CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosutinib Onkogen, 100 mg, tabletki powlekane
Bosutinib Onkogen, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bosutinib Onkogen, 100 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg bosutynibu.

Bosutinib Onkogen, 500 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg bosutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Bosutinib Onkogen, 100 mg, tabletki powlekane
Żółta, owalna (szerokość: 6 mm; długość: 11 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „C18” na jednej stronie.

Bosutinib Onkogen, 500 mg, tabletki powlekane
Różowa, owalna (szerokość: 10 mm; długość: 18 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „C20” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bosutinib Onkogen jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:
- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myelogenous leukaemia*) z chromosomem Philadelphia (CML Ph+) w fazie przewlekłej (CP, ang. *chronic phase*).
- CML Ph+ w fazie przewlekłej (CP), fazie akceleracji (AP, ang. *accelerated phase*) oraz w fazie przełomu blastycznego (BP, ang. *blast phase*), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są uważane za odpowiednie opcje leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Dawkowanie

Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP
Zalecana dawka to 400 mg bosutynibu raz na dobę. Dawkę 400 mg można zapewnić stosując tabletki po 100 mg.

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.

Dostosowanie dawki

W badaniu klinicznym I/II fazy z udziałem pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, zwiększenie dawki z 500 mg do 600 mg raz na dobę podawanej wraz z posiłkiem było dozwolone u pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, ang. *complete haematologic response*) lub do 12. tygodnia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, ang. *complete cytogenetic response*) i u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia o możliwym związku ze stosowaniem badanego produktu. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg stopniowe zwiększanie dawki o 100 mg do maksymalnie 600 mg raz na dobę podawanej z posiłkiem było dozwolone u pacjentów, jeśli w 3. miesiącu leczenia nie odnotowano transkryptów BCR-ABL (ang. *breakpoint cluster region-Abelson*) w ilości ≤ 10%, nie wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, a nasilenie wszystkich objawów toksyczności niehematologicznej 2. stopnia zmniejszyło się do co najmniej 1. stopnia. W badaniu klinicznym IV fazy z udziałem pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*), zwiększanie dawki z 500 mg do 600 mg, podawanej raz na dobę razem z posiłkiem było dozwolone u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią lub objawami progresji choroby, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ani utrzymujące się zdarzenia niepożądane 2. stopnia.

W badaniu I/II fazy z udziałem pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję i u których leczenie rozpoczęto od dawki ≤ 500 mg na dobę, dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg na dobę u 93 (93/558; 16,7%) pacjentów.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP, u których leczenie rozpoczęto od dawki 400 mg, dawkę bosutynibu do 500 mg na dobę zwiększono łącznie u 58 (21,6%) pacjentów. Ponadto u 10,4% pacjentów w grupie otrzymującej bosutynib zwiększono dawkę do 600 mg na dobę.

W badaniu IV fazy z udziałem pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej jednym TKI, którzy rozpoczęli leczenie bosutynibem w dawce 500 mg na dobę, u jednego pacjenta (0,6%) zwiększono dawkę do 600 mg na dobę.

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

Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych

Niehematologiczne działania niepożądane
W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie produktu 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 na dobę; jednak nie określono ich skuteczności.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: w przypadku ponad pięciokrotnego 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 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).

Hematologiczne działania niepożądane
W przypadku wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej neutropenii i małopłytkowości zalecane jest zmniejszenie dawki według schematu opisanego w tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości

ANC[a] < 1,0 x 10^9/L i (lub) płytki krwi < 50 x 10^9/L	Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości ≥ 1,0 x 10^9/L i płytek krwi ≥ 50 x 10^9/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 leczenie wznowić od dawki zmniejszonej o 100 mg. W przypadku nawrotu cytopenii po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o dodatkowe 100 mg. Dawki mniejsze od 300 mg na dobę były stosowane, jednak nie określono ich skuteczności.

[a] ANC, *absolute neutrophil count* = bezwzględna liczba neutrofili

Szczególne populacje

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 x 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 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 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 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 długotrwałe 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 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem 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 Cockrofta-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 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 przebytym 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 przebytymi 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 przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bosutynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Bosutinib Onkogen należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków (patrz punkt 5.2). Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

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

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby
Leczenie bosutynibem 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 jednoczesnego 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 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 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 może wiązać się z zatrzymaniem płynów w organizmie, w tym wysiękiem osierdziowym, wysiękiem opłucnowym, obrzękiem płuc i (lub) 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.

