

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bosutinib MSN 100 mg potahované tablety

Bosutinib MSN 400 mg potahované tablety

Bosutinib MSN 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bosutinib MSN 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 106,79 mg dihydrátu bosutinibu, což odpovídá 100 mg bosutinibu.

Bosutinib MSN 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 427,16 mg dihydrátu bosutinibu, což odpovídá 400 mg bosutinibu.

Bosutinib MSN 500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 533,95 mg dihydrátu bosutinibu, což odpovídá 500 mg bosutinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bosutinib MSN 100 mg potahované tablety

Žlutá oválná, bikonvexní potahovaná tableta přibližně 11 mm dlouhá a 5 mm široká, s vyraženým označením „100” na jedné straně a “B” na druhé straně.

Bosutinib MSN 400 mg potahované tablety

Oranžová, oválná, bikonvexní potahovaná tableta přibližně 16 mm dlouhá a 9 mm široká, s vyraženým označením „400” na jedné straně a “B” na druhé straně.

Bosutinib MSN 500 mg potahované tablety

Červená, oválná, bikonvexní potahovaná tableta přibližně 18 mm dlouhá a 9 mm široká, s vyraženým označením „500” na jedné straně a “B” na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bosutinib MSN je indikován k léčbě:

- dospělých a pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s nově diagnostikovanou (ND) Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií (Ph⁺ CML) v chronické fázi (CP),

- dospělých a pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s Ph+ CP CML, dříve léčených jedním nebo více inhibitory tyrozinkinázy [TKI] a těch, u kterých léčba imatinibem, nilotinibem a dasatinibem není považována za vhodnou volbu,
- dospělých pacientů s Ph+ CML v 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

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML

Doporučená dávka je 400 mg bosutinibu jednou denně.

Dospělí pacienti s Ph+ 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 v obou indikacích až do progresu onemocnění nebo vzniku netolerance k léčbě.

Pediatrickí pacienti s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML nebo s Ph+ CP CML s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě

Doporučené dávkování bosutinibu u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů je 300 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) perorálně jednou denně a doporučené dávkování u pediatrických pacientů s rezistencí nebo netolerancí (R/I) k předchozí léčbě je 400 mg/m² BSA perorálně jednou denně; doporučení ohledně dávkování je uvedeno v tabulce 1. U pacientů, kteří vyžadují úpravu dávky s využitím síly 50 mg, **má být místo přípravku Bosutinib MSN použit jiný léčivý přípravek obsahující bosutinib.**

Tabulka 1 – Dávkování bosutinibu u pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML nebo s Ph+ CP CML s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě

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

* maximální zahajovací dávka (odpovídá maximální zahajovací dávce v indikaci pro dospělé) Zkratky: BSA = plocha povrchu těla; CML = chronická myeloidní leukemie; CP = chronická fáze; ND = nově diagnostikovaná; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; R/I = rezistence nebo netolerance.

Úprava dávky

U dospělých pacientů s CML, s rezistencí nebo netolerancí k předchozí léčbě lze dávky zvýšit na 600 mg u pacientů s neuspokojivou odpovědí nebo se známky progresu a a bez jakýchkoli nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 nebo perzistentních nežádoucích účinků stupně 2.

U dospělých pacientů s nově diagnostikovanou CP CML lze dávky zvyšovat v krocích po 100 mg na maximální dávku 600 mg jednou denně, pokud pacienti ve 3. měsíci nevykazovali transkript genu BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson) ≤ 10 % a neobjevily se u nich nežádoucí účinky stupně

3 nebo 4 v době zvýšení dávky a všechny nehematologické toxicity stupně 2 byly vyřešeny alespoň na stupě 1.

U pediatrických pacientů s $BSA < 1,1 \text{ m}^2$ a nedostatečnou odpovědí po 3 měsících zvažte zvyšování dávky o 50 mg až na maximální dávku o 100 mg vyšší než doporučená dávka upravená dle BSA. U pediatrických pacientů s $BSA \geq 1,1 \text{ m}^2$ a s nedostatečnou odpovědí po 3 měsících zvažte zvyšování dávky podobně jako v doporučeních pro dospělé, postupně v krocích po 100 mg. Pokud je klinická odezva nedostatečná a další zvyšování dávky nelze u pediatrických pacientů provést, bude léčba ukončena.

