

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bosulif 100 mg potahované tablety  
Bosulif 400 mg potahované tablety  
Bosulif 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bosulif 100 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 100 mg (ve formě bosutinibum monohydricum).

Bosulif 400 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 400 mg (ve formě bosutinibum monohydricum).

Bosulif 500 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosutinibum 500 mg (ve formě bosutinibum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bosulif 100 mg potahované tablety  
Žlutá oválná (šířka: 5,6 mm; délka: 10,7 mm) bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “100” na druhé straně.

Bosulif 400 mg potahované tablety  
Oranžová oválná (šířka: 8,8 mm; délka: 16,9 mm) bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “400” na druhé straně.

Bosulif 500 mg potahované tablety  
Červená oválná (šířka: 9,5 mm; délka: 18,3 mm) bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “500” na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bosulif je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií (Ph+ CML) v chronické fázi (CP),
- Ph+ CML v CP, akcelerované fázi (AP) a blastické fázi (BP), dříve léčených jedním nebo více inhibitory tyrozinkinázy [TKI] a těch, u kterých léčba imatinibem, nilotinibem a dasatinibem

není považována za vhodnou volbu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML).

### Dávkování

#### Nově diagnostikovaná Ph<sup>+</sup> CP CML

Doporučená dávka je 400 mg bosutinibu jednou denně.

#### Ph<sup>+</sup> CP, AP nebo BP CML s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě

Doporučená dávka je 500 mg bosutinibu jednou denně.

V klinických studiích pokračovala léčba bosutinibem při obou indikacích až do progresu onemocnění nebo vzniku netolerance k léčbě.

### Úprava dávky

V klinické studii fáze I/II u pacientů s CML, kteří byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě a u kterých byla do 8. týdne zaznamenána kompletní hematologická odpověď (CHR) nebo do 12. týdne kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) a u kterých se neobjevily nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně, které možná souvisely s hodnoceným přípravkem, bylo přípustné zvýšení dávky z 500 mg na 600 mg jednou denně s jídlem. Kdežto ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčených bosutinibem v dávce 400 mg bylo přípustné zvýšení dávky postupně o 100 mg na maximálně 600 mg jednou denně s jídlem, pokud pacienti ve 3. měsíci nevykazovali transkript genu BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson)  $\leq 10\%$ , neobjevily se u nich nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 v době zvýšení dávky a všechny nehematologické toxicity stupně 2 byly vyřešeny alespoň na stupeň 1.

V klinické studii fáze I/II u pacientů s CML, kteří byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě a kteří zahajovali léčbu na  $\leq 500$  mg, mělo 93 (93/558; 16,7 %) pacientů dávku zvýšenou na 600 mg denně.

Ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML, kteří zahajovali léčbu bosutinibem na dávce 400 mg, celkem 46 pacientů (17,2 %) užívalo dávku zvýšenou na 500 mg. U 5,6 % pacientů v léčebné skupině s bosutinibem navíc došlo k dalšímu navýšení dávky na 600 mg.

Dávky vyšší než 600 mg/den nebyly hodnoceny, proto nemají být podány.

### Úprava dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků

#### *Nehematologické nežádoucí účinky*

Pokud se objeví klinicky významná středně těžká nebo těžká nehematologická toxicita, má být léčba bosutinibem přerušena a po vyřešení toxicity může být znovu zahájena dávkou sníženou o 100 mg užívané jednou denně. Jestliže to je klinicky vhodné, mělo by se zvážit opětovné zvýšení dávky na dávku užívanou před snížením jednou denně (viz bod 4.4). Dávky nižší než 300 mg/den byly u pacientů používány, ale jejich účinnost nebyla stanovena.

Zvýšené hladiny jaterních transamináz: Pokud se objeví zvýšení jaterních transamináz  $> 5x$  nad institucionální horní hranici normy (ULN), má být podávání bosutinibu přerušeno do zotavení na  $\leq 2,5x$  ULN a poté může být zahájeno v dávce 400 mg jednou denně. Jestliže bude zotavování trvat déle než 4 týdny, je třeba zvážit ukončení podávání bosutinibu. Jestliže dojde ke zvýšení hladiny transamináz  $\geq 3x$  ULN současně se zvýšením hladiny bilirubinu  $> 2x$  ULN a alkalické fosfatázy  $< 2x$  ULN, má být podávání bosutinibu ukončeno (viz bod 4.4).

Průjem: V případě průjmu stupně 3-4 podle běžných terminologických kritérií (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) podle NCI (National Cancer Institute) má být podávání bosutinibu přerušeno a může být znovu zahájeno v dávce 400 mg jednou denně po zotavení na stupeň  $\leq 1$  (viz bod 4.4).

#### *Hematologické nežádoucí účinky*

Snížení dávky se doporučuje při těžké nebo trvalé neutropenii a trombocytopenii, jak je uvedeno v tabulce 1:

**Tabulka 1 – Úprava dávky v případě neutropenie a trombocytopenie**

<p>ANC<sup>a</sup> &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/nebo trombocyty &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>Pozastavte podávání bosutinibu do té doby, než dojde ke zvýšení ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> a trombocytů <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Pokračujte v léčbě bosutinibem ve stejné dávce, jestliže dojde k zotavení do 2 týdnů. Jestliže krevní obraz zůstane nízký po dobu &gt; 2 týdnů, po zotavení snižte dávku o 100 mg a obnovte léčbu.</p> <p>Jestliže se bude opakovat cytopenie, snižte po zotavení dávku o dalších 100 mg a léčbu obnovte.</p> <p>Dávky nižší než 300 mg/den byly používány, ale jejich účinnost nebyla stanovena.</p>
---	--

<sup>a</sup> ANC = absolutní počet neutrofilů

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

U starších pacientů nejsou nutná žádná specifická doporučení ohledně dávkování. Vzhledem k omezeným informacím je třeba opatrnosti při podávání starším pacientům.

##### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s hodnotou kreatininu v séru  $>1,5 \times \text{ULN}$  byli vyřazeni z CML studií. Během studií byla pozorována zvyšující se expozice (plocha pod křivkou [AUC]) u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin.

##### *Nově diagnostikovaná Ph+ CP CML*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CL<sub>Cr</sub>] 30 až 50 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučena dávka bosutinibu 300 mg denně s jídlem (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučena dávka bosutinibu 200 mg denně s jídlem (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů, kteří neměli závažné nežádoucí účinky ani přetrvávající středně závažné nežádoucí účinky, pokud nedosáhli adekvátní hematologické, cytogenetické nebo molekulární odpovědi, lze zvážit zvýšení dávky na 400 mg jednou denně s jídlem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo na 300 mg jednou denně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

##### *Ph+ CP, AP nebo BP CML s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub> 30 až 50 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučena dávka bosutinibu 400 mg denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená dávka bosutinibu 300 mg denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů, kteří neměli závažné nežádoucí účinky ani přetrvávající středně závažné nežádoucí účinky, pokud nedosáhli adekvátní hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi, lze zvážit zvýšení dávky na 500 mg jednou denně (u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) nebo na 400 mg jednou denně (u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin).

#### *Srdeční poruchy*

Z klinických studií byli vyřazeni pacienti s nekontrolovaným nebo závažným srdečním onemocněním (např. nedávno prodělaný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání nebo nestabilní angina pectoris). Je třeba obezřetnost u pacientů se závažnými srdečními poruchami (viz bod 4.4).

#### *Nedávné nebo současné klinicky závažné gastrointestinální onemocnění*

Z klinických studií byli vyřazeni pacienti s nedávným nebo současným klinicky závažným gastrointestinálním onemocněním (např. silné zvracení a/nebo průjem). Je třeba obezřetnost u pacientů s nedávnou nebo současnou klinicky závažnou gastrointestinální poruchou (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost bosutinibu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Bosulif se užívá perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Pokud pacient vynechá běžnou dávku a mezitím uběhne více než 12 hodin, nemá si vzít dodatečnou dávku, ale užít obvyklou předepsanou dávku následující den.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Porucha funkce jater (viz body 5.1 a 5.2).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Abnormální funkce jater

Léčba bosutinibem je spojena se zvýšením sérových transamináz (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]).

Zvýšení transamináz se zpravidla objevilo brzy po zahájení léčby (u pacientů, u kterých došlo ke zvýšení transamináz jakéhokoliv stupně, bylo >80 % případů během prvních 3 měsíců). Pacientům užívajícím bosutinib mají být před zahájením léčby a během prvních 3 měsíců léčby každý měsíc, a je-li klinicky indikováno, prováděny jaterní testy.

U pacientů, u kterých dojde ke zvýšení transaminázy, lze podávání bosutinibu dočasně přerušit (s ohledem na snížení podávané dávky po zotavení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu), a/nebo léčbu bosutinibem ukončit. Zvýšení transamináz zejména při současném zvýšení bilirubinu může být časnou indikací jaterního poškození vyvolaného lékem a tyto pacienti mají být léčeni odpovídajícím způsobem (viz body 4.2 a 4.8).

#### Průjem a zvracení

Léčba bosutinibem je spojena s průjmem a zvracením; proto pacienti s nedávnou nebo současnou klinicky závažnou gastrointestinální poruchou mají užívat tento léčivý přípravek s opatrností a pouze po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika, neboť tyto pacienti byli vyřazeni z klinických studií. U pacientů s průjmem a zvracením má být použita standardní léčba včetně podávání léků proti průjmu nebo

antiemetik a/nebo doplňování tekutin. Při průjmu a zvracení lze navíc podávání bosutinibu dočasně pozastavit, snížit dávku a/nebo léčbu bosutinibem ukončit (viz body 4.2 a 4.8). Antiemetikum domperidon má schopnost prodloužit QT interval (QTc) a vyvolat arytmiie “torsade de pointes”; proto je třeba se vyhnout současnému podání s domperidone. Může být podáno pouze, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné. V těchto situacích je nezbytné individuální hodnocení přínosu a rizika a pacienti mají být monitorováni pro možný výskyt prodloužení QTc.

#### Myelosuprese

Léčba bosutinibem je spojena s myelosupresí, která je definována jako anémie, neutropenie a trombocytopenie. Během prvních měsíců léčby má být pacientům kontrolován krevní obraz každý týden a následně každý měsíc nebo je-li to klinicky indikováno. V případě výskytu myelosuprese lze podávání bosutinibu dočasně pozastavit, snížit dávku a/nebo léčbu bosutinibem ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

#### Retence tekutin

Léčba bosutinibem je spojena s retencí tekutin včetně perikardiálního výpotku, pleurálního výpotku, plicního edému a/nebo periferního edému. Pacienty je třeba sledovat a v případě potřeby u nich zahájit standardní léčbu. Při retenci tekutin lze navíc podávání bosutinibu dočasně pozastavit, snížit dávku a/nebo léčbu bosutinibem ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

#### Lipáza v séru

Bylo pozorováno zvýšení hladiny lipázy v séru. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je doporučena opatrnost. V případě, že je zvýšení lipázy doprovázeno abdominálními příznaky, má být přerušeno podávání bosutinibu a zvážena příslušná diagnostická opatření k vyloučení pankreatitidy (viz bod 4.2).

#### Infekce

Bosutinib může predisponovat pacienty k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím.

#### Proarytmogenní potenciál

Bylo pozorováno prodloužení automaticky odečítaného QTc bez výskytu arytmiie související s prodloužením QTc. Bosutinib má být podáván s opatrností pacientům, kteří mají anamnézu nebo predispozici k prodloužení QT, kteří mají nekontrolované nebo významné srdeční poruchy včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris nebo klinicky významné bradykardie, nebo kteří užívají léčivé přípravky se známým účinkem na prodloužení QTc (např. antiarytmika a jiné látky, které mohou prodloužit QTc [viz bod 4.5]). Přítomnost hypokalemie a hypomagnesemie může tento účinek zvýšit.

Doporučuje se sledovat účinek na QTc a záznam výchozích hodnot elektrokardiogramu (EKG) před zahájením léčby bosutinibem a je-li to klinicky indikováno. Hypokalemie nebo hypomagnesemie musí být upraveny před podáním bosutinibu a musí být pravidelně sledovány v průběhu léčby.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s CML může léčba bosutinibem vést ke klinicky významnému snížení funkce ledvin. U pacientů léčených bosutinibem v klinických studiích byl pozorován pokles odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) v průběhu času. U pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčenou 400 mg přípravku byl medián poklesu hodnoty eGFR od výchozí hodnoty ve 3. měsíci 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, v 6. měsíci 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ve 12. měsíci 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dříve neléčení pacienti s CML léčení 500 mg přípravku vykazovali medián poklesu eGFR ve 3. měsíci 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ve 12. měsíci 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v 5. roce doby sledování u léčených pacientů až 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti s dříve léčenou CML v pokročilém stadiu užívající 500 mg ve studii vykazovali medián poklesu eGFR ve 3. měsíci 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ve 12. měsíci 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v až 4. roce až 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Před zahájením léčby je důležité vyšetřit funkci ledvin a během léčby bosutinibem ji pečlivě monitorovat a věnovat patřičnou pozornost pacientům s preexistujícím oslabením ledvin nebo pacientům, u kterých jsou přítomny rizikové faktory dysfunkce ledvin, včetně souběžného užívání léčivých přípravků s potenciální nefrotoxicitou, např. diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátorů angiotenzinových receptorů a nesteroidních antiflogistik (NSAID).

Ve studii s pacienty s poruchou funkce ledvin byly expozice bosutinibu u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšené. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížit dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s hladinou kreatininu > 1,5 x ULN v séru byli z klinických studií CML vyřazeni. Na základě farmakokinetické analýzy byla během studií u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v době zahájení léčby pozorována zvyšující se expozice (AUC), (viz body 4.2 a 5.2).

Klinická data u pacientů s CML se středně těžkou poruchou funkce ledvin dostávajících navýšenou dávku 600 mg bosutinibu jsou velmi omezená (n = 3).

### Závažné kožní reakce

Bosutinib může vyvolat závažné kožní reakce jako například Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu. U pacientů, u kterých se během léčby vyskytla závažná kožní reakce, má být bosutinib trvale vysazen.

### Syndrom nádorového rozpadu

Z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS) je před zahájením léčby bosutinibem doporučeno provést korekci klinicky významné dehydratace a léčbu vysoké hladiny kyseliny močové (viz bod 4.8).

### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B (HBV), dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy bcr-abl. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby bosutinibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Před zahájením léčby pacientů s pozitivní sérologií HBV (včetně těch s aktivním onemocněním) a pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na léčbu onemocnění jater a HBV. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu bosutinibem, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8)

### Inhibitory cytochromu P-450 (CYP)3A

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, neboť může dojít ke zvýšení koncentrace bosutinibu v plazmě (viz bod 4.5).

Je-li to možné, doporučuje se výběr alternativní konkomitantní medikace s žádným nebo minimálním potenciálem inhibice CYP3A.

Jestliže je nutné podávání silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 během léčby bosutinibem, je vhodné zvážit přerušení nebo snížení dávky bosutinibu.

#### Induktory CYP3A

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, protože může dojít ke snížení koncentrace bosutinibu v plazmě (viz bod 4.5).

#### Účinek jídla

Je třeba se vyhnout produktům z grapefruitu, včetně grapefruitové šťávy a ostatním potravinám známým inhibicí CYP3A (viz bod 4.5).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Účinky jiných léčivých přípravků na bosutinib

##### *Inhibitory CYP3A*

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými inhibitory CYP3A (včetně itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu, nefazodonu, mibefradilu, indinaviru, lopinaviru/ritonaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru, bocepreviru, telapreviru, produktů z grapefruitu včetně grapefruitové šťávy a dalších) nebo středně silnými inhibitory CYP3A (včetně flukonazolu, ciprofloxacinu, erythromycinu, diltiazemu, verapamilu, amprenaviru, atazanaviru, darunaviru/ritonaviru, fosamprenaviru, aprepitantu, krizotinibu, imatinibu a dalších), neboť může dojít ke zvýšení koncentrace bosutinibu v plazmě.

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání bosutinibu se slabými induktory CYP3A.

Je-li to možné, doporučuje se výběr alternativní konkomitantní medikace s žádným nebo minimálním potenciálem inhibice enzymů CYP3A.

Jestliže je nutné podávání bosutinibu současně se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A4, je vhodné zvážit přerušení léčby bosutinibem nebo zvážit snížení dávky bosutinibu.

V rámci studie se 24 zdravými subjekty, kterým byl nalačno podáván 5x denně ketokonazol (silný inhibitor CYP3A) v dávce 400 mg současně s jednou denní dávkou 100 mg bosutinibu, zvýšil ketokonazol  $C_{max}$  bosutinibu 5,2krát a AUC bosutinibu v plazmě 8,6krát v porovnání s případem, kdy byl podáván pouze bosutinib.

Ve studii s 20 zdravými subjekty, kterým byla podána jedna dávka 125 mg aprepitantu (středně silného inhibitoru CYP3A) současně s jednou dávkou 500 mg bosutinibu po jídle, zvýšil aprepitant  $C_{max}$  bosutinibu 1,5krát a AUC bosutinibu v plazmě 2,0krát v porovnání s případem, kdy byl podáván pouze bosutinib.

##### *Induktory CYP3A*

Je třeba se vyvarovat současného podávání bosutinibu se silnými induktory CYP3A (včetně karbamazepinu, fenytoinu, rifampicinu, třezalky tečkované a dalších) nebo středně silnými induktory CYP3A (včetně bosentanu, efavirenzu, etravirinu, modafinilu, nafcilinu a dalších), protože může dojít ke snížení koncentrace bosutinibu v plazmě.

Vzhledem ke značnému snížení expozice bosutinibu, k němuž došlo v případě, kdy byl bosutinib podáván současně s rifampicinem, je nepravděpodobné, že při současném podávání silných nebo středně silných induktorů CYP3A bude ztráta expozice dostatečně kompenzována zvýšením dávky bosutinibu.

Opatrnost je nutná při současném podávání bosutinibu s mírnými induktory CYP3A.

Po současném podávání jedné dávky bosutinibu se 6 denními dávkami 600 mg rifampicinu se u 24 zdravých jedinců snížila expozice bosutinibu ( $C_{\max}$  na 14 % a AUC v plazmě na 6 %), porovnáme-li výsledky s hodnotami, kdy byl podáván samotný bosutinib 500 mg ve stavu sytosti.

#### *Inhibitory protonové pumpy (PPI)*

Opatrnosti je třeba při podávání bosutinibu současně s PPI. Jako alternativa k PPI mají být uvažována krátkodobě působící antacida a časy podávání bosutinibu a antacid mají být, pokud možno, oddělené (tj. užívání bosutinibu ráno a antacid večer). Bosutinib vykazuje *in vitro* rozpustnost ve vodě v závislosti na pH. Když byla v rámci studie se 24 zdravými jedinci jedna perorální dávka bosutinibu (400 mg) podána nalačno spolu s několika perorálními dávkami lansoprazolu (60 mg), snížila se hodnota  $C_{\max}$  bosutinibu na 54 % a AUC na 74 % v porovnání s hodnotami, kdy byl bosutinib (400 mg) podáván samostatně.

#### Účinky bosutinibu na jiné léčivé přípravky

Ve studiích s 27 zdravými subjekty, kterým byla podána jedna dávka 500 mg bosutinibu společně s jednou dávkou 150 mg dabigatran-etexilát-mesylátu (substrátu P-glykoproteinu [P-gp]) po jídle, nezvýšil bosutinib  $C_{\max}$  ani AUC dabigatranu v plazmě v porovnání s případem, kdy byl podáván pouze dabigatran-etexilát-mesylát. Výsledky studie naznačují, že bosutinib nevykazuje klinicky významné inhibiční účinky na P-gp.

*In vitro* studie ukazuje, že v důsledku indukce bosutinibu na metabolismus léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, jsou lékové interakce v terapeutických dávkách nepravděpodobné.

*In vitro* studie ukazují, že v důsledku inhibice bosutinibu na metabolismus léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4/5, jsou lékové interakce v terapeutických dávkách nepravděpodobné.

*In vitro* studie ukazují, že bosutinib má nízký potenciál v klinicky relevantních koncentracích inhibovat BCRP (breast cancer resistance protein, systémově), transportní polypeptid organických aniontů (OATP)1B1, OATP1B3, transportér organických aniontů (OAT)1, OAT3, transportér organických kationtů (OCT)2, ale může mít potenciál inhibovat BCRP v gastrointestinálním traktu a OCT1.

#### Antiarytmika a jiné látky, které mohou prodloužit QT interval

Bosutinib má být užíván s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu nebo u kterých se může rozvinout, včetně pacientů užívajících antiarytmika jako amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalol nebo jiné léčivé přípravky, které mohou vést k prodloužení QT, jako jsou chlorochin, halofantrin, klarithromycin, domperidon, haloperidol, methadon a moxifloxacin (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku je třeba upozornit, že v době užívání bosutinibu mají používat účinnou antikoncepci a mají se vyhnout otěhotnění. Navíc je třeba pacientku upozornit, že zvracení nebo průjem mohou snížit účinek perorální antikoncepce, omezením jeho absorpce.

#### Těhotenství

O podávání bosutinibu těhotným ženám existují pouze omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání bosutinibu se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Je-li bosutinib užíván během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní během užívání bosutinibu, má být informována o možném nebezpečí pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda jsou bosutinib a jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Studie



s radioaktivně značeným bosutinibem [<sup>14</sup>C] na potkanech prokázala vylučování radioaktivity pocházející z bosutinibu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Možné riziko pro kojence nemůže být lze vyloučeno. Během léčby bosutinibem má být kojení přerušeno.

#### Fertilita

Na základě neklinických zjištění má bosutinib u člověka potenciál pro zhoršení reprodukčních funkcí a fertility (viz bod 5.3).

Vzhledem k možnosti snížení fertility způsobené léčbou bosutinibem, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby zvážili konzervaci spermatu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Bosutinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně pokud se u pacienta užívajícího bosutinib objeví závratě, únava, zrakové potíže nebo jiné nežádoucí účinky s možným dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje, má se zdržet těchto činností do té doby, dokud nežádoucí účinky přetrvávají.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkově užívalo alespoň 1 dávku bosutinibu samotného 1 272 pacientů s leukemií. Medián trvání léčby byl 13,8 měsíce (rozmezí: 0,03 až 123,3 měsíce). Tito pacienti byli buď nově diagnostikováni na CP CML, nebo byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě CML v chronické, akcelerované nebo blastické fázi nebo Ph<sup>+</sup> akutní lymfoblastické leukemii (ALL). Z těchto je 268 (zahajovací dávka 400 mg) a 248 (zahajovací dávka 500 mg) pacientů ze 2 studií fáze III s dříve neléčenou CML, 570 a 63 pacientů je ze 2 studií fází I/II s dříve léčenou Ph<sup>+</sup> leukemií a 123 pacientů ze studie fáze IV s dříve léčenou CML. Medián trvání léčby byl 14,1 měsíce (rozmezí: 0,3 až 24,7 měsíce), 61,6 měsíce (rozmezí: 0,03 až 99,6 měsíce), 11,1 měsíce (rozmezí: 0,03 až 123,3 měsíce), 30,2 měsíce (rozmezí: 0,3 až 85,6 měsíce) a, 5,7 měsíců (rozmezí: 0,07 až 17,8 měsíce) v uvedeném pořadí. Bezpečnostní analýzy zahrnovaly data z probíhající rozšířené studie.

U 1 240 (97,5 %) pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek jakéhokoliv stupně toxicity.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u  $\geq 20$  % pacientů byly průjem (78,1 %), nauzea (40,8 %), trombocytopenie (34,9 %), bolest břicha (34,0 %), zvracení (33,0 %), vyrážka (31,5 %), anemie (25,6 %), pyrexie (21,8 %), únava (21,4 %) a zvýšená hladina ALT (25,0 %). U 814 (63,9 %) pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek stupně 3 nebo 4. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 hlášené u  $\geq 5$  % pacientů byly trombocytopenie (20,3 %), anemie (10,2 %), neutropenie (10,5 %), zvýšená hladina ALT (12,7 %), průjem (9,6 %), vyrážka (5,0 %), zvýšená hladina lipázy (8,2 %) a zvýšená hladina AST (5,8 %).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů v klinických studiích s bosutinibem (tabulka 2). Reprezentují hodnocení údajů o nežádoucích účincích od 1 272 pacientů buď s nově diagnostikovanou CP CML, nebo s CML v chronické, akcelerované nebo blastické fázi, kteří byli rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu, nebo s Ph<sup>+</sup> ALL, kteří užívali alespoň 1 dávku bosutinibu samotného. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10 000$  až  $< 1/1 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

### **Tabulka 2 – Nežádoucí účinky bosutinibu**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních cest dýchacích, virové infekce

	dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, virové infekce horních cest dýchacích), nasofaryngitida
Časté	Pneumonie (včetně atypické pneumonie), chřipka, bronchitida
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu**
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Trombocytopenie (včetně sníženého počtu trombocytů), neutropenie (včetně sníženého počtu neutrofilů), anémie (včetně sníženého hemoglobinu)
Časté	Leukopenie (včetně sníženého počtu leukocytů)
Méně časté	Febrilní neutropenie, granulocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Anafylaktický šok, hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace, hyperkalemie, hypofosfatemie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Závrať, dysgeuzie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Perikardiální výpotek, prodloužení QTc na EKG (včetně syndromu dlouhého QTc)
Méně časté	Perikarditida
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hypertenze (včetně zvýšeného krevního tlaku, zvýšeného systolického krevního tlaku, esenciální hypertenze, hypertenzní krize)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Dyspnoe, kašel
Časté	Pleurální výpotek
Méně časté	Plicní hypertenze, respirační selhání, akutní plicní edém
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha (včetně břišního diskomfortu, bolest v hypogastriu, bolest v epigastriu, citlivosti břicha, gastrointestinální bolest)
Časté	Gastritida, gastrointestinální krvácení (včetně análního krvácení, žaludečního krvácení, intestinálního krvácení, krvácení v v hypogastriu, rektálního krvácení)
Méně časté	Pankreatitida (včetně akutní pankreatitidy)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza
Časté	Hepatotoxicita (včetně hepatitidy, toxické hepatitidy, poruchy jater), abnormální jaterní funkce (včetně abnormálního funkčního jaterního testu, zvýšeného funkčního jaterního testu, zvýšené transaminázy), zvýšený bilirubin v krvi (včetně hyperbilirubinémie), zvýšená gama glutamyltransferáza
Méně časté	Poranění jater (včetně lékem vyvolaného jaterního poškození)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka (včetně generalizované vyrážky, makulózní vyrážky, makulopapulózní vyrážky, papulózní vyrážky, svědící vyrážky)
Časté	Kopřivka, akné, pruritus
Méně časté	Exfoliativní vyrážka, polékový kožní výsev
Vzácné	Erythema multiforme

Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>**</sup> , toxická epidermální nekrolýza <sup>**</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté	Artralgie, bolest zad
Časté	Myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Akutní poškození ledvin, selhání ledvin, porucha funkce ledvin
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie, astenie, edém (včetně edému obličeje, lokalizovaného edému, periferního edému), únava (včetně malátnosti)
Časté	Bolest na hrudi (včetně hrudního diskomfortu), bolest
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté	Zvýšená lipáza (včetně hyperlipasemie)
Časté	Zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená amyláza, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi
** Nežádoucí účinek léčivého přípravku zjištěný po uvedení přípravku na trh	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Popisy zahrnuté níže vycházejí z bezpečnostních údajů z populace 1 272 pacientů, kteří užívali alespoň 1 dávku bosutinibu buď k léčbě nově diagnostikované CP CML, nebo byli rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu CP, AP nebo BP CML nebo Ph+ ALL.

#### *Poruchy krevního a lymfatického systému*

Z 297 (23 %) pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem anemie 3 pacienti přerušili užívání bosutinibu z důvodu anemie. U těchto pacientů byl maximální stupeň toxicity 1 nebo 2 zaznamenán u 174 (58 %) pacientů, stupeň 3 u 96 pacientů (32 %), a stupeň 4 u 27 (9 %) pacientů. Mezi pacienty byl medián doby do první události 28 dnů (rozmezí 1 až 2 633 dnů) a medián trvání účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 1 529 dnů).

Ze 197 (15 %) pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem neutropenie, 15 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu neutropenie. Maximální stupeň toxicity 1 nebo 2 byl zaznamenán u 63 (32 %) pacientů. Maximální stupeň toxicity 3 byl zaznamenán u 90 pacientů (46 %) a stupeň 4 u 44 pacientů (22 %). Medián doby do první události byl 59 dnů (rozmezí 27 až 505 dnů) a medián trvání účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 913 dnů).

Ze 445 (35 %) pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem trombocytopenie 41 (9 %) pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu trombocytopenie. Maximální stupeň toxicity 1 nebo 2 byl zaznamenán u 186 (42 %) pacientů. Maximální stupeň toxicity 3 byl zaznamenán u 161 pacientů (36 %) a stupeň 4 u 98 pacientů (22 %) pacientů. Mezi pacienty s trombocytopenií byl medián doby do prvních reakcí 28 dnů (rozmezí 1 až 1 688 dnů) a medián trvání účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 1 762 dnů).

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Mezi pacienty s hlášeným nežádoucím účinkem zvýšení buď ALT, nebo AST (všech stupňů) byl pozorován medián doby nástupu 29 dnů s rozmezím nástupu 1 až 2 465 dnů u ALT a AST. Medián trvání účinku byl 18 dnů (rozmezí: 1 až 775 dnů) u ALT a 15 dnů (rozmezí: 1 až 803 dnů) u AST.

V celém výzkumném programu se objevilo současné zvýšení transamináz  $\geq 3 \times$  ULN a bilirubinu  $> 2 \times$  ULN s alkalickou fosfatázou  $< 2 \times$  ULN bez jiné příčiny u 1/1 611 ( $< 0,1\%$ ) subjektů léčených bosutinibem. K tomuto nálezu došlo ve studii bosutinibem v kombinaci s letrozolem u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu.

#### *Reaktivace hepatitidy B*

V souvislosti s tyrosinkinázou bcr-abl byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

### *Gastrointestinální poruchy*

U 994 (78 %) pacientů, u kterých se vyskytl průjem, 10 pacientů z důvodu tohoto nežádoucího účinku přerušilo léčbu bosutinibem. 662 (66 %) pacientům byly současně podávány léčivé přípravky k léčbě průjmu. Maximální stupeň toxicity průjmu 1 nebo 2 byl u 88 % pacientů, stupeň 3 u 12 % pacientů; u 1 pacienta (< 1 %) byl stupeň 4. Mezi pacienty s průjmem byl medián doby do první události 2 dny (rozmezí: 1 až 2 415 dnů) a průměrná délka trvání průjmu všech stupňů byla 2 dny (rozmezí: 1 až 2 511 dnů).

Mezi 994 pacienty s průjmem 180 pacientů (18 %) přerušilo léčbu a 170 (94 %) z nich znovuzahájilo léčbu bosutinibem. Z těch, kteří léčbu znovu zahájili, nemělo 167 (98 %) následně nežádoucí účinky nebo nepřerušilo užívání bosutinibu z důvodu následného nežádoucího účinku průjmu.

### *Srdeční poruchy*

U čtyř pacientů (0,3 %) se objevilo prodloužení QTcF intervalu (větší než 500 ms). U devíti (0,8 %) pacientů došlo ke zvýšení QTcF od výchozích hodnot převyšující 60 ms. Pacienti s nekontrolovaným nebo významným kardiovaskulárním onemocněním, včetně prodloužení QTc nebyli do klinických studií zařazeni (viz body 5.1 a 5.3).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním bosutinibem v klinických studiích byly omezeny na ojedinělé případy. Pacienti, kteří se předávkují bosutinibem, mají být pozorováni a má jim být nasazena vhodná podpurná léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE14

#### Mechanismus účinku

Bosutinib patří do farmakologické skupiny léčivých přípravků známých jako inhibitory kinázy. Bosutinib inhibuje abnormální BCR-ABL kinázu, která podporuje CML. Modelové studie naznačují, že bosutinib váže kinázové domény BCR-ABL. Bosutinib je rovněž inhibitorem kináz rodiny Src včetně Src, Lyn a Hck, bosutinib minimálně inhibuje receptor destičkového růstového faktoru (PDGF) a c-Kit.

Ve studiích *in vitro* inhibuje bosutinib proliferaci a přežití stabilizovaných buněčných linií CML, buněčných linií Ph+ ALL a primárně primitivních buněk CML derivovaných od pacientů. Bosutinib inhiboval 16 z 18 forem BCR-ABL rezistentních vůči imatinibu přítomných v myeloidních liniích buněk u myši. Léčba bosutinibem snížila velikost nádorů CML vyvíjejících se u nahých myši a inhibovala růst myších myeloidních nádorů obsahujících formy BCR-ABL rezistentní vůči imatinibu. Bosutinib inhibuje rovněž receptory tyrosinkináz c-Fms, EphA a B receptory, kinázy skupiny Trk, kinázy skupiny

Axl, kinázy skupiny Tec, některé členy skupiny ErbB, non-receptor tyrosinkinázy Csk, serin/threonin kinázy rodiny Ste20 a 2 proteinkinázy závislé na kalmodulinu.

### Farmakodynamické účinky

Vliv podávání bosutinibu v dávce 500 mg na korigovaný interval QTc byl hodnocen u zdravých subjektů v rámci randomizované, dvojitě zaslepené (pokud jde o bosutinib), zkřížené studie s jednou dávkou kontrolované placebem a moxifloxacinem.

Údaje z této studie ukazují, že bosutinib neprodlužuje QTc u zdravých subjektů při dávce 500 mg denně podávané s jídlem a za podmínek, které vyvolávají supratherapeutické koncentrace v plazmě. Po podání jedné perorální dávky bosutinibu 500 mg (terapeutická dávka) a bosutinibu 500 mg v kombinaci s ketokonazolem 400 mg (za účelem dosažení supratherapeutických koncentrací bosutinibu) u zdravých subjektů, byla horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti (CI - confidence interval) kolem průměrné změny v QTc méně než 10 ms ve všech časových intervalech po podání dávky a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky naznačující prodloužení QTc.

Ve studii se subjekty s poruchou funkce jater byla pozorována zvýšená četnost prodloužení QTc >450 ms se snižující se funkcí jater. V klinické studii fáze I/II u pacientů s dříve léčenou Ph+ leukémií byly u 6 (1,1%) z 562 pacientů pozorovány změny QTcF intervalu >60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčenou bosutinibem 400 mg nebyli žádní pacienti v léčebné skupině s bosutinibem se zvýšením > 60 ms od výchozích hodnot, pokud byl QT interval upraven pomocí Fridericiova vzorce (QTcF). V klinické studii fáze III byly u 2 (0,8 %) z 248 pacientů užívajících bosutinib s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML léčenou bosutinibem 500 mg pozorovány změny QTcF intervalu >60 ms od výchozích hodnot. Proarytmogenní účinek bosutinibu nemůže být vyloučen.

### Klinická účinnost

#### *Klinická studie s dříve neléčenou CP CML*

##### *Studie bosutinibu 400 mg*

Dvouramenná otevřená multicentrická studie superiority fáze III byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti samotného bosutinibu 400 mg podávaného jednou denně ve srovnání se samotným imatinibem 400 mg podávaným jednou denně u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML. Ve studii bylo randomizováno 536 pacientů (268 v každé léčebné skupině) s Ph+ nebo Ph- nově diagnostikovanou CP CML (populace Intent-to-Treat [ITT]) včetně 487 pacientů s Ph+ CML mající transkripty b2a2 a/nebo b3a2 a výchozí kopie genu BCR-ABL > 0 (modifikovaná populace Intent-to-Treat [mITT]).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl prokazující hlavní molekulární odpověď (MMR) ve 12. měsíci (48. týdnu) u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem v mITT populaci. Hlavní molekulární odpověď byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří). Sekundární cílové parametry zahrnovaly MMR do 18. měsíce, trvání MMR, CCyR do 12. měsíce, trvání CCyR, přežití bez příhod (EFS) a celkové přežití (OS). Kompletní cytogenetická odpověď do 12. měsíce, sekundární cílový parametr, byla definována jako absence Ph+ metafáze v analýze pruhování chromozomů  $\geq 20$  metafází odvozených z aspirátu kostní dřeně nebo MMR, pokud nebylo k dispozici adekvátní cytogenetické hodnocení. P-hodnoty pro cílové parametry jiné než MMR ve 12. měsíci a CCyR do 12. měsíce nebyly upraveny pro vícenásobné porovnání.

Vstupní charakteristiky populace mITT byly vyrovnaně rozděleny mezi 2 léčebné skupiny s ohledem na věk (medián věku byl 52 let pro skupinu s bosutinibem a 53 let pro skupinu s imatinibem, s 19,5 % pacientů ve věku 65 let nebo starších pro skupinu s bosutinibem a 17,4 % pro skupinu s imatinibem); pohlaví (ženy 42,3 % pro skupinu s bosutinibem a 44,0 % pro skupinu s imatinibem) a rasu (běloši

77,6 % a 77,2 %, Asiaté 12,2 % a 12,4 %, černoši nebo Afroameričané 4,1 % a 4,1 % a ostatní rasy 5,7 % a 5,8 % a 1 neznámá v každé skupině).

Po minimální době sledování 12 měsíců u populace mITT 77,6 % pacientů léčených bosutinibem (n=241) a 72,4 % pacientů léčených imatinibem (n=239) stále dostávalo léčbu první linie.

Po minimální době sledování 12 měsíců u populace mITT bylo přerušeno léčení kvůli progresi onemocnění na AP nebo BP CML u pacientů léčených bosutinibem 0,4 %, zatímco u pacientů léčených imatinibem 1,7 %. U pěti pacientů léčených bosutinibem a 7 pacientů léčených imatinibem došlo k transformaci na AP CML nebo BP CML. K přerušeno léčení kvůli nedostatečné odpovědi nebo selhání léčení podle hodnocení zkoušejícího došlo u 2,0 % pacientů ve skupině léčené bosutinibem a u 6,3 % pacientů ve skupině léčené imatinibem. Jeden pacient léčený bosutinibem a 7 pacientů léčených imatinibem zemřelo během studie.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3.

**Tabulka 3 – Souhrn hlavní molekulární odpovědi (MMR) ve 12. a 18. měsíci a kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) do 12. měsíce podle léčebných skupin u populace mITT**

Odpověď	bosutinib (n=246)	imatinib (n=241)	1stranná p-hodnota
<b>Hlavní molekulární odpověď (n, %)</b>			
MMR v 12. měsíci (95%CI)	116 (47,2) <sup>a</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 <sup>a</sup>
MMR v 18. měsíci (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 <sup>b</sup>
<b>Kompletní cytogenetická odpověď do 12. měsíce (n, %)</b>			
CCyR (95% CI)	190 (77,2) <sup>a</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 <sup>a</sup>

Poznámka: MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří). Kompletní cytogenetická odpověď byla definována jako absence Ph+ metafáze v analýze pruhození chromozomů  $\geq 20$  metafází odvozených z aspirátu kostní dřeně nebo MMR, pokud nebylo k dispozici adekvátní cytogenetické hodnocení.

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; n = počet pacientů; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní.

<sup>a</sup> Statisticky významné srovnání při předem určené hladině významnosti, na základě CMH testu stratifikovaného při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

<sup>b</sup> Na základě CMH testu stratifikovaného při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Ve 12. měsíci byla míra MMR (definovaná jako  $\leq 0,01$  % BCR-ABL [odpovídající snížení o  $\geq 4$  řády od standardizované výchozí hodnoty] s minimálně 9800 transkripty ABL) vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem v populaci mITT (20,7 % [95% CI: 15,7 %; 25,8 %] versus 12,0 % [95% CI: 7,9 %; 16,1 %]), 1stranná p-hodnota = 0,0052).

Ve 3., 6. a 9. měsíci byl podíl pacientů s MMR vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem (tabulka 4).

**Tabulka 4 – Porovnání hlavní molekulární odpovědi ve 3., 6. a 9. měsíci podle léčby u populace mITT**

Čas	Počet (%) subjektů s MMR		Istranná p-hodnota <sup>a</sup>
	bosutinib (n=246)	imatinib (n=241)	
3. měsíc (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
6. měsíc (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
9. měsíc (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Poznámka: Procenta byla odvozena od počtu pacientů v každé léčebné skupině. MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o  $\geq 3$  řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří). Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CML = chronická myeloidní leukémie; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; MMR = hlavní molekulární odpověď; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní.

<sup>a</sup> p-hodnota je založena na CMH testu stratifikovaném při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Kumulativní incidence MMR upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez MMR byla v populaci mITT v 48. týdnu vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem, (45,1 % [95% CI: 38,8 %, 51,2 %] versus 33,7 % [95% CI: 27,8 %, 39,6 %], poměr rizik [HR] ze stratifikovaného proporcionalního subdistribučního modelu rizik: 1,35 [95% CI: 1,07, 1,70], Istranná p-hodnota = 0,0086). Medián doby do MMR u respondérů byl v mITT populaci 24,7 týdne u léčebné skupiny s bosutinibem versus 36,3 týdnů u léčebné skupiny s imatinibem.

Kumulativní incidence CCyR upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez CCyR byla v populaci mITT v 48. týdnu vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem (79,1 % [95% CI: 73,4 %; 83,7 %] versus 67,3 % [95% CI: 60,9 %; 72,8 %]; HR: 1,38, [95% CI: 1,13, 1,68]; Istranná p-hodnota = 0,0003). Medián doby do CCyR (pouze respondéři) byl 23,9 týdne u skupiny s bosutinibem ve srovnání s 24,3 týdne u skupiny s imatinibem.

Dle Kaplan-Meierova odhadu bylo OS v 48. týdnu v populaci mITT u pacientů léčených bosutinibem 99,6 % (95% CI: 97,1 %, 99,9 %) a u pacientů léčených imatinibem 97,9 % (95% CI: 95,0 %, 99,1 %).

V populaci ITT nedošlo k žádným dalším úmrtím ani transformacím.

#### *Klinická studie rezistence nebo nesnášenlivosti imatinibu u CML v CP, AP a BP*

Jednoramenná otevřená multicentrická studie fáze I/II byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bosutinibu 500 mg podávaného jednou denně u pacientů s CML rezistentní vůči imatinibu nebo léčbu netolerující, v samostatných podskupinách s chronickou, akcelorovanou a blastickou fází onemocnění dříve léčeného 1 inhibitorem tyrozinkinázy (TKI) (imatinib) nebo více než 1 TKI (imatinib následovaný dasatinibem a/nebo nilotinibem).

570 pacientů léčených bosutinibem v této klinické studii zahrnovalo pacienty s CP CML dříve léčené pouze 1 TKI (imatinib), pacienty s CP CML dříve léčené imatinibem a alespoň 1 dalším TKI (dasatinib a/nebo nilotinib), pacienty s CML v akcelorované nebo blastické fázi dříve léčené alespoň jedním TKI (imatinib) a pacienty s Ph+ ALL dříve léčené alespoň 1 TKI (imatinib).

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt hlavní cytogenetické odpovědi (major cytogenetic response – MCyR) v týdnu 24 u pacientů s vůči imatinibu rezistentní CP CML dříve

lčených pouze 1 TKI (imatinib). Další cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt kumulativní McyR (cumulative MCyR), čas do MCyR a délku trvání a čas do CHR a délku trvání u pacientů s CP CML dříve léčenou pouze 1 TKI (imatinib). U pacientů dříve léčených imatinibem a alespoň 1 dalším TKI zahrnoval cílový parametr výskyt kumulativní MCyR, čas do MCyR a délku trvání a čas do CHR a délku trvání. U pacientů s AP a BP CML dříve léčené alespoň 1 TKI (imatinib) byly cílovým parametrem kumulativní celková hematologická odpověď (cumulative overall haematologic response (OHR) a čas do OHR a délka trvání. Ostatní cílové parametry účinnosti ve všech skupinách zahrnují transformaci na akcelerovanou fázi/blastickou fázi (AP/BP), přežití bez progresu onemocnění a OS.

#### CP

Výsledky účinnosti u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčené imatinibem a alespoň jedním dalším TKI (minimální doba sledování 48 měsíců, medián doby léčby 9 měsíců a podíl pacientů léčených ještě v 48. měsíci 24,4 %) a výsledky u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčené pouze imatinibem (minimální doba sledování 60 měsíců, střední doba léčby 26 měsíců a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 40,5 %) jsou uvedeny v tabulce 5.

#### Pacienti s CML v AP a BP

Výsledky účinnosti u pacientů s Ph+ CML v akcelerované fázi (minimální doba sledování 48 měsíců, medián doby léčby 10 měsíců a podíl pacientů léčených ještě v 48. měsíci 17,7 %) a v blastické fázi (minimální doba sledování 48 měsíců, medián doby léčby 2,8 měsíců a podíl pacientů léčených ještě v 48. měsíci 3,1 %) jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5 – Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s CML v chronické a pokročilé fázi \***

	Ph+ CP CML dříve léčená pouze imatinibem	Ph+ CP CML s dřívější léčbou imatinibem adasatinibem nebo nilotinibem	Akcelerovaná fáze dříve léčená alespoň imatinibem	Blastická fáze dříve léčená alespoň imatinibem
<b>Kumulativní cytogenetická odpověď<sup>a</sup></b>	n=262	n=112	n=72	n=54
<b>MCyR, %</b>	59,5	40,2	40,3	37,0
<b>(95% CI)</b>	(53,3; 65,5)	(31,0; 49,9)	(28,9; 52,5)	(24,3; 51,3)
<b>CCyR, %</b>	49,6	32,1	30,6	27,8
<b>(95% CI)</b>	(43,4; 55,8)	(23,6; 41,6)	(20,2; 42,5)	(16,5; 41,6)
<b>Čas do MCyR pouze u respondérů<sup>b</sup>, týdny</b>	12,3	12,3	12,0	8,2
<b>(95% CI)</b>	(12,1; 12,7)	(12,0; 14,1)	(11,9; 12,1)	(4,3; 12,0)
<b>Délka trvání MCyR<sup>b</sup></b>	n=156	n=45	n=29	n=20
<b>K-M po 1/2 roce, %</b>	76,4	72,0	62,2	21,2
<b>(95% CI)<sup>c</sup></b>	(68,5; 82,5)	(55,1; 83,4)	(41,1; 77,6)	(5,2; 44,2)
<b>K-M po 4/5 letech, %</b>	71,1	69,3	46,7	21,2
<b>(95% CI)<sup>c</sup></b>	(62,6; 78,0)	(52,3; 81,3)	(27,1; 64,1)	(5,2; 44,2)
<b>Medián času, týdny</b>	N/R	N/R	84,0(24,0; N/E)	29,1
<b>(95% CI)</b>				(11,9; 38,3)



	<b>Ph+ CP CML dříve léčená pouze imatinibem</b>	<b>Ph+ CP CML s dřívější léčbou imatinibem adasatinibem nebo nilotinibem</b>	<b>Akcelerovaná fáze dříve léčená alespoň imatinibem</b>	<b>Blastická fáze dříve léčená alespoň imatinibem</b>
<b>Kumulativní hematologická odpověď<sup>d</sup> celková, % (95% CI) hlavní, % (95% CI) kompletní, % (95% CI)</b>	n=283  N/A  N/A  86,6 (82,0; 90,3)	n=117  N/A  N/A  73,5 (64,5; 81,2)	n=72  56,9 (44,7; 68,6) 47,2 (35,3; 59,3) 33,3 (22,7; 45,4)	n=60  28,3 (17,5; 41,4) 18,3 (9,5; 30,4) 16,7 (8,3; 28,5)
<b>Čas do OHR pouze u respondérů, týdny (95% CI)</b>	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Délka trvání CHR/OHR<sup>e</sup> K-M po 1/2 roce, % (95% CI)<sup>c</sup> K-M po 4/5 letech, % (95% CI)<sup>c</sup> Medián času, týdny (95% CI)</b>	n=245 71,9 (65,1; 77,6) 66,0 (58,8; 72,3) N/R	n=86 73,4 (61,7; 82,1) 62,9 (50,1; 73,3) N/R	n=41 78,2 (59,4; 89,0) 52,0 (32,3; 68,5) 207,0 (63,1; N/E)	n=17 28,4 (7,8; 53,9) 19,0 (3,3; 44,5) 32,0 (29,0; 54,6)
<b>Transformace na AP/BP<sup>f</sup> Transformace při léčbě, n</b>	n=284 15	n=119 5	n=79 3	N/A
<b>Přežití bez progres<sup>f</sup> K-M po 1/2 roce, % (95% CI)<sup>c</sup> K-M po 4/5 letech, % (95% CI)<sup>c</sup> Medián času, měsíce (95% CI)</b>	n=284 80,0 (73,9; 84,8) 72,5 (65,6; 78,2) N/R	n=119 75,1 (64,6; 82,9) 65,1 (53,1; 74,8) N/R	n=79 66,8 (53,4; 77,1) 40,8 (26,6; 54,5) 22,1 (14,6; N/E)	n=64 16,1 (6,6; 29,3) 8,0 (1,7; 21,2) 4,4 (3,2; 8,5)
<b>Celkové přežití<sup>f</sup> K-M po 1/2 roce, % (95% CI)<sup>c</sup> K-M po 4/5 letech, % (95% CI)<sup>c</sup> Medián, měsíce (95% CI)</b>	n=284 91,2 (87,1; 94,0) 83,1 (77,5; 87,4) N/R	n=119 91,3 (84,5; 95,2) 77,0 (66,9; 84,4) N/R	n=79 78,1 (67,1; 85,8) 58,4 (45,6; 69,1) N/R	n=64 42,1 (29,7; 53,9) 20,1 (6,2; 39,8) 10,9 (8,7; 19,7)

\* Výsledky účinnosti v podskupině pacientů odpovídající schválené indikaci, viz text výše.

Přerušeno k datu: 2. října 2015

Kriteria cytogenetické odpovědi: Hlavní cytogenetická odpověď zahrnuje kompletní [ 0% Ph+ metafáze z kostní dřeně nebo <1% pozitivní buňky z fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescent in situ hybridization (FISH) ] nebo částečné (1%-35%) cytogenetické odpovědi. Cytogenetické odpovědi byly založeny na procentuálním zastoupení Ph+ metafázi mezi  $\geq 20$  vzorky buněk kostní dřeně. FISH analýza ( $\geq 200$  buněk) mohla být použita pro post-baseline cytogenetická hodnocení, pokud  $\geq 20$  metafázi nebylo k dispozici.

Celková hematologická odpověď (OHR) = hlavní hematologická odpověď (kompletní hematologická odpověď + žádný důkaz leukemie) nebo návrat k chronické fázi (RCP). Všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech. Kompletní hematologická odpověď (CHR) pro AP a BP CML: WBC nižší nebo rovnající se institucionální horní hranici normy (ULN), počet trombocytů vyšší nebo rovnající se  $100\ 000/\text{mm}^3$  a nižší než  $450\ 000/\text{mm}^3$ , absolutní počet neutrofilů (ANC) vyšší nebo rovnající se  $1,0 \times 10^9/l$ , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, méně než 5% myelocytů + metamyelocyty v kostní dřeni, méně než 20% basofilů v periferní krvi, a žádný extramedulární nález. Žádný důkaz leukemie (NEL): Splňuje všechna kritéria pro CHR s možnou výjimkou trombocytopenie (počet trombocytů vyšší nebo rovnající se  $20\ 000/\text{mm}^3$  a nižší než  $100\ 000/\text{mm}^3$ ) a/nebo neutropenie (ANC vyšší než nebo rovnající se  $0,5 \times 10^9/l$  a méně než  $1,0 \times 10^9/l$ ). Návrat k chronické fázi (RCP) = vymizení vlastností definujících akcelerovanou nebo blastickou fázi, ale stále ještě v chronické fázi. Zkratky: AP = akcelerovaná fáze; BP = blastická fáze; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; K-M = Kaplan-Meier; n = počet pacientů; N/A = neuplatňuje se; N/R = nedosaženo při minimální době sledování; N/E = nehodnotitelné; CI = interval spolehlivosti; MCyR = hlavní cytogenetická odpověď; CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; OHR=celková hematologická odpověď; CHR=kompletní hematologická odpověď.

- <sup>a</sup> Zahrnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot. Analýzy umožňují respondérům z počátku léčby, kteří si odpověď udrží i v průběhu léčby, aby byly respondéry. Minimální doba sledování (čas od první dávky posledního pacienta do data přerušeni) 60 měsíců pro CP léčenou pouze imatinibem a 48 měsíců pro CP léčenou imatinibem a alespoň jedním dalším TKI v AP a BP.
- <sup>b</sup> Zahrnuje pacienty (n), u kterých bylo dosaženo a udržováno MCyR.
- <sup>c</sup> 2. rok (24. měsíc) a 5. rok (60 měsíců) pro CP léčenou pouze imatinibem a 1. rok (12. měsíc) a 4. rok (48 měsíců) pro CP léčenou imatinibem a alespoň jedním dalším TKI, v AP a BP.
- <sup>d</sup> Velikost vzorku (n) zahrnuje pacienty s validním hematologickým hodnocením. Analýzy umožňují respondérům z počátku léčby, kteří si odpověď udrží i v průběhu léčby, aby byly respondéry.
- <sup>e</sup> Zahrnuje pacienty (n), u kterých byla dosažena a udržována CHR u pacientů v CP a OHR u pacientů v AP a BP.
- <sup>f</sup> Včetně pacientů (n), kteří užívali alespoň 1 dávku bosutinibu.

Na základě omezených klinických informací ze studie fáze I/II byly pozorovány určité důkazy klinické aktivity u pacientů s BCR-ABL mutacemi (viz tabulka 6).

**Tabulka 6 – odpověď podle výchozího stavu BCR-ABL mutace u hodnotitelné populace s CP CML: předcházející imatinib a dasatinib a/nebo nilotinib (třetí linie)**

výchozí stav BCR-ABL mutace	Výchozí výskyt n (%) <sup>a</sup>	Dosažení nebo udržení MCyR Resp/Eval <sup>b</sup> (%) n=112
Hodnocená mutace	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Žádná mutace	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Alespoň 1 mutace	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Mutace rezistentní k dasatinibu	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Mutace rezistentní k nilotinibu <sup>c</sup>	13 (13,5)	8/1361,5
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Přerušeno k datu: 2. října 2015

Poznámka: Výchozí stavy mutací byly identifikovány předtím, než pacient dostal první dávku studijního léku.

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; MCyR = hlavní cytogenetická odpověď, n = počet pacientů; Resp = respondér; Eval = hodnotitelné.

<sup>a</sup> procentuální zastoupení je založeno na počtu pacientů s úvodním hodnocením mutací.

<sup>b</sup> Hodnotitelná populace zahrnuje pacienty, kteří měli validní hodnocení výchozího stavu.

<sup>c</sup> 2 pacienti měli více než 1 mutaci v této kategorii.

Jeden pacient s E255V mutací dříve léčený nilotinibem dosáhl CHR jako nejlepší odpovědi.

*In vitro* testování ukázalo, že bosutinib měl omezenou aktivitu vůči mutaci T315I nebo V299L.

Klinická aktivita se proto u pacientů s těmito mutacemi neočekává.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Bosulif u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s CML (viz bod 4.2 pro informace o použití u dětí).

#### Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento SmPC bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po podání jedné perorální dávky bosutinibu (500 mg) s jídlem byla absolutní biologická dostupnost u zdravých pacientů 34 %. Absorpce byla relativně pomalá, kdy vrcholné koncentrace ( $t_{max}$ ) bylo dosaženo po 6 hodinách. Bosutinib vykazuje zvýšení AUC a  $C_{max}$  úměrné dávce nad rozsah dávky 200 až 600 mg. Jídlo navýšilo  $C_{max}$  bosutinibu 1,8krát a AUC bosutinibu 1,7krát v porovnání se stavem

nalačno. U pacientů s CML v ustáleném stavu byla hodnota  $C_{max}$  (geometrický průměr, koeficient variace [CV] %) 145 (14) ng/ml a hodnota  $AUC_{ss}$  (geometrický průměr, CV %) 2 700 (16) ng•h/ml po denním podávání 400 mg bosutinibu s jídlem. Po podávání 500 mg bosutinibu denně s jídlem byla  $C_{max}$  200 (6) ng/ml a  $AUC_{ss}$  byla 3 640 (12) ng•h/ml. Rozpustnost bosutinibu je závislá na pH a absorpce je snížena při zvýšení pH v žaludku (viz bod 4.5).

### Distribuce

Po podání jedné intravenózní dávky 120 mg bosutinibu zdravým dobrovolníkům, měl bosutinib průměrný (% CV) objem distribuce 2,331 (32) l, což naznačuje, že je bosutinib extenzivně distribuován do extravaskulární tkáně.

Bosutinib byl vysoce vázán na lidské plazmatické bílkoviny *in vitro* (94 %) a *ex vivo* u zdravých subjektů (96 %) a vazba nebyla závislá na koncentraci.

### Biotransformace

*In vitro* a *in vivo* studie naznačily, že bosutinib (mateřská sloučenina) je u člověka metabolizován převážně v játrech. Po podání jedné nebo několika dávek bosutinibu (400 nebo 500 mg) u člověka se zdálo, že hlavní cirkulující metabolity jsou oxydechlorovaným (M2) a *N*-demetylovaným (M5) bosutinibem s *N*-oxidem bosutinibu (M6) jako vedlejším cirkulujícím metabolitem. Systémová expozice *N*-demetylovaného metabolitu byla 25 % z mateřské sloučeniny, zatímco v případě oxydechlorovaného metabolitu to bylo 19 % z mateřské sloučeniny. Všechny 3 metabolity vykazovaly aktivitu, která byla ≤ 5 % v porovnání s bosutinibem u Src-tranformovaných fibroblastů při zkoušce proliferace bez závislosti na ukotvení. Ve stolici byly bosutinib a *N*-demetylovaný bosutinib hlavními složkami souvisejícími s léčivem. *In vitro* studie mikrozomů lidských jater prokázaly, že hlavním CYP450 isoenzymem podílejícím se na metabolismu bosutinibu je CYP3A4 a interakční studie ukázaly, že ketokonazol a rifampicin měly významný vliv na farmakokinetiku bosutinibu (viz bod 4.5). V případě CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A5 nebyl pozorován žádný metabolismus.

### Eliminace

U zdravých dobrovolníků byl po podání intravenózní dávky 120 mg bosutinibu průměrný (%CV) terminální eliminační poločas 35,5 (24) hodin a průměrná (%CV) clearance (Cl/F) byla 61,9 (26) l/h. V mass-balance studii s perorálně podaným bosutinibem bylo v průměru 94,6 % celkové podané radioaktivně značené dávky nalezeno za 9 dní, hlavní cestou vylučování byla stolice (91,3 % z dávky), 3,29 % dávky bylo nalezeno v moči. Sedmdesát pět procent dávky bylo znovu vstřebáno do 96 hodin. Vylučování nezměněného bosutinibu v moči bylo nízké, přibližně 1 % z podané dávky, a to jak u zdravých subjektů, tak u pacientů s pokročilými maligními solidními tumory.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii s podáváním jedné perorální dávky byl bosutinib (200 mg) podáván s jídlem hodnocen v kohortě 18 pacientů s poruchou funkce jater (třídy A, B a C Child-Pughovy klasifikace) a 9 kontrolních zdravých subjektů. Hodnota  $C_{max}$  bosutinibu v plazmě se zvýšila 2,4násobně ve třídě A, 2násobně ve třídě B a 1,5násobně ve třídě C dle Child-Pughovy klasifikace a hodnota  $AUC$  bosutinibu v plazmě se zvýšila 2,3krát ve třídě A, 2krát ve třídě B a 1,9krát ve třídě C. Hodnota  $t_{1/2}$  bosutinibu se u pacientů s poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty zvýšila.

#### *Porucha funkce ledvin*

Ve studii s pacienty s poruchou funkce ledvin byla s jídlem podána jedna dávka 200 mg bosutinibu 26 subjektům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům. Porucha funkce ledvin byla založena na hodnotě  $CL_{Cr}$  (vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce): < 30 ml/min (těžká porucha funkce ledvin),  $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$  ml/min (středně těžká porucha funkce ledvin) nebo  $50 < CL_{Cr} \leq 80$  ml/min (lehká porucha funkce ledvin). Subjekty se středně těžkou poruchou funkce ledvin měly nárůst hodnoty  $AUC$  oproti zdravým dobrovolníkům o 35 %, subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin pak o 60 %. Maximální hodnota expozice  $C_{max}$  se zvýšila

o 28 % ve skupině se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 34 % ve skupině s těžkou poruchou funkce ledvin. Expozice bosutinibu nebyla zvýšená u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin. Eliminační poločas bosutinibu u subjektů s poruchou funkce ledvin byl podobný jako u zdravých subjektů.

Dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin byla upravena na základě výsledků této studie a známé lineární farmakokinetiky bosutinibu v rozmezí dávky od 200 do 600 mg.

#### *Věk, pohlaví a rasa*

Nebyly prováděny žádné formální studie hodnotící účinky těchto demografických faktorů. Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s Ph+ leukemií nebo maligními solidními tumory naznačují, že neexistují žádné klinicky významné účinky věku, pohlaví, tělesné hmotnosti či rasy.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Bosulif nebyl studován u dětí a dospívajících do 18 let.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bosutinib byl hodnocen ve studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční toxicity a fototoxicity.

#### Farmakologická bezpečnost

Bosutinib neměl vliv na respirační funkce. Ve studii centrálního nervového systému (CNS) vykazovali potkani léčení bosutinibem sníženou velikost zornic a poruchy chůze. Hladina žádného pozorovaného účinku (NOEL) pro velikost zornice nebyla stanovena, ovšem NOEL pro poruchy chůze nastala při expozičních přibližně 11násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg, a 8násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané  $C_{max}$  u příslušných druhů). Aktivita bosutinibu *in vitro* naznačila v testech hERG možnost prodloužení srdeční ventrikulární repolarizace (QTc). Ve studii perorálního podávání bosutinibu u psů nezpůsobil bosutinib změny krevního tlaku, abnormální ani ventrikulární arytmie, ani prodloužení intervalu PR, QRS nebo QTc v (EKG) při expozičních až 3násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg, a 2násobných, než byly expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané  $C_{max}$  u příslušných druhů). Bylo pozorováno zrychlení srdečního tepu. Ve studii intravenózního podávání u psů bylo pozorováno přechodné zrychlení srdečního tepu a pokles krevního tlaku a minimální prodloužení QTc (<10 msec) při expozičních v rozsahu od přibližně 6násobku do 20násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 4násobku do 15násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané  $C_{max}$  u příslušných druhů). Vztah mezi pozorovanými účinky a medikamentózní léčbou se neprokázal.

#### Toxicita po opakovaném podání

Studie toxicity po opakovaném podání u potkanů v délce trvání do 6 měsíců a u psů a délce trvání do 9 měsíců odhalily, že primárním cílovým orgánem toxicity bosutinibu byl gastrointestinální systém. Mezi klinické znaky toxicity patřily změny stolice a tyto znaky byly spojeny se sníženou spotřebou potravin a úbytkem tělesné hmotnosti, které příležitostně vedly k úmrtí nebo volitelnému utracení.

Histopatologicky byly pozorovány lumenální dilatace, hyperplazie pohárkových buněk, krvácení, eroze a otok intestálního traktu, sinusoidní erytrocytóza a krvácení v lymfatických uzlinách mezenteria. U potkanů byla identifikována játra jako cílový orgán. Toxicity byly charakterizovány zvýšenou hmotností jater v korelaci s hepatocelulární hypertrofií, která se objevila při absenci zvýšených jaterních enzymů nebo mikroskopickými známkami hepatocelulární cytotoxicity, význam pro člověka není znám. Porovnání expozičních naznačuje, že expozice, která nevyvolala nežádoucí příhody ve studiích 6měsíční toxicity u potkanů a 9měsíční toxicity u psů, byla podobná expozici u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg nebo 500 mg (na základě nevázané AUC u příslušných druhů).

### Genotoxicita

Studie genotoxicity na bakteriálních systémech *in vitro* a na savčích modelech *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktivací a bez ní nepřinesly žádný důkaz mutagenního potenciálu bosutinibu.

### Reprodukční toxicita a vývojová toxicita

Ve studii fertility u potkanů byla fertilita mírně nižší u samců. U samic byla pozorována vyšší embryonální resorpce a nižší v případě implantací a životaschopných embryí. Dávka, při které nebyly u samců (30 mg/kg/den) a samic (3 mg/kg/den) pozorovány žádné negativní účinky na schopnost reprodukce, měla za následek expozice odpovídající u samců 0,6násobku a u samic 0,3násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a u samců 0,5násobku a u samic 0,2násobku expozice vyplývající u člověka z klinické dávky 500 mg (na základě nevázané AUC u příslušných druhů). Nelze vyloučit vliv na fertilitu samců (viz bod 4.6).

Expozice plodu vlivu radioaktivity spojené s bosutinibem během těhotenství byla prokázána ve studii průniku placentou u březích potkanů Sprague-Dawley. V samostatné studii byl bosutinib perorálně podáván březím samicím potkanů během období organogeneze v dávkách 1, 3 a 10 mg/kg/den. Během této studie nebyly březí samice potkanů vystaveny dostatečným dávkám bosutinibu, aby se plně vyvinuly nežádoucí účinky. Ve studii vývojové toxicity u králíků byly při dávkách toxických pro matku pozorovány anomálie plodu (srostlé části hrudní kosti a 2 plody měly různé viscerální postižení) a mírné snížení tělesné hmotnosti plodu. Expozice při nejvyšší dávce testované u králíků (10 mg/kg), která neměla žádné nežádoucí účinky na plod, odpovídala 0,9násobku a 0,7násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 500 mg v uvedeném pořadí (na základě nevázané AUC u příslušných druhů).

Po jednom perorálním (10 mg/kg) podání [<sup>14</sup>C] radioaktivně značeného bosutinibu kojícím samicím potkanů Sprague-Dawley byla radioaktivita vylučována do mléka již po půlhodině po podání dávky. Koncentrace radioaktivity v mléce byla až 8násobně vyšší než v plazmě. To umožnilo, že se měřitelné koncentrace radioaktivity objevily v plazmě kojených mláďat.

### Kancerogenita

V 2leté studii kancerogenity u potkanů nebyl bosutinib kancerogenní.

### Fototoxicita

Bosutinib prokázal absorpci světla v rozsahu UV-B a UV-A a je distribuován do kůže a uveálního traktu pigmentovaných potkanů. Nicméně neprokázal potenciál fototoxicity kůže či očí u pigmentovaných potkanů vystavených účinkům bosutinibu při UV radiaci při expozicích až 3násobku a 2násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 500 mg v uvedeném pořadí (na základě nevázané C<sub>max</sub> u příslušných druhů).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Poloxamer 188

Povidon (E 1201)

Magnesium-stearát (E 470b)

#### Potahová vrstva tablety

#### *Bosulif 100 mg potahované tablety*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek (E 553b)  
Žlutý oxid železitý (E172)

#### *Bosulif 400 mg potahované tablety*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek (E 553b)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

#### *Bosulif 500 mg potahované tablety*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek (E 553b)  
Červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý neprůhledný třívrstvý PVC/ Polychlorotrifluoroethylen /PVC blistr se zatavenou folií obsahuje buď 14 nebo 15 tablet.

#### Bosulif 100 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 28, 30 tablet nebo 112 tablet.

#### Bosulif 400 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 tablet.

#### Bosulif 500 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 28 nebo 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Bosulif 100 mg potahované tablety

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg potahované tablety

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg potahované tablety

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. března 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**18. února 2019**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.