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 przebytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, dusznicą bolesną niestabilną lub istotną klinicznie bradykardią, oraz 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 pacjentów 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*). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg mediana zmniejszenia wartości eGFR 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 u pacjentów poddawanych leczeniu. 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 u pacjentów poddawanych leczeniu. 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 m^2 po roku, 12,3 mL/min/1,73 m² po 5 latach i 15,9 mL/min/1,73 m^2 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 m^2 po roku i 14,5 mL/min/1,73 m^2 po 4 latach leczenia.

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 jednoczesne 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 umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 x GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji (AUC) (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 jednoczesnego 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 jednoczesnego 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 w diecie
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o mocy 100 mg lub 500 mg. Pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie należy poinformować, że ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na bosutynib

Inhibitory CYP3A
Należy unikać jednoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi inhibitorami CYP3A (w tym m.in. 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 (w tym m.in. flukonazolem, cyprofloksacyną, erytromycyną, diltiazemem, werapamilem, amprenawirem, atazanawirem, darunawirem/rytonawirem, fosamprenawirem, aprepitantem, kryzotynibem, imatynibem), ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu.

W przypadku jednoczesnego 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 jednocześnie 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 jednocześnie 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 jednoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi induktorami CYP3A (w tym m.in. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*) lub induktorami CYP3A o średniej sile działania (w tym m.in. bozentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną), ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu.

Z powodu dużego zmniejszenia ekspozycji na bosutynib występującego podczas jednoczesnego 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 jednoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi induktorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność.

Po jednoczesnym 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 jednoczesnego podawania bosutynibu z inhibitorami pompy protonowej należy zachować szczególną ostrożność. Należy rozważyć stosowanie krótko działających leków zobojętniających zamiast inhibitorów pompy protonowej i w miarę możliwości, należy również rozdzielić w czasie podanie bosutynibu i leków zobojętniających (np. bosutynib przyjmować rano, a leki zobojętniające — wieczorem). W warunkach *in vitro* bosutynib wykazuje zależną od pH rozpuszczalność w wodzie. Po jednoczesnym 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 jednocześnie 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 jakiekolwiek 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, ale może mieć zdolność hamowania BCRP w przewodzie pokarmowym i OCT1.

Leki przeciwarytmiczne 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 leki przeciwarytmiczne, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol, lub inne leki mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, domperidon, haloperydol, metadon i moksyfloksacyna (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). Bosutynibu nie zaleca się stosować 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 obsługiwania maszyn

Bosutynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania 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 1372 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 wykazujący oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. ALL, *acute lymphoblastic leukaemia*) z chromosomem Ph+. Grupa ta obejmowała 268 (rozpoczynających leczenie od dawki 400 mg) i 248 (rozpoczynających leczenie od dawki 500 mg) nieleczonych wcześniej pacjentów z CML, którzy brali udział w 2 badaniach fazy III, 60 (rozpoczynających leczenie od dawki 400 mg) nieleczonych wcześniej pacjentów z CML, którzy brali udział w badaniu fazy II, 570 i 63 (w badaniach fazy II, rozpoczynających leczenie od dawki 500 mg) leczonych wcześniej pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+, którzy brali udział w 2 badaniach fazy I/II, oraz 163 (rozpoczynających leczenie od dawki 500 mg) pacjentów z leczoną wcześniej CML, którzy brali udział w badaniu IV fazy. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 55,1 miesiąca (zakres: 0,2–60,05 miesiąca), 61,6 miesiąca (zakres: 0,03–145,86 miesiąca), 15,3 miesiąca (zakres: 0,3–21,8 miesiąca), 11,1 miesiąca (zakres: 0,03–170,49 miesiąca), 30,2 miesiąca (zakres: 0,2–85,6 miesiąca) i 37,80 miesiąca (zakres: 0,16–50,0 miesiąca). W analizach bezpieczeństwa uwzględniono dane z zakończonego badania kontynuacyjnego.

W przypadku 1349 (98,3%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane dowolnego stopnia toksyczności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi przez ≥ 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 ≥ 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%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania bosutynibu (tabela 2). Poniższy wykaz powstał na podstawie oceny danych dotyczących działań niepożądanych uzyskanych od 1372 pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką CML w fazie przewlekłej lub pacjentów z CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję lub pacjentów z ALL Ph+, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), 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 2. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych (w tym zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie nosogardzieli
Często	Zapalenie płuc (w tym atypowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, martwicze zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc), grypa (w tym grypa H1N1), 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 (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi), neutropenia (w tym zmniejszenie liczby neutrofili), niedokrwistość (w tym zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)
Często	Leukopenia (w tym zmniejszenie liczby krwinek białych)
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	Odwodnienie, hiperkaliemia (w tym zwiększenie stężenia potasu we krwi), hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi)
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy

Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	
Często	Płyn w jamie osierdzia
Niezbyt często	Zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze (w tym podwyższone ciśnienie tętnicze, zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego, nadciśnienie samoistne, przełom nadciśnieniowy)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Płyn w jamie opłucnej, duszność, kaszel
Często	Nadciśnienie płucne (w tym tętnicze nadciśnienie płucne, podwyższone tętnicze ciśnienie płucne), niewydolność oddechowa
Niezbyt często	Ostry obrzęk płuc (w tym obrzęk płuc)
Częstość nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, bolesność uciskowa brzucha, ból żołądka i jelit)
Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu, krwawienie z żołądka, krwawienie z jelit, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z odbytnicy, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego), zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Objawy hepatotoksyczności (w tym zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby), nieprawidłowa czynność wątroby (w tym zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększone wartości parametrów czynnościowych wątroby, zwiększona aktywność aminotransferaz)
Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby (w tym polekowe uszkodzenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka (w tym wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem), świąd
Często	Nadwrażliwość na światło (w tym polimorficzna osutka świetlna), pokrzywka, trądzik
Niezbyt często	Rumień wielopostaciowy, złuszczająca się wysypka, osutki polekowe
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	Obrzęk (w tym obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęki obwodowe, obrzęk okołooczodołowy, opuchlizna okołooczodołowa, opuchlizna obwodowa, opuchlizna, opuchlizna powiek), gorączka, zmęczenie (w tym astenia, złe samopoczucie)
Często	Ból w klatce piersiowej (w tym dyskomfort w klatce piersiowej), ból
Badania diagnostyczne	

Bardzo często	Zwiększona aktywność lipazy (w tym hiperlipazemia), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (w tym nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie stężenie kreatyniny we krwi
Często	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (w tym zespół wydłużonego QT), zwiększona aktywność amylazy we krwi (w tym hiperamylazemia), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (w tym hiperbilirubinemia, zwiększone stężenie bilirubiny związanej, zwiększone stężenie bilirubiny niezwiązanej)

** Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu bosutynibu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przedstawione poniżej opisy są oparte na populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa składającej się z 1372 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP lub u których wystąpiła oporność albo nietolerancja wcześniejszego leczenia CML w fazie CP, AP lub BP bądź ALL z chromosomem Ph+ którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Spośród 372 (27,1%) 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. U tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 29 dni (zakres: 1–3999 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 1–3682 dni).

Spośród 209 (15,2%) 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 wynosiła 15 dni (zakres: 1–913 dni).

Spośród 472 (34,4%) 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 wynosiła 28 dni (zakres: 1–1688 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 15 dni (zakres: 1–3921 dni).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy AlAT lub AspAT (wszystkich stopni), mediana czasu do zaobserwowania tych działań niepożądanych wynosiła 29 dni (zakres dla AlAT i AspAT: 1–3995 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła odpowiednio 17 dni (zakres: 1–1148 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 ≥ 3 x GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej > 2 x GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej < 2 x GGN), z wykluczeniem innych przyczyn, wystąpiły u 2/1711 (0,1%) 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 1103 (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 wynosiła 2 dni (zakres: 1–2702 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni (zakres: 1–4247 dni).

Spośród 1103 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
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).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 z chromosomem 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 moksyfloksacynę 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 chromosomem 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 chromosomem 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 IV fazy 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 i bezpieczeństwo

Badanie kliniczne z udziałem wcześniej nieleczonych 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 chromosomem Philadelphia (Ph+) lub bez niego (Ph-) [populacja z zaplanowanym leczeniem (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 z zaplanowanym leczeniem (mITT ang. *modified intent-to-treat*)].

Pierwszorzędowym 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 leczoną imatynibem dla populacji mITT. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR-ABL/ABL) ≤ 0,1% w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.

Do głównych drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, ang. *complete cytogenic 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 nieznanej 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 3.

Tabela 3. 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 *p* 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 *p* 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 *p* w teście jednostronnym	0,0037[b]		

Uwaga: MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR- ABL/ABL) ≤ 0,1% w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 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 Cochrana-Mantela-Haenszela;
CCyR = całkowita odpowiedź cytogenetyczna; mITT = zmodyfikowana populacja z zaplanowanym leczeniem; 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 MR^4 (zdefiniowany jako udział kopii BCR-ABL ≤ 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 4).

Tabela 4. 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 *p* 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 *p* 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 *p* 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 (BCR-ABL/ABL) ≤ 0,1% w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.
Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; CMH = test Cochrana-Mantela-Haenszela; mITT = zmodyfikowana populacja z zaplanowanym leczeniem; 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, MR^4 i $MR^{4.5}$, był większy w grupie leczonej bosutynibem niż w grupie leczonej imatynibem (tabela 5). Odsetki MMR uzyskanych do 60. miesiąca w podgrupach ryzyka wyodrębnionych na podstawie wskaźnika Sokala podsumowano w tabeli 6.

Tabela 5. 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/ MR^4/ $MR^{4.5}$zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR-ABL/ABL) ≤ 0,1/0,01/0,0032% w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3/4/4,5 rzędu wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000/9800/30 990 transkryptach ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.
Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; mITT = zmodyfikowana populacja z zaplanowanym leczeniem; MMR = większa odpowiedź molekularna; MR = odpowiedź molekularna;

N/n = liczba pacjentów.
[a] Skorygowano pod względem regionu geograficznego i wskaźnika Sokala podczas randomizacji.

Tabela 6. 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)

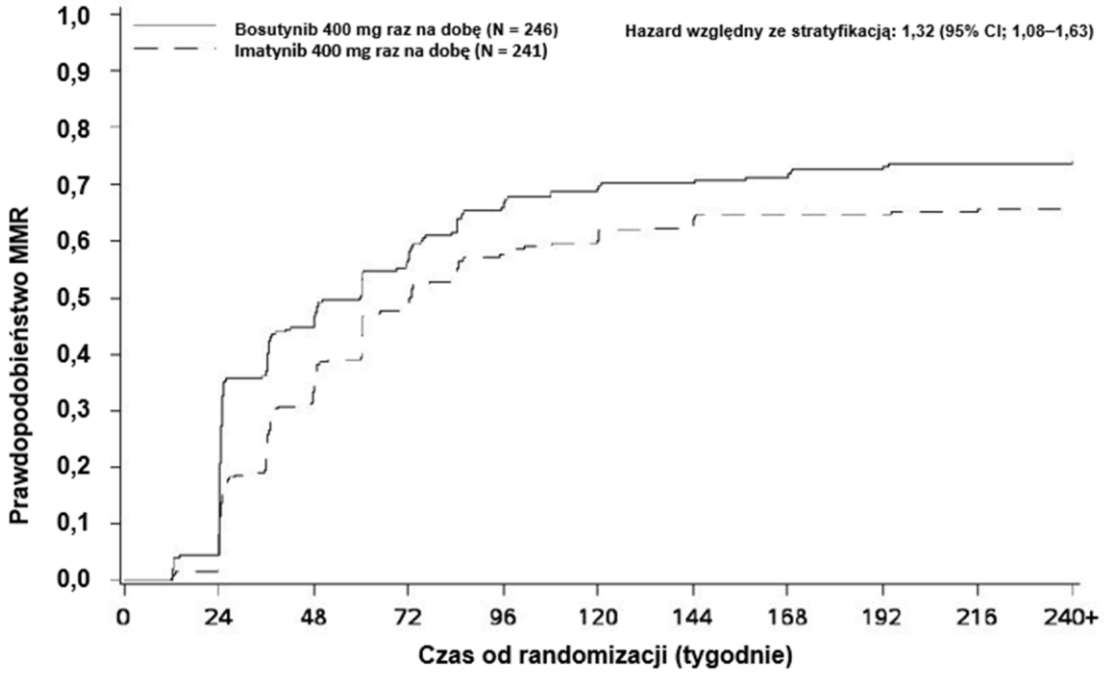
Uwaga: Wartości procentowe obliczono na podstawie liczby pacjentów w każdej z badanych grup. MMR zdefiniowano jako stosunek liczby kopii genu BCR-ABL do liczby kopii genu ABL (BCR-ABL/ABL) ≤ 0,1% w skali międzynarodowej (co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 rzędy wielkości w stosunku do wystandaryzowanej wartości wyjściowej) przy co najmniej 3000 transkryptów ABL według oceny przeprowadzonej przez laboratorium centralne.
Skróty: BCR-ABL = gen fuzyjny BCR-ABL; CI = przedział ufności; mITT = zmodyfikowana populacja z zaplanowanym leczeniem; 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, MR^4 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, MR^4 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.