Maximální dávka u pediatrických pacientů je 600 mg jednou denně u již léčené CML a 500 mg jednou denně u nově diagnostikované CML.

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

Úprava dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků

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 užívanou jednou denně. Jestliže to je klinicky vhodné, má 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 aminotransferáz

Pokud se objeví zvýšení hladin jaterních aminotransferáz $> 5\times$ nad institucionální horní hranici normálních hodnot (ULN), má být podávání bosutinibu přerušeno do zotavení na $\leq 2,5\times$ 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 hladin aminotransferáz $\geq 3\times$ ULN současně se zvýšením hladiny bilirubinu $> 2\times$ ULN a alkalické fosfatázy $< 2\times$ ULN, má být podávání bosutinibu ukončeno (viz bod 4.4).

Průjem

V případech 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 dávkou 400 mg jednou denně po zotavení na stupeň ≤ 1 (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů může být úprava dávky z důvodu nehematologických toxicit provedena podobně jako u dospělých, avšak kroky při snižování dávky se mohou lišit. U pediatrických pacientů s $BSA < 1,1 \text{ m}^2$ zvažte snížení dávky nejprve o 50 mg a poté, pokud nežádoucí účinek na přípravek přetrvává, dále snižujte dávku postupně o 50 mg v souladu s doporučeními v tabulce 2. U pediatrických pacientů s $BSA \geq 1,1 \text{ m}^2$ snižujte dávku podobně jako u dospělých.

Hematologické nežádoucí účinky

Snížení dávky se doporučuje při těžké nebo trvalé neutropenii a trombocytopenii, jak je uvedeno v tabulce 2:

Tabulka 2 – Úprava dávky v případě neutropenie a trombocytopenie u dospělých a pediatrických pacientů

ANC^a < $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty < $50 \times 10^9/l$	Podávání bosutinibu pozastavte do té doby, než dojde ke zvýšení ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$. Pokračujte v léčbě bosutinibem ve stejné dávce, jestliže dojde k zotavení do 2 týdnů. Jestliže krevní obraz zůstane nízký po dobu > 2 týdny, po zotavení snižte dávku o 100 mg u dospělých pacientů a pediatrických pacientů s BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$ nebo o 50 mg u pediatrických pacientů s BSA < $1,1 \text{ m}^2$ a obnovte léčbu. Jestliže se bude opakovat cytopenie, snižte po zotavení dávku o dalších 100 mg u dospělých pacientů a pediatrických pacientů s BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$ nebo o dalších 50 mg u pediatrických pacientů s BSA < $1,1 \text{ m}^2$ a obnovte léčbu. Dávky nižší než 300 mg/den byly používány u dospělých pacientů a pediatrických pacientů s BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$, ale jejich účinnost nebyla stanovena. Dávky nižší než 300 mg/m² se používaly u pediatrických pacientů, ale jejich účinnost nebyla stanovena.
---	--

^a ANC = absolutní počet neutrofilů; BSA = plocha povrchu těla

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku a mezitím uběhne více než 12 hodin, nemá si vzít dodatečnou dávku, ale užít obvyklou předepsanou dávku následující den.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 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 dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [Cl_{Cr}] 30 až 50 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená dávka bosutinibu 300 mg denně s jídlem (viz body 4.4 a 5.2).

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená dávka bosutinibu 200 mg denně s jídlem (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů, kteří neměli těžké nežádoucí účinky ani přetrvávající středně těžké nežádoucí účinky, pokud nedosáhli adekvátní hematologické, cytogenetické nebo molekulární odpovědi, lze zvážit zvýšení dávky na 400 mg jednou denně s jídlem u dospělých 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 dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 30 až 50 ml/min, vypočítáno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je doporučená 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 těžké nežádoucí účinky ani přetrvávající středně těžké nežádoucí účinky, pokud nedosáhli adekvátní hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi, lze zvážit zvýšení dávky na 500 mg jednou denně (u dospělých 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 s příslušnými srdečními poruchami (viz bod 4.4).

Nedávné nebo současné klinicky významné gastrointestinální onemocnění

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bosutinibu u pediatrických pacientů ve věku do 1 roku s nově diagnostikovanou nebo rezistentní či netolerantní Ph+ CML v CP nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Informace týkající se pediatrických pacientů do 6 let věku jsou příliš omezené, proto nelze doporučené dávkování určit (viz bod 5.1).

Způsob podání

Bosutinib se užívá perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Potahované tablety se mají spolknout vcelku. Potahované tablety se nemají krájet, drtit, lámat ani žvýkat.

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 u dospělých a pediatrických pacientů je spojena se zvýšením sérových aminotransferáz (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]).

Zvýšení aminotransferáz se zpravidla objevilo brzy po zahájení léčby (u pacientů, u kterých došlo ke zvýšení aminotransferáz 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 aminotransferázy, 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 aminotransferáz zejména při současném zvýšení bilirubinu může být

časnou indikací jaterního poškození vyvolaného lékem a tito pacienti mají být léčeni odpovídajícím způsobem (viz body 4.2 a 4.8).

Průjem a zvracení

Léčba bosutinibem u dospělých a pediatrických pacientů je spojena s průjmem a zvracením; proto pacienti s nedávnou nebo současnou klinicky významnou gastrointestinální poruchou mají užívat tento léčivý přípravek s opatrností a pouze po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika, neboť tito 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 interval QT (QTc) a vyvolat arytmiie “torsade de pointes”; proto je třeba se vyhnout současnému podání s domperidonom. 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 u dospělých a pediatrických pacientů 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 u dospělých pacientů může být spojena s retencí tekutin včetně perikardiálního výpotku, pleurálního výpotku, plicního edému a/nebo periferního edému. Léčba bosutinibem u pediatrických pacientů může být spojena s perikardiálním výpotkem a periferním edémem nízkého stupně.

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.

Kardiovaskulární toxicita

Přípravek Bosutinib MSN může způsobit kardiovaskulární toxicitu včetně srdečního selhání a srdečních ischemických příhod. Příhody srdečního selhání se vyskytovaly častěji u dříve léčených pacientů než u pacientů s nově diagnostikovanou CML a byly častější u pacientů vyššího věku nebo s rizikovými faktory, včetně předchozího srdečního selhání v anamnéze. Srdeční ischemické příhody se vyskytovaly jak u dříve léčených pacientů, tak u pacientů s nově diagnostikovanou CML, a byly častější u pacientů s rizikovými faktory ischemické choroby srdeční, včetně diabetu v anamnéze, indexu tělesné hmotnosti vyššího než 30, hypertenze a cévních onemocnění.

Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky odpovídající srdečnímu selhání a srdeční ischemii a léčeni podle klinických indikací. Kardiovaskulární toxicitu lze také řešit přerušением podávání, snížením dávky a/nebo ukončením podávání Bosutinibu MSN.

Proarytmogenní potenciál

Bylo pozorováno prodloužení automaticky odečítaného QTc bez výskytu arytmií. Bosutinib má být podáván s opatrností pacientům, kteří mají anamnézu nebo predispozici k prodloužení QTc, 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 dospělých a pediatrických 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 (viz bod 4.8).

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 $> 1,5 \times \text{ULN}$ v séru byli z klinických studií CML vyřazeni (viz body 4.2 a 5.2).

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

Asijská rasa

Podle populačních farmakokinetických analýz měli Asijci nižší clearance vedoucí ke zvýšené expozici. Tito pacienti proto mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků, zejména v případě zvýšení dávky.

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, musí 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 kvůli 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).

Fotosenzitivita

Je nutné se vyhnout nebo minimalizovat expozici přímému slunečnímu nebo UV záření z důvodu rizika fotosenzitivity spojené s léčbou bosutinibem. Pacienti mají být poučeni, aby používali ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem (SPF).

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 přerušování 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 itrakonazolu, 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 inhibitory 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 bylo nalačno podáváno 5 denních dávek po 400 mg ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A) 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, není pravděpodobné, 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 se slabými 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 s 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 studii 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, nejsou lékové interakce v terapeutických dávkách pravděpodobné.

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, nejsou lékové interakce v terapeutických dávkách pravděpodobné.

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 interval QT

Bosutinib má být užíván s opatrností u pacientů s prodloužením intervalu QT 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 během léčby bosutinibem a alespoň po dobu 1 měsíce po poslední dávce mají používat účinnou antikoncepci a mají se vyhnout otěhotnění. Navíc je třeba pacientku upozornit, že zvracení nebo průjem mohou snížit účinek perorální antikoncepce omezením její plné 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, musí 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 [¹⁴C] 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, musí 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 1 372 dospělých pacientů s leukemií. Medián trvání léčby byl 26,30 měsíce (rozmezí: 0,03 až 170,49 měsíce). U těchto pacientů byla buď nově diagnostikována CP CML, nebo byli rezistentní nebo netolerantní k předchozí léčbě CML v chronické, akcelerované nebo blastické fázi nebo Ph⁺ akutní lymfoblastické leukemii (ALL). Bezpečnostní analýzy zahrnovaly údaje z dokončené rozšířené studie.

U 1 349 (98,3 %) pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek jakéhokoliv stupně toxicity. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u ≥ 20 % pacientů byly průjem (80,4 %), nauzea (41,5 %), bolest břicha (35,6 %), trombocytopenie (34,4 %), zvracení (33,7 %), vyrážka (32,8 %), zvýšená hladina ALT (28,0 %), anémie (27,2 %), pyrexie (23,4 %), zvýšená hladina AST (22,5 %), únava (32,0 %) a bolest hlavy (20,3 %). U 943 (68,7 %) pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek stupně 3 nebo 4. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 hlášené u ≥ 5 % pacientů byly trombocytopenie (19,7 %), zvýšená hladina ALT (14,6 %), neutropenie (10,6 %), průjem (10,6 %), anémie (10,3 %), zvýšená hladina lipázy (10,1 %), zvýšená hladina AST (6,7 %) a vyrážka (5,0 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvencí 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 frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 – Nežádoucí účinky bosutinibu

Infekce a infestace	
Velmi časté	Nasofaryngitida, Infekce dýchacích cest ^a
Časté	Chřipka ^b Pneumonie ^c Bronchitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu ^{**}
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Trombocytopenie ^d Anémie ^e Neutropenie ^f
Časté	Leukopenie ^g
Méně časté	Febrilní neutropenie Granulocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita na lék
Méně časté	Anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hypofosfatemie ^h Dehydratace Hyperkalemie ⁱ
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy Závrať
Časté	Dysgeuzie
Poruchy ucha a labyrintu	

Časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté	Perikardiální výpotek, srdeční selhání ^j , srdeční ischemie ^k
Méně časté	Perikarditida
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze ^l
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel Dyspnoe Pleurální výpotek
Časté	Plicní hypertenze ^m
Méně časté	Respirační selhání Akutní plicní edém ⁿ
Není známo	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Průjem Nauzea Bolest břicha ^o Zvracení
Časté	Gastritida Gastrointestinální krvácení ^p Akutní pankreatitida ^q
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Abnormální jaterní funkce ^r Hepatotoxicita ^s
Méně časté	Poranění jater ^t
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Vyrážka ^u
Časté	Pruritus Akné Kopřivka Fotosenzitivní reakce ^v
Méně časté	Polékový kožní výsev Exfoliativní vyrážka Erythema multiforme Kožní vaskulitida
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ^{**} , toxická epidermální nekrolýza ^{**}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Artralgie, bolest zad
Časté	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Akutní poškození ledvin Selhání ledvin Porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	

Velmi časté	Únava ^w Pyrexie Edém ^x
Časté	Bolest na hrudi ^y Bolest
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^z Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina lipázy ^{aa} Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté	Zvýšená hladina amylázy ^{bb} Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina bilirubinu v krvi ^{cc} Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu ^{dd}

- a Infekce dýchacích cest zahrnuje infekci dolních cest dýchacích, infekci dýchacích cest, virovou infekci dýchacích cest, infekci horních cest dýchacích, virovou infekci horních cest dýchacích
- b Chřipka zahrnuje chřipku H1N1, chřipku
- c Pneumonie zahrnuje atypickou pneumonii, pneumonii, bakteriální pneumonii, mykotickou pneumonii, nekrotizující pneumonii, streptokokovou pneumonii
- d Trombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů, trombocytopenii
- e Anémie zahrnuje anémii, sníženou hladinu hemoglobinu, snížený počet erytrocytů
- f Neutropenie zahrnuje neutropenii, snížený počet neutrofilů
- g Leukopenie zahrnuje leukopenii, snížený počet leukocytů
- h Hypofosfatemie zahrnuje sníženou hladinu fosforu v krvi, hypofosfatemii
- i Hyperkalemie zahrnuje zvýšenou hladinu draslíku v krvi, hyperkalemii
- j Srdeční selhání zahrnuje srdeční selhání, akutní srdeční selhání, chronické srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, kardiogenní šok, kardiorenální syndrom, sníženou ejekční frakci, selhání levé komory
- k Srdeční ischemie zahrnuje akutní koronární syndrom, akutní infarkt myokardu, anginu pectoris, nestabilní anginu pectoris, aterosklerózu koronárních tepen, onemocnění koronárních tepen, okluzi koronárních tepen, stenózu koronárních tepen, infarkt myokardu, ischemii myokardu, zvýšenou hladinu troponinu
- l Hypertenze zahrnuje zvýšený krevní tlak, zvýšený systolický krevní tlak, esenciální hypertenzi, hypertenzi, hypertenzní krizi
- m Plicní hypertenze zahrnuje plicní arteriální hypertenzi, zvýšený plicní arteriální tlak, plicní hypertenzi
- n Akutní plicní edém zahrnuje akutní plicní edém, plicní edém
- o Bolest břicha zahrnuje břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v hypogastriu, bolest v epigastriu, citlivost břicha, gastrointestinální bolest
- p Gastrointestinální krvácení zahrnuje anální krvácení, žaludeční krvácení, gastrointestinální krvácení, intestinální krvácení, krvácení v hypogastriu, rektální krvácení, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu
- q Akutní pankreatitida zahrnuje pankreatitidu, akutní pankreatitidu
- r Abnormální jaterní funkce zahrnuje zvýšené hladiny jaterních enzymů, abnormální funkci jater, abnormální funkční jaterní test, zvýšený funkční jaterní test, zvýšené hladiny aminotransferáz
- s Hepatotoxicita zahrnuje hepatitidu, toxickou hepatitidu, hepatotoxicitu, poruchu jater
- t Poranění jater zahrnuje lékem vyvolané jaterní poškození, hepatocelulární poškození, poranění jater
- u Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědící vyrážku
- v Fotosenzitivní reakce zahrnuje fotosenzitivní reakci, polymorfní světelnou erupci
- w Únava zahrnuje astenii, únavu, malátnost
- x Edém zahrnuje edém očního víčka, edém obličeje, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periferní edém, periorbitální edém, periorbitální otok, periferní otok, otok, otok očního víčka
- y Bolest na hrudi zahrnuje hrudní diskomfort, bolest na hrudi

- z Zvýšená hladina alaninaminotransferázy zahrnuje abnormální hladinu alaninaminotransferázy, zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy
- aa Zvýšená hladina lipázy zahrnuje hyperlipasemii, zvýšenou hladinu lipázy
- bb Zvýšená hladina amylázy zahrnuje zvýšenou hladinu amylázy, hyperamylasemii
- cc Zvýšená hladina bilirubinu v krvi zahrnuje zvýšenou hladinu konjugovaného bilirubinu, zvýšenou hladinu bilirubinu v krvi, zvýšenou hladinu nekonjugovaného bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemii
- dd Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu zahrnuje prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, syndrom dlouhého QT

**** Nežádoucí účinek léčivého přípravku zjištěný po uvedení přípravku na trh u dospělých**

Pediatrická populace

V multicentrické mezinárodní jednoramenné otevřené studii BCHILD fáze I/II celkově užívalo alespoň 1 dávku bosutinibu 55 pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 rok. Medián trvání léčby byl 13,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 60,9 měsíce). Tito pacienti měli buď nově diagnostikovanou Ph⁺ CP CML, nebo rezistentní či netolerantní Ph⁺ CP CML a AP CML.

U 54 (98,2 %) pediatrických pacientů byl hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek jakéhokoli stupně toxicity. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly průjem (82 %), bolest břicha (65 %), zvracení (56 %), nauzea (51 %), vyrážka (36 %), únava (35 %), trombