiero rozpoznana lub u których leki dotychczas stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej były nieskuteczne lub nieodpowiednie. Lek ten stosuje się także w leczeniu dorosłych pacjentów z Ph-dodatnią przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, u których leki dotychczas stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej były nieskuteczne lub nieodpowiednie.

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową Ph-dodatnią zmiana w DNA (materiale genetycznym) wyzwała sygnał, który nakazuje organizmowi wytwarzać zbyt dużo specyficznych krwinek białych zwanych granulocytami. Lek Bosulif blokuje ten sygnał, a tym samym wstrzymuje wytwarzanie tych krwinek.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Bosulif lub przyczyny przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif

Kiedy nie przyjmować leku Bosulif

- jeśli pacjent ma uczulenie na bosutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma uszkodzoną wątrobę i nie działa ona w prawidłowy sposób.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bosulif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- **jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z wątrobą.** Należy powiedzieć lekarzowi o wcześniejszych problemach z wątrobą, w tym o zapaleniu (zakażeniu lub stanie zapalnym) wątroby bez względu na jego rodzaj, jak również o wcześniejszym występowaniu którychkolwiek z oznak i objawów chorób wątroby (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), ponieważ lek Bosulif może wpływać na czynność wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif oraz przez pierwsze 3 miesiące leczenia, oraz w sytuacjach wskazanych klinicznie, lekarz powinien wykonywać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby u pacjenta.
- **jeśli u pacjenta występują biegunka i wymioty.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek z oznak i objawów zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Lekarz może przepisać lek przeciwbiegunkowy lub przeciwwymiotny i (lub) płyny w celu złagodzenia objawów. Lekarz może również tymczasowo wstrzymać stosowanie leku Bosulif, zmniejszyć jego dawkę lub całkowicie przerwać leczenie (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Bosulif”). Należy zapytać lekarza, czy zastosowanie leków przeciw nudnościom lub wymiotom z lekiem Bosulif może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia arytmii serca.
- **jeśli u pacjenta występują problemy związane z krwawieniem.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów problemów związanych z krwawieniem (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”) ponieważ lek Bosulif zmniejsza zdolność organizmu do zatrzymywania krwawień. Przez pierwszy miesiąc lekarz raz na tydzień, a następnie raz na miesiąc będzie zlecać wykonanie badania pełnej morfologii krwi. Lekarz może również tymczasowo wstrzymać stosowanie leku Bosulif, zmniejszyć jego dawkę lub całkowicie przerwać leczenie (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Bosulif”).
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów, takich jak gorączka, problemy z oddawaniem moczu (np. pieczenie), nowy kaszel lub ból gardła, ponieważ lek Bosulif zmniejsza zdolność organizmu do zwalczania zakażeń.
- **jeśli u pacjenta doszło do zatrzymania płynów.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Bosulif wystąpią którekolwiek z następujących oznak i objawów zatrzymania płynów: obrzęk kostek, stóp lub nóg, trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel (mogą to być oznaki zatrzymania płynów w płucach lub w klatce piersiowej). Lekarz będzie obserwował pacjenta w celu wykrycia zatrzymania płynów i podejmie odpowiednie kroki w celu złagodzenia objawów.
- **jeśli u pacjenta występują problemy z sercem.** Należy powiedzieć lekarzowi o chorobach serca, takich jak niewydolność serca i zmniejszony przepływ krwi do serca, mogących prowadzić do zawału serca. Jeśli wystąpi duszność, zwiększenie masy ciała, ból w klatce piersiowej albo obrzęk dłoni, kostek lub stóp, należy niezwłocznie uzyskać pomoc medyczną.
- **jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowy rytm serca.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią arytmie lub nieprawidłowe objawy w badaniu EKG, nazywane „wydłużeniem odstępu QT”. Takie choroby zawsze są istotne, ale szczególne znaczenie mają w przypadku częstych lub przedłużonych biegunek, jak opisano powyżej. W przypadku omdlenia (utruty świadomości) lub wystąpienia nieregularnego bicia serca podczas przyjmowania leku Bosulif, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być oznaką ciężkiej choroby serca (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG). Lekarz będzie zlecał również wykonanie badań krwi przed i w trakcie terapii, a jeśli u pacjenta występuje zmniejszone stężenie potasu lub magnezu, wdroży odpowiednie leczenie w celu poprawy tych parametrów we krwi.
- **jeśli pacjent dowiedział się, że występują u niego problemy z nerkami.** Należy powiedzieć lekarzowi o częstszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu większej ilości moczu o białym

kolorze, oraz o rzadszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu mniejszej ilości moczu o ciemnym kolorze. Należy też powiedzieć lekarzowi o zmniejszeniu masy ciała oraz o występującym obrzęku stóp, kostek, nóg, rąk lub twarzy. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz oceni czynność nerek pacjenta i będzie ściśle monitorował czynność nerek w trakcie leczenia bosutynibem.

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B;** wynika to stąd, że lek Bosulif może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi badania w celu wykrycia tego zakażenia. Jeśli u pacjenta występuje to zakażenie, lekarz będzie ściśle monitorował pacjenta w celu wykrycia oznak i objawów zakażenia przez cały okres leczenia oraz przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.
- **jeśli u pacjenta występują lub występowały problemy z trzustką.** Należy powiedzieć lekarzowi o pojawieniu się bólu brzucha lub uczucia dyskomfortu w tym obszarze. Jeśli pacjent odczuwa ból brzucha, a badania krwi wykażą wysokie stężenie lipazy, enzymu, który pomaga organizmowi rozkładać tłuszcze zawarte w pożywieniu, lekarz może przerwać leczenie i zlecić odpowiednie badania w celu wykluczenia problemów z trzustką.
- **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących objawów: ciężkie wysypki skórne.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: bolesna, czerwona lub purpurowa rozprzestrzeniająca się wysypka, pęcherze i (lub) inne zmiany, które zaczynają powstawać na błonie śluzowej (np. w obrębie jamy ustnej i warg). Jeżeli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi ciężka reakcja skórna, lekarz zaleci całkowite przerwanie leczenia.
- **jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów: ból w boku, krew w moczu lub zmniejszona ilość moczu.** W przypadku bardzo ciężkiej choroby, organizm może nie być w stanie usunąć wszystkich składników obumierających komórek nowotworowych. Powikłanie to zwane jest zespołem rozpadu guza i może spowodować niewydolność nerek i problemy z sercem w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki leku Bosulif. Lekarz wie o możliwości wystąpienia tego powikłania i może zalecić, żeby pacjent był odpowiednio nawodniony, jak również podać inne leki, aby zapobiec jego wystąpieniu. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia, czy u pacjenta występuje zwiększone stężenie kwasu moczowego, a przed rozpoczęciem terapii wdroży odpowiednie leczenie w celu poprawy tego parametru.

Ochrona przed słońcem/promieniowaniem UV

Podczas przyjmowania bosutynibu pacjent może być bardziej wrażliwy na promienie słoneczne lub UV. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry narażone na działanie promieni słonecznych i stosować filtry przeciwsłoneczne o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

Pacjenci pochodzenia azjatyckiego

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Bosulif. Lekarz będzie ściśle monitorował stan pacjenta w celu wykrycia ciężkich działań niepożądanych, a zwłaszcza podczas zwiększania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Bosulif u osób w wieku poniżej 6 lat. Stosowanie tego leku nie było badane u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Bosulif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, witaminach i lekach ziołowych. Niektóre leki mogą wpływać na stężenia leku Bosulif w organizmie pacjenta. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków zawierających substancje czynne, takie jak wymienione poniżej.

Następujące substancje czynne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Bosulif:

- ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol i flukonazol stosowane do leczenia zakażeń grzybiczych,
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna oraz cyprofloksacyna stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- nefazodon stosowany do leczenia depresji,
- mibefradyl, diltiazem i werapamil stosowane do obniżania ciśnienia krwi u osób o wysokim ciśnieniu krwi,
- rytonawir, lopinawir/rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, atazanawir, amprenawir, fosamprenawir i darunawir stosowane do leczenia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)/AIDS,
- boceprewir i telaprewir stosowane do leczenia zapalenia wątroby typu C,
- aprepitant stosowany do zapobiegania nudnościom (mdłościom) i wymiotom, oraz do ich kontrolowania,
- imatynib stosowany do leczenia jednego z typów białaczki,
- kryzotynib stosowany do leczenia jednego z typów raka płuc, zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

Następujące substancje czynne mogą zmniejszać skuteczność leku Bosulif:

- ryfampicyna stosowana do leczenia gruźlicy,
- fenytoina i karbamazepina stosowane do leczenia padaczki,
- bozentan stosowany do obniżania wysokiego ciśnienia krwi w płucach (tętnicze nadciśnienie płucne),
- nafcylina - antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- ziele dziurawca (lek ziołowy wydawany bez recepty) stosowany do leczenia depresji,
- efawirenz i etrawiryna stosowane do leczenia zakażeń wirusem HIV/AIDS,
- modafinil stosowany do leczenia pewnych typów zaburzeń snu.

Należy unikać stosowania tych leków podczas leczenia lekiem Bosulif. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków. Lekarz może zmienić dawki tych leków, dawkę leku Bosulif lub zmienić lek na inny.

Następujące substancje czynne mogą wpływać na rytm serca:

- amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna oraz sotalol stosowane do leczenia zaburzeń serca,
- chlorochina, halofantryna stosowane do leczenia malarii,
- antybiotyki: klarytromycyna i moksyflokscacyna stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- haloperydol stosowany do leczenia chorób psychiatrycznych, takich jak schizofrenia,
- domperidon stosowany do leczenia nudności i wymiotów lub do pobudzania wytwarzania mleka,
- metadon stosowany do leczenia bólu.

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania tych leków w trakcie leczenia lekiem Bosulif. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Inhibitory pompy protonowej (IPP) powinny być stosowane ostrożnie podczas leczenia lekiem Bosulif, ponieważ mogą zmniejszać jego skuteczność. Lekarz może rozważyć zastosowanie krótko działających leków zobojętniających jako alternatywy dla IPP. Jeśli jest to możliwe, należy zachować odstęp czasowy między przyjmowaniem leku Bosulif a lekami zobojętniającymi (tj. lek Bosulif przyjmować rano, a leki zobojętniające wieczorem).

W interakcje z lekiem Bosulif mogą wchodzić również inne leki, niewymienione powyżej. Jeśli pacjent nie ma pewności, czy powyższe informacje jego dotyczą, należy poradzić się lekarza.

Stosowanie leku Bosulif z jedzeniem i pić

Nie należy przyjmować leku Bosulif z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Bosulif może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko, dlatego nie należy przyjmować go w okresie ciąży, chyba że zostanie to uznane za konieczne. W ciąży lub gdy istnieje możliwość, że pacjentka może zajść w ciążę, przed zastosowaniem leku Bosulif należy poradzić się lekarza.

Kobietom przyjmującym Bosulif zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku. Wymioty i biegunka mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ze względu na ryzyko zmniejszenia płodności u mężczyzn, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif należy rozważyć możliwość konserwacji nasienia.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Bosulif, ponieważ mogłoby to zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub uczucie nietypowego zmęczenia, to nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań niepożądanych.

Bosulif zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą tabletkę powlekąną o mocy 100 mg, 400 mg lub 500 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Bosulif

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Bosulif będzie przepisywany wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leków stosowanych do leczenia białaczki.

Dawka i sposób podawania

Dorośli pacjenci

Zalecana dawka u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową to 400 mg raz na dobę. Zalecana dawka u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nie powiodło się lub było nieodpowiednie, to 500 mg raz na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki lub nie reaguje prawidłowo na lek Bosulif, lekarz może odpowiednio dostosować dawkę.

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsi)

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną chorobą to 300 mg/m² powierzchni ciała podawana raz na dobę. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży z opornością na leczenie lub jego nietolerancją to 400 mg/m² powierzchni ciała podawana raz na dobę.

Zalecenia dotyczące dawki znajdują się w poniższej tabeli. W razie potrzeby, w celu uzyskania zalecanej dawki można łączyć tabletki powlekane i (lub) kapsułki twarde o różnej mocy bosutynibu (patrz Ulotka dołączona do opakowania z kapsułkami twardymi).

Dawkowanie bosutynibu u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną chorobą oraz z opornością na leczenie lub jego nietolerancją

Powierzchnia ciała	Zalecana dawka – nowo rozpoznana choroba	Zalecana dawka – oporność na leczenie lub jego nietolerancja
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*

* maksymalna dawka początkowa (odpowiadająca maksymalnej dawce początkowej we wskazaniu dla dorosłych)

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki lub nie reaguje prawidłowo na lek Bosulif, lekarz może odpowiednio dostosować dawkę.

Tabletki należy przyjmować raz na dobę podczas posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki, dostępna jest postać kapsułki twardej.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bosulif

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Bosulif lub większej dawki niż potrzebna, należy natychmiast poradzić się lekarza. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi opakowanie leku lub tę ulotkę. Pacjent może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Bosulif

Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło mniej niż 12 godzin, należy przyjąć zalecaną dawkę. Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze kolejnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Bosulif

Nie należy przerywać przyjmowania leku Bosulif, chyba że lekarz tak zdecyduje. Jeśli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub jeśli uważa, że nie potrzebuje już leku, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz także punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”):

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość), krwinek czerwonych (niedokrwistość) i (lub) neutrofili (rodzaju krwinek białych) (neutropenia), które może powodować nieprawidłowe krwawienia, gorączkę lub skłonność do powstawania siniaków bez odniesienia

- urazu (u pacjenta mogą występować zaburzenia krwi lub układu chłonnego) (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”)
- obecność płynu wokół płuc (wysięk opłucnowy).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukopenia)
- krwawienie z żołądka lub jelit (krwotok żołądkowo-jelitowy), które może obejmować obecność krwi w wymiocinach, stolcu (wypróżnieniach) lub moczu, albo objawiać się czarnymi stolcami (smolistymi, czarnymi wypróżnieniami) (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”)
- ból w klatce piersiowej
- toksyczne uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność), nieprawidłowa czynność wątroby, w tym zaburzenia czynności wątroby (nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby), którym może towarzyszyć świąd, zażółcenie białkówki oczu lub skóry, ciemne zabarwienie moczu oraz ból lub dyskomfort w prawej górnej części brzucha lub gorączka (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”)
- serce nie pompuje krwi tak dobrze, jak powinno (niewydolność serca)
- zmniejszony przepływ krwi do serca (niedokrwienie serca)
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG) predysponujące do omdleń, zawrotów głowy i kołatania serca
- zwiększone ciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze)
- zwiększone stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)
- ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
- płyn wokół serca (wysięk osierdziowy)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- nieprawidłowo wysokie ciśnienie krwi w tętnicach płucnych (nadciśnienie płucne)
- ostre zapalenie trzustki.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- gorączka związana z małą liczbą krwinek białych (gorączka neutropeniczna)
- uszkodzenie wątroby
- reakcja alergiczna zagrażająca życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- nieprawidłowe nagromadzenie płynu w płucach (ostry obrzęk płuc)
- wykwity skórne
- łuszcząca się wysypka (wysypka złuszczająca)
- zapalenie workowatej powłoki serca (zapalenie osierdzia)
- znaczne zmniejszenie liczby granulocytów (rodzaj krwinek białych, granulocytopenia)
- ciężkie zaburzenia skóry (rumień wielopostaciowy)
- nudności, spłycenie oddechu, nieregularne bicie serca, skurcze mięśni, drgawki, zmętnienie moczu i zmęczenie związane z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (duże stężenie potasu, kwasu moczowego i fosforu oraz małe stężenie wapnia we krwi), które mogą prowadzić do zaburzeń czynności nerek i ostrej niewydolności nerek (zespół rozpadu guza)
- niewydolność oddechowa.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ciężkie zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka), które mogą obejmować bolesną, czerwoną lub fioletową wysypkę rozprzestrzeniającą się i tworzącą pęcherze i (lub) inne zmiany, które zaczynają pojawiać się na błonach śluzowych (np. w jamie ustnej i na wargach) wskutek reakcji alergicznej
- śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenia powodujące bliznowacenie w płucach): objawy obejmują kaszel, trudności z oddychaniem, bolesne oddychanie
- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Bosulif mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- gorączka, obrzęk rąk, stóp lub twarzy (opuchlizna), zmęczenie, osłabienie
- zakażenie układu oddechowego
- zapalenie nosa i gardła
- zmiany wyników badań krwi mających na celu stwierdzenie, czy lek Bosulif wpływa na wątrobę (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej) i (lub) trzustkę (zwiększenie aktywności lipazy), nerki (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- zmniejszenie apetytu
- ból stawów (artralgia), ból pleców
- ból głowy
- wysypka skórna, która może być swędząca i (lub) uogólniona (wysypka)
- kaszel
- skrócenie oddechu (duszność)
- uczucie braku równowagi (zawroty głowy).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- nieżyt żołądka (zapalenie żołądka)
- ból
- grypa, zapalenie oskrzeli
- zmiany w wynikach badań krwi mających na celu stwierdzenie, czy lek Bosulif wpływa na serce (zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi), wątrobę (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy) i (lub) trzustkę (zwiększenie aktywności amylazy)
- małe stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia), nadmierna utrata płynów ustrojowych (odwodnienie)
- ból mięśni
- zmiana poczucia (zaburzenie) smaku
- szum w uszach
- pokrzywka, trądzik
- wrażliwość na promienie UV ze słońca i innych źródeł światła (reakcja nadwrażliwości na światło)
- swędzenie (świąd).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bosulif

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze oraz na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenie opakowania lub oznaki jego naruszenia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bosulif

- Substancją czynną leku jest bosutynib. Tabletki powlekane leku Bosulif dostępne są w różnych mocach.
Bosulif 100 mg: każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
Bosulif 400 mg: każda tabletka powlekana zawiera 400 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
Bosulif 500 mg: każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), poloksamery 188, powidon (E1201) oraz magnezu stearynian (E470b). Otoczka tabletki zawiera: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b) oraz żelaza tlenek żółty (E172, Bosulif 100 mg i 400 mg), lub żelaza tlenek czerwony (E172, Bosulif 400 mg i 500 mg) (patrz punkt 2 „Bosulif zawiera sól”).

Jak wygląda lek Bosulif i co zawiera opakowanie

Bosulif 100 mg tabletki powlekane to żółte, owalne, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „100” na drugiej.

Lek Bosulif 100 mg jest dostępny w blisterach zawierających 14 lub 15 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera 28, 30 lub 112 tabletek powlekanych.

Bosulif 400 mg tabletki powlekane to pomarańczowe, owalne, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „400” na drugiej.

Lek Bosulif 400 mg jest dostępny w blisterach zawierających 14 lub 15 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Bosulif 500 mg tabletki powlekane to czerwone, owalne, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „500” na drugiej.

Lek Bosulif 500 mg jest dostępny w blisterach zawierających 14 lub 15 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bosulif 50 mg kapsułki twarde
Bosulif 100 mg kapsułki twarde
bosutynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta i jego opiekuna.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bosulif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif
3. Jak przyjmować lek Bosulif
4. Możliwe działania niepożądane
6. Jak przechowywać lek Bosulif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bosulif i w jakim celu się go stosuje

Lek Bosulif zawiera substancję czynną bosutynib. Lek Bosulif jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych chorych na typ białaczki o nazwie przewlekła białaczka szpikowa z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph-dodatnia) w fazie przewlekłej, u których choroba ta została dopiero rozpoznana lub u których leki dotychczas stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej były nieskuteczne lub nieodpowiednie. Lek ten stosuje się także w leczeniu dorosłych pacjentów z Ph-dodatnią przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, u których leki dotychczas stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej były nieskuteczne lub nieodpowiednie.

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową Ph-dodatnią zmiana w DNA (materiale genetycznym) wyzwała sygnał, który nakazuje organizmowi wytwarzać zbyt dużo specyficznych krwinek białych zwanych granulocytami. Lek Bosulif blokuje ten sygnał, a tym samym wstrzymuje wytwarzanie tych krwinek.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Bosulif lub przyczyny przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif

Kiedy nie przyjmować leku Bosulif

- jeśli pacjent ma uczulenie na bosutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma uszkodzoną wątrobę i nie działa ona w prawidłowy sposób.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bosulif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z wątrobą. Należy

powiedzieć lekarzowi o wcześniejszych problemach z wątrobą, w tym o zapaleniu (zakażeniu lub stanie zapalnym) wątroby bez względu na jego rodzaj, jak również o wcześniejszym występowaniu którychkolwiek z oznak i objawów chorób wątroby (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), ponieważ lek Bosulif może wpływać na czynność wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif oraz przez pierwsze 3 miesiące leczenia, oraz w sytuacjach wskazanych klinicznie, lekarz powinien wykonywać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby u pacjenta.

- **jeśli u pacjenta występują biegunka i wymioty.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek z oznak i objawów zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Lekarz może przepisać lek przeciwbiegunkowy lub przeciwwymiotny i (lub) płyny w celu złagodzenia objawów. Lekarz może również tymczasowo wstrzymać stosowanie leku Bosulif, zmniejszyć jego dawkę lub całkowicie przerwać leczenie (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Bosulif”). Należy zapytać lekarza, czy zastosowanie leków przeciw nudnościom lub wymiotom z lekiem Bosulif może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia arytmii serca.
- **jeśli u pacjenta występują problemy związane z krwawieniem.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów problemów związanych z krwawieniem (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”) ponieważ lek Bosulif zmniejsza zdolność organizmu do zatrzymywania krwawień. Przez pierwszy miesiąc lekarz raz na tydzień, a następnie raz na miesiąc będzie zlecać wykonanie badania pełnej morfologii krwi. Lekarz może również tymczasowo wstrzymać stosowanie leku Bosulif, zmniejszyć jego dawkę lub całkowicie przerwać leczenie (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Bosulif”).
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie.** Należy powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu którychkolwiek oznak lub objawów, takich jak gorączka, problemy z oddawaniem moczu (np. pieczenie), nowy kaszel lub ból gardła, ponieważ lek Bosulif zmniejsza zdolność organizmu do zwalczania zakażeń.
- **jeśli u pacjenta doszło do zatrzymania płynów.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Bosulif wystąpią którekolwiek z następujących oznak i objawów zatrzymania płynów: obrzęk kostek, stóp lub nóg, trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel (mogą to być oznaki zatrzymania płynów w płucach lub w klatce piersiowej). Lekarz będzie obserwował pacjenta w celu wykrycia zatrzymania płynów i podejmie odpowiednie kroki w celu złagodzenia objawów.
- **jeśli u pacjenta występują problemy z sercem.** Należy powiedzieć lekarzowi o chorobach serca, takich jak niewydolność serca i zmniejszony przepływ krwi do serca, mogących prowadzić do zawału serca. Jeśli wystąpi duszność, zwiększenie masy ciała, ból w klatce piersiowej albo obrzęk dłoni, kostek lub stóp, należy niezwłocznie uzyskać pomoc medyczną.
- **jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowy rytm serca.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią arytmie lub nieprawidłowe objawy w badaniu EKG, nazywane „wydłużeniem odstępu QT”. Takie choroby zawsze są istotne, ale szczególne znaczenie mają w przypadku częstych lub przedłużonych biegunek, jak opisano powyżej. W przypadku omdlenia (utruty świadomości) lub wystąpienia nieregularnego bicia serca podczas przyjmowania leku Bosulif, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być oznaką ciężkiej choroby serca (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG). Lekarz będzie zlecał również wykonanie badań krwi przed i w trakcie terapii, a jeśli u pacjenta występuje zmniejszone stężenie potasu lub magnezu, wdroży odpowiednie leczenie w celu poprawy tych parametrów we krwi.
- **jeśli pacjent dowiedział się, że występują u niego problemy z nerkami.** Należy powiedzieć lekarzowi o częstszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu większej ilości moczu o bladym kolorze, oraz o rzadszym oddawaniu moczu i wytwarzaniu mniejszej ilości moczu o ciemnym

kolorze. Należy też powiedzieć lekarzowi o zmniejszeniu masy ciała oraz o występującym obrzęku stóp, kostek, nóg, rąk lub twarzy. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz oceni czynność nerek pacjenta i będzie ściśle monitorował czynność nerek w trakcie leczenia bosutynibem.

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B;** wynika to stąd, że lek Bosulif może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi badania w celu wykrycia tego zakażenia. Jeśli u pacjenta występuje to zakażenie, lekarz będzie ściśle monitorował pacjenta w celu wykrycia oznak i objawów zakażenia przez cały okres leczenia oraz przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.
- **jeśli u pacjenta występują lub występowały problemy z trzustką.** Należy powiedzieć lekarzowi o pojawieniu się bólu brzucha lub uczucia dyskomfortu w tym obszarze. Jeśli pacjent odczuwa ból brzucha, a badania krwi wykażą wysokie stężenie lipazy, enzymu, który pomaga organizmowi rozkładać tłuszcze zawarte w pożywieniu, lekarz może przerwać leczenie i zlecić odpowiednie badania w celu wykluczenia problemów z trzustką.
- **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących objawów: ciężkie wysypki skórne.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: bolesna, czerwona lub purpurowa rozprzestrzeniająca się wysypka, pęcherze i (lub) inne zmiany, które zaczynają powstawać na błonie śluzowej (np. w obrębie jamy ustnej i warg). Jeżeli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi ciężka reakcja skórna, lekarz zaleci całkowite przerwanie leczenia.
- **jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów: ból w boku, krew w moczu lub zmniejszona ilość moczu.** W przypadku bardzo ciężkiej choroby, organizm może nie być w stanie usunąć wszystkich składników obumierających komórek nowotworowych. Powikłanie to zwane jest zespołem rozpadu guza i może spowodować niewydolność nerek i problemy z sercem w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki leku Bosulif. Lekarz wie o możliwości wystąpienia tego powikłania i może zalecić, żeby pacjent był odpowiednio nawodniony, jak również podać inne leki, aby zapobiec jego wystąpieniu. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia, czy u pacjenta występuje zwiększone stężenie kwasu moczowego, a przed rozpoczęciem terapii wdroży odpowiednie leczenie w celu poprawy tego parametru.

Ochrona przed słońcem/promieniowaniem UV

Podczas przyjmowania bosutynibu pacjent może być bardziej wrażliwy na promienie słoneczne lub UV. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry narażone na działanie promieni słonecznych i stosować filtry przeciwsłoneczne o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

Pacjenci pochodzenia azjatyckiego

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Bosulif. Lekarz będzie ściśle monitorował stan pacjenta w celu wykrycia ciężkich działań niepożądanych, a zwłaszcza podczas zwiększania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Bosulif u osób w wieku poniżej 6 lat. Stosowanie tego leku nie było badane u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Bosulif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, witaminach i lekach ziołowych. Niektóre leki mogą wpływać na stężenia leku Bosulif w organizmie pacjenta. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków zawierających substancje czynne, takie jak wymienione poniżej.

Następujące substancje czynne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Bosulif:

- ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol i flukonazol stosowane do leczenia zakażeń grzybiczych,
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna oraz cyprofloksacyna stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- nefazodon stosowany do leczenia depresji,
- mibefradyl, diltiazem i werapamil stosowane do obniżania ciśnienia krwi u osób o wysokim ciśnieniu krwi,
- rytonawir, lopinawir/rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, atazanawir, amprenawir, fosamprenawir i darunawir stosowane do leczenia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)/AIDS,
- boceprewir i telaprewir stosowane do leczenia zapalenia wątroby typu C,
- aprepitant stosowany do zapobiegania nudnościom (mdłościom) i wymiotom, oraz do ich kontrolowania,
- imatynib stosowany do leczenia jednego z typów białaczki,
- kryzotynib stosowany do leczenia jednego z typów raka płuc, zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

Następujące substancje czynne mogą zmniejszać skuteczność leku Bosulif:

- ryfampicyna stosowana do leczenia gruźlicy,
- fenytoina i karbamazepina stosowane do leczenia padaczki,
- bozentan stosowany do obniżania wysokiego ciśnienia krwi w płucach (tętnicze nadciśnienie płucne),
- nafcylina - antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- ziele dziurawca (lek ziołowy wydawany bez recepty) stosowany do leczenia depresji,
- efawirenz i etrawiryna stosowane do leczenia zakażeń wirusem HIV/AIDS,
- modafinil stosowany do leczenia pewnych typów zaburzeń snu.

Należy unikać stosowania tych leków podczas leczenia lekiem Bosulif. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków. Lekarz może zmienić dawki tych leków, dawkę leku Bosulif lub zmienić lek na inny.

Następujące substancje czynne mogą wpływać na rytm serca:

- amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna oraz sotalol stosowane do leczenia zaburzeń serca,
- chlorochina, halofantryna stosowane do leczenia malarii,
- antybiotyki: klarytromycyna i moksyflokscacyna stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych,
- haloperydol stosowany do leczenia chorób psychiatrycznych, takich jak schizofrenia,
- domperidon stosowany do leczenia nudności i wymiotów lub do pobudzania wytwarzania mleka,
- metadon stosowany do leczenia bólu.

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania tych leków w trakcie leczenia lekiem Bosulif. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Inhibitory pompy protonowej (IPP) powinny być stosowane ostrożnie podczas leczenia lekiem Bosulif, ponieważ mogą zmniejszać jego skuteczność. Lekarz może rozważyć zastosowanie krótko działających leków zobojętniających jako alternatywy dla IPP. Jeśli jest to możliwe, należy zachować odstęp czasowy między przyjmowaniem leku Bosulif a lekami zobojętniającymi (tj. lek Bosulif przyjmować rano, a leki zobojętniające wieczorem).

W interakcje z lekiem Bosulif mogą wchodzić również inne leki, niewymienione powyżej. Jeśli pacjent nie ma pewności, czy powyższe informacje jego dotyczą, należy poradzić się lekarza.

Stosowanie leku Bosulif z jedzeniem i pić

Nie należy przyjmować leku Bosulif z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Bosulif może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko, dlatego nie należy przyjmować go w okresie ciąży, chyba że zostanie to uznane za konieczne. W ciąży lub gdy istnieje możliwość, że pacjentka może zajść w ciążę, przed zastosowaniem leku Bosulif należy poradzić się lekarza.

Kobietom przyjmującym Bosulif zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku. Wymioty i biegunka mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ze względu na ryzyko zmniejszenia płodności u mężczyzn, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bosulif należy rozważyć możliwość konserwacji nasienia.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Bosulif, ponieważ mogłoby to zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub uczucie nietypowego zmęczenia, to nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań niepożądanych.

Bosulif zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą kapsułkę twardą o mocy 50 mg lub 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Bosulif

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Bosulif będzie przepisywany wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leków stosowanych do leczenia białaczki.

Dawka i sposób podawania*Dorośli pacjenci*

Zalecana dawka u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową to 400 mg raz na dobę. Zalecana dawka u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nie powiodło się lub było nieodpowiednie to 500 mg raz na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki lub nie reaguje prawidłowo na lek Bosulif, lekarz może odpowiednio dostosować dawkę.

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsi)

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną chorobą to 300 mg/m² powierzchni ciała podawana raz na dobę. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży z opornością na leczenie lub jego nietolerancją to 400 mg/m² powierzchni ciała podawana raz na dobę.

Zalecenia dotyczące dawki znajdują się w poniższej tabeli. W razie potrzeby, w celu uzyskania zalecanej dawki można łączyć tabletki powlekane i (lub) kapsułki twarde o różnej mocy bosutynibu (patrz Ulotka dołączona do opakowania z tabletkami powlekanymi).

Dawkowanie bosutynibu u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną chorobą oraz z opornością na leczenie lub jego nietolerancją

Powierzchnia ciała	Zalecana dawka – nowo rozpoznana choroba	Zalecana dawka – oporność na leczenie lub jego nietolerancja
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*

* maksymalna dawka początkowa (odpowiadająca maksymalnej dawce początkowej we wskazaniu dla dorosłych)

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki lub nie reaguje prawidłowo na lek Bosulif, lekarz może odpowiednio dostosować dawkę.

Kapsułki należy przyjmować raz na dobę podczas posiłku. Kapsułki twarde należy połykać w całości.

Instrukcje dotyczące przygotowania dawki u pacjentów niezdolnych do połykania

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej kapsułki twardej, każdą kapsułkę można otworzyć i jej zawartość wymieszać z musm jabłkowym lub jogurtem. Wymieszanej zawartości kapsułki twardej z musm jabłkowym lub jogurtem nie można traktować jako substytutu właściwego posiłku, dawkę leku należy przyjmować z posiłkiem aby poprawić trawienie leku.

Wyjąć z opakowania wymaganą liczbę kapsułek twardych, by przygotować wskazaną dawkę. Do czystego pojemnika wlać odpowiednią, podaną w poniższej tabeli ilość musu jabłkowego lub jogurtu o temperaturze pokojowej. Ostrożnie otworzyć każdą kapsułkę twardą, dodać całą jej zawartość do musu jabłkowego lub jogurtu i następnie wymieszać pełną dawkę leku z musm jabłkowym lub jogurtem. Pacjent powinien niezwłocznie spożyć całą mieszaninę, bez przeżuwania. Nie przechowywać mieszaniny w celu jej późniejszego użycia. Jeżeli cała porcja nie zostanie połknięta, nie przyjmować dodatkowej dawki. Odczekać do następnego dnia, by wznowić dawkowanie. Aby ułatwić podawanie leku, zalecaną objętość musu jabłkowego lub jogurtu podano w tabeli poniżej.

Dawka leku Bosulif podczas stosowania kapsułek twardych i objętość płynnego pokarmu

Dawka	Objętość musu jabłkowego lub jogurtu
200 mg	20 ml (4 łyżeczki)
250 mg	25 ml (5 łyżeczek)
300 mg	30 ml (6 łyżeczek)
350 mg	30 ml (6 łyżeczek)
400 mg	35 ml (7 łyżeczek)
500 mg	45 ml (9 łyżeczek)

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bosulif

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek leku Bosulif lub większej dawki niż potrzebna, należy natychmiast poradzić się lekarza. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi opakowanie leku lub tę ulotkę. Pacjent może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Bosulif

Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło mniej niż 12 godzin, należy przyjąć zalecaną dawkę. Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze kolejnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku Bosulif

Nie należy przerywać przyjmowania leku Bosulif, chyba że lekarz tak zdecyduje. Jeśli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub jeśli uważa, że nie potrzebuje już leku, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz także punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”):

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość), krwinek czerwonych (niedokrwistość) i (lub) neutrofili (rodzaju krwinek białych) (neutropenia), które może powodować nieprawidłowe krwawienia, gorączkę lub skłonność do powstawania siniaków bez odniesienia urazu (u pacjenta mogą występować zaburzenia krwi lub układu chłonnego) (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”)
- obecność płynu wokół płuc (wysięk opłucnowy).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukopenia)
- krwawienie z żołądka lub jelit (krwotok żołądkowo-jelitowy), które może obejmować obecność krwi w wymiocinach, stolcu (wypróżnieniach) lub moczu, albo objawiać się czarnymi stolcami (smolistymi, czarnymi wypróżnieniami) (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”)
- ból w klatce piersiowej
- toksyczne uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność), nieprawidłowa czynność wątroby, w tym zaburzenia czynności wątroby (nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby), którym może towarzyszyć świąd, zażółcenie białkówki oczu lub skóry, ciemne zabarwienie moczu oraz ból lub dyskomfort w prawej górnej części brzucha lub gorączka (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Bosulif”)
- serce nie pompuje krwi tak dobrze, jak powinno (niewydolność serca)
- zmniejszony przepływ krwi do serca (niedokrwienie serca)
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG) predysponujące do omdleń, zawrotów głowy i kołatania serca
- zwiększone ciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze)
- zwiększone stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)
- ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
- płyn wokół serca (wysięk osierdziowy)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- nieprawidłowo wysokie ciśnienie krwi w tętnicach płucnych (nadciśnienie płucne)
- ostre zapalenie trzustki.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- gorączka związana z małą liczbą krwinek białych (gorączka neutropeniczna)

- uszkodzenie wątroby
- reakcja alergiczna zagrażająca życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- nieprawidłowe nagromadzenie płynu w płucach (ostra obrzęk płuc)
- wykwity skórne
- łuszcząca się wysypka (wysypka złuszcząca)
- zapalenie workowatej powłoki serca (zapalenie osierdzia)
- znaczne zmniejszenie liczby granulocytów (rodzaj krwinek białych, granulocytopenia)
- ciężkie zaburzenia skóry (rumień wielopostaciowy)
- nudności, spłyconie oddechu, nieregularne bicie serca, skurcze mięśni, drgawki, zmętnienie moczu i zmęczenie związane z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (duże stężenie potasu, kwasu moczowego i fosforu oraz małe stężenie wapnia we krwi), które mogą prowadzić do zaburzeń czynności nerek i ostrej niewydolności nerek (zespół rozpadu guza)
- niewydolność oddechowa.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ciężkie zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka), które mogą obejmować bolesną, czerwoną lub fioletową wysypkę rozprzestrzeniającą się i tworzącą pęcherze i (lub) inne zmiany, które zaczynają pojawiać się na błonach śluzowych (np. w jamie ustnej i na wargach) wskutek reakcji alergicznej
- śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenia powodujące bliznowacenie w płucach): objawy obejmują kaszel, trudności z oddychaniem, bolesne oddychanie
- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Bosulif mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- gorączka, obrzęk rąk, stóp lub twarzy (opuchlizna), zmęczenie, osłabienie
- zakażenie układu oddechowego
- zapalenie nosa i gardła
- zmiany wyników badań krwi mających na celu stwierdzenie, czy lek Bosulif wpływa na wątrobę (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej) i (lub) trzustkę (zwiększenie aktywności lipazy), nerki (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- zmniejszenie apetytu
- ból stawów (artralgia), ból pleców
- ból głowy
- wysypka skórna, która może być swędząca i (lub) uogólniona (wysypka)
- kaszel
- skrócenie oddechu (duszność)
- uczucie braku równowagi (zawroty głowy).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- nieżyt żołądka (zapalenie żołądka)
- ból
- grypa, zapalenie oskrzeli
- zmiany w wynikach badań krwi mających na celu stwierdzenie, czy lek Bosulif wpływa na serce (zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi), wątrobę (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy) i (lub) trzustkę (zwiększenie aktywności amylazy)
- małe stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia), nadmierna utrata płynów ustrojowych (odwodnienie)
- ból mięśni
- zmiana poczucia (zaburzenie) smaku

- szum w uszach
- pokrzywka, trądzik
- wrażliwość na promienie UV ze słońca i innych źródeł światła (reakcja nadwrażliwości na światło)
- swędzenie (świąd).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bosulif

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenie opakowania lub oznaki jego naruszenia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bosulif

- Substancją czynną leku jest bosutynib. Kapsułki twarde leku Bosulif dostępne są w różnych mocach.
Bosulif 50 mg: każda kapsułka twarda zawiera 50 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
Bosulif 100 mg: każda kapsułka twarda zawiera 100 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej).
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), poloksamery 188, powidon (E1201) i magnezu stearynian (E470b). Otoczka kapsułki twardej zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172). Tusz do nadruku zawiera: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), roztwór amoniaku, skoncentrowany (E527), żelaza tlenek czarny (E172) i potasu wodorotlenek (E525) (patrz punkt 2 „Bosulif zawiera sól”).

Jak wygląda lek Bosulif i co zawiera opakowanie

Bosulif 50 mg kapsułki twarde mają biały korpus i pomarańczowe wieczko z nadrukiem „BOS 50” na korpusie i „Pfizer” na wieczku, wykonanymi czarnym tuszem. Lek Bosulif 50 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 30 kapsułek twardych.

Bosulif 100 mg kapsułki twarde mają biały korpus i brązowawo-czerwone wieczko z nadrukiem „BOS 100” na korpusie i „Pfizer” na wieczku, wykonanymi czarnym tuszem. Lek Bosulif 100 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 150 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 Α.Ε.
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
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)8 550 520 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.