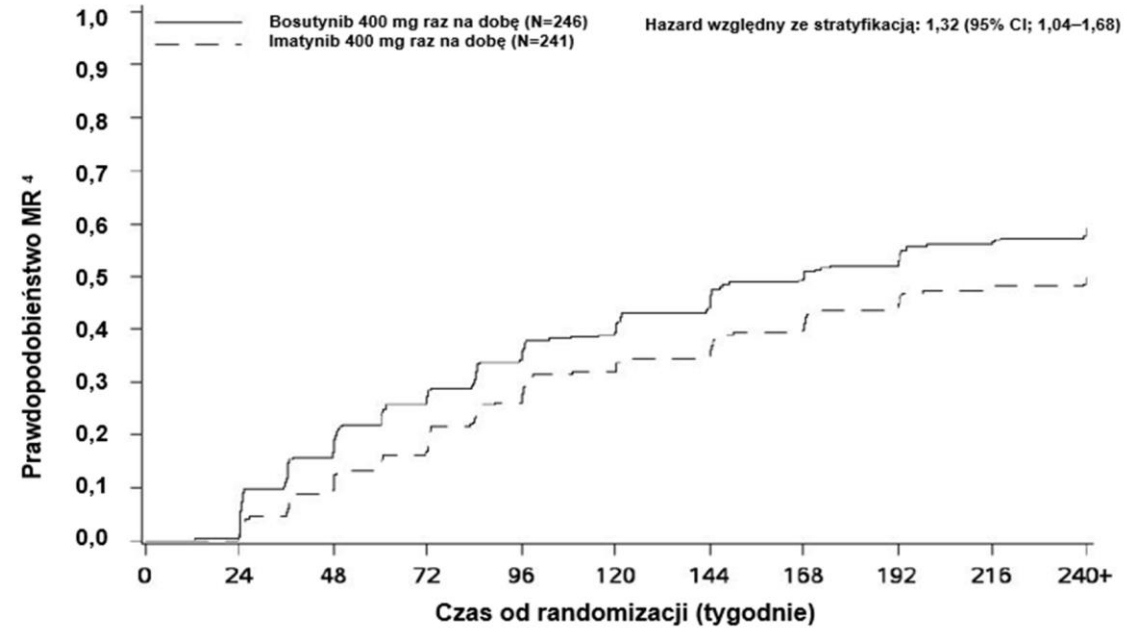
Rycina 1 — Skumulowana częstość występowania MMR (populacja mITT)



Liczba zagrożonych pacjentów (zdarzenia skumulowane):

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

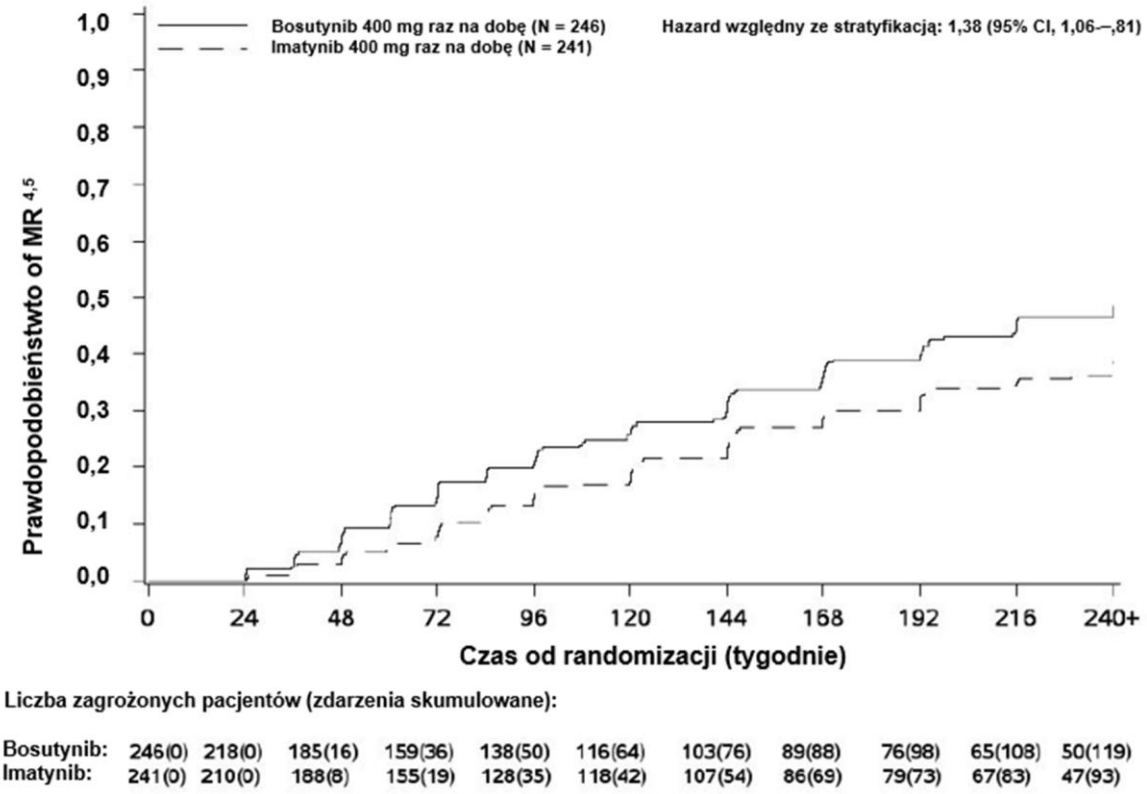
Rycina 2 — Skumulowana częstość występowania MR[4] (populacja mITT)



Liczba zagrożonych pacjentów (zdarzenia skumulowane):

Bosutynib:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatynib:	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)



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 MR^4 zdefiniowaną za pomocą następujących kryteriów: leczenie przez co najmniej 3 lata i uzyskanie co najmniej MR^4 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 ≤ 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 7.

Tabela 7. Wyniki uzyskane w 60. miesiącu w grupie leczonej bosutynibem u pacjentów z BCR-ABL w ilości ≤ 10%, w porównaniu z pacjentami z BCR-ABL w ilości > 10% w 3. miesiącu w populacji ITT

Bosutynib (N=248)	**Pacjenci z BCR-ABL ≤ 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 z zaplanowanym leczeniem (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 (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 występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) poddawani wcześniej leczeniu co najmniej 1 TKI (imatynibem).

Pierwszorzędowym 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 przerwali 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 chromosomem 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 chromosomem 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 8.

Pacjenci z CML w fazie AP i fazie BP
Wyniki dotyczące skuteczności dla CML z chromosomem 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 8.

Tabela 8. 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 nilotynibem**	**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, % (95% CI)	59,9 (53,7; 65,9)	42,0 (32,7; 51,7)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95% CI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
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 70,7 (63,1; 78,3)	N=47 66,6 (51,5; 81,7)	N=29 40,8 (20,9; 60,7)	N=20 21,2 (0,1; 42,3)

K-M w roku 5, % (95% CI) **K-M w roku 10, % (95% CI)** **Mediana, tygodnie (95% CI)**	65,3 (56,6; 74,0) No	55,3 (36,3; 74,4) No	40,8 (20,9; 60,7) 84,0 (24,0; Ne)	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] **K-M w roku 5, % (95% CI)** **K-M w roku 10, % (95% CI)** **Mediana, tygodnie (95% CI)**	N=130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8) No	N=36 54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; Ne)	N=22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; Ne)	N=15 24,9 (0,9; 48,9) Ne 20,0 (9,1; 29,6)
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,e] **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) N/R	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, % (95%CI)[d]** **CumInc w roku 10, % (95%CI)[d]**	N=284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5)	N=119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2)	N=79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,2)	N=64 67,2 (56,6; 79,7) Ne
Całkowity czas przeżycia[c] **K-M w roku 5, % (95% CI)** **K-M w roku 10, % (95% CI)** **Mediana, miesiące (95% CI)**	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/ MR[4] zdefiniowano jako liczbę kopii transkryptów BCR-ABL ≤ 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/ MR[4] 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 ryc. 4.

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

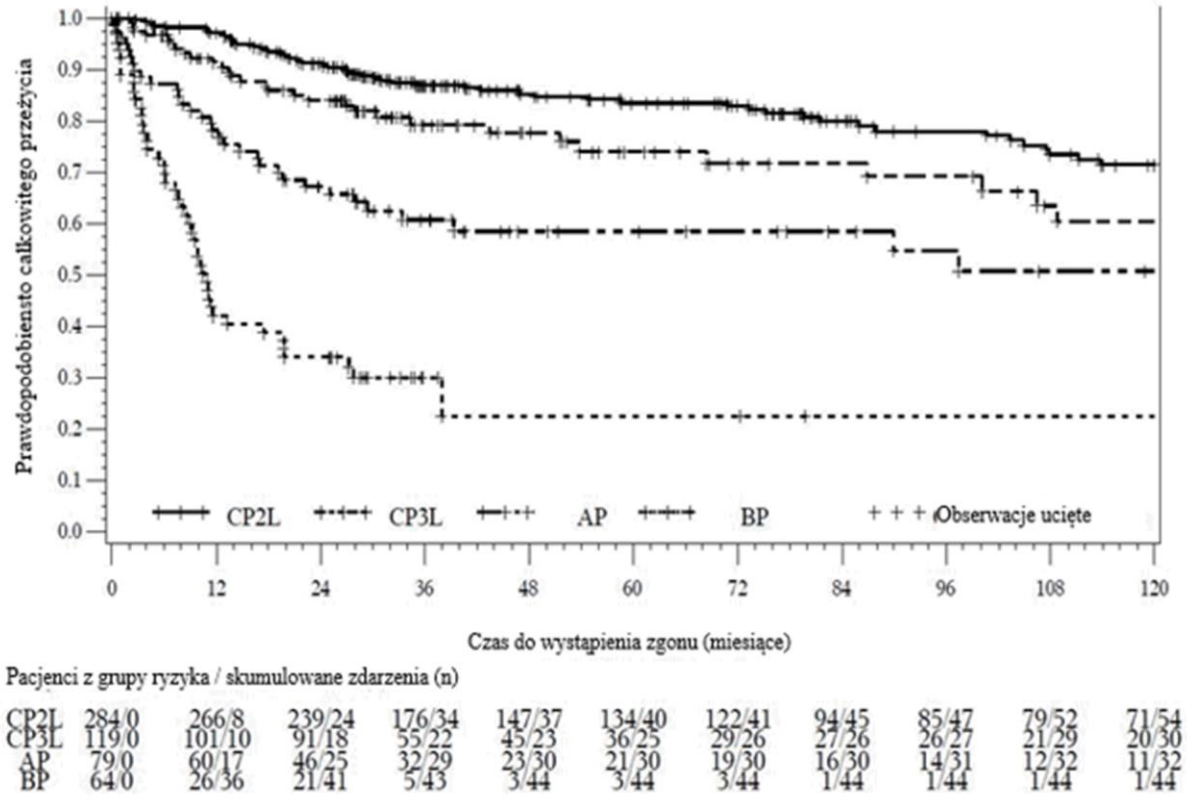


Tabela 9. Odpowiedź według statusu mutacji BCR-ABL w punkcie wyjściowym u populacji kwalifikującej się do oceny z CML w fazie przewlekłej: po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu i dasatynibu, i (lub) nilotynibu (trzecia linia)

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 (20)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
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.

Pierwszorzędowym 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 byli wcześniej otrzymali jakakolwiek terapię TKI, pierwszorzędowym 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
Pierwszorzędowy punkt końcowy była skumulowana częstość występowania potwierdzonej MCyR (95% CI) do 1 roku (52 tygodnie), która wynosiła 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 10.

Tabela 10. 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]	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95% CI)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95% CI)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Skumulowana odpowiedź molekularna[a,b]	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95% CI)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
MR[4], % (95% CI)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
MR[4.5], % (95% CI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)

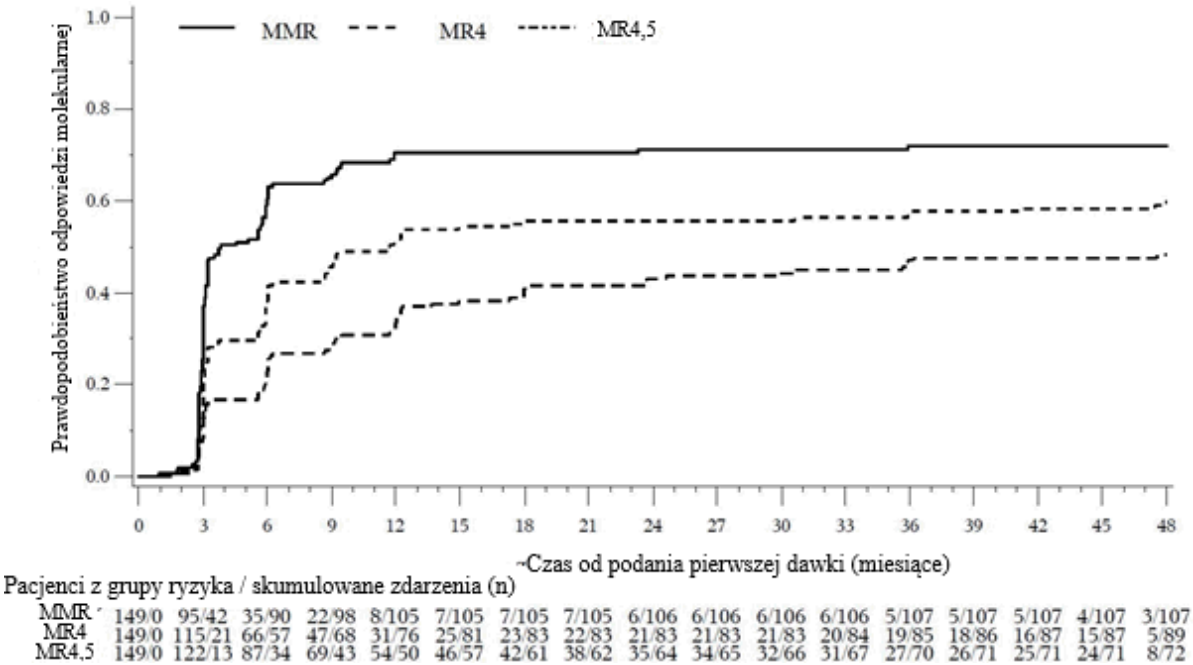
Czas do wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej wyłącznie w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź[b], mediana (zakres), miesiące				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
Czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej[b]				
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)
Czas do wystąpienia odpowiedzi molekularnej wyłącznie w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź, 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)
MR[4]	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR[4,5]	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
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)
MR[4], 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; MR^4=≥ 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 próbce 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, MR^4 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, MR^4 and $MR^{4,5}$, 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 11.

Tabela 11. Uzyskane odpowiedzi molekularne

	Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej	**Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej**	**Pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, leczeni wcześniej**	**Łączna kohorta pacjentów z CML Ph+ w fazie CP**

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

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; MR^4=≥ 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.
[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, MR^4 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.

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
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego bosutynib w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 i C_{max} w zakresie dawki 200–600 mg. Pożywienie powoduje 1,8-krotne zwiększenie wartości C_{max} bosutynibu i 1,7-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w porównaniu z podaniem na czczo. U pacjentów z CML wartość C_{max} w stanie stacjonarnym [średnia geometryczna, procentowy współczynnik zmienności (CV%)] wynosiła 145 (14) ng/mL, a wartość AUC_{ss} [średnia geometryczna, CV (%)] 2700 (16) ng•h/mL po podaniu bosutynibu w dawce 400 mg raz na dobę podczas posiłku. Po podaniu bosutynibu w dawce 500 mg raz na dobę podczas posiłku wartość C_{max} wynosiła 200 (6) ng/mL, zaś wartość AUCss 3640 (12) ng•h/mL. Rozpuszczalność bosutynibu w wodzie jest zależna od pH, a wchłanianie zmniejsza się wraz ze wzrostem pH w żołądku (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja
Po podaniu pojedynczej dożylnej 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 ≤ 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 $t_{½}$ 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 ciężkim 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 występowaniem 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
Bosutynibu nie badano jeszcze u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bosutynib poddano 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 źrenic i zaburzenia chodu. Nie ustalono poziomu bez obserwowanego działania (NOEL, ang. *No observed effect level*) dla rozmiaru źrenic, 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 większych 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. na dobę) i samic (3 mg/kg mc. na dobę), skutkowała 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 szczurząt urodzonych przez samice otrzymujące dawki ≥ 30 mg/kg mc. na dobę, a w przypadku ciężarnych samic otrzymujących dawkę 70 mg/kg mc. na 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. na 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. na 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 szczurząt.

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 (E 460)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Bosutinib Onkogen, 100 mg, tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Bosutinib Onkogen, 500 mg, tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku lub blistry perforowane jednodawkowe Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

Bosutinib Onkogen, 100 mg, tabletki powlekane
Każde opakowanie zawiera 28 tabletek.
Każde opakowanie zawiera 28 x 1 tabletka.

Bosutinib Onkogen, 500 mg, tabletki powlekane
Każde opakowanie zawiera 28 tabletek.
Każde opakowanie zawiera 28 x 1 tabletka.

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

Onkogen Kft.
Bécsi Road 77-79
1037 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bosutinib Onkogen, 100 mg, tabletki powlekane

Bosutinib Onkogen, 500 mg, tabletki powlekane

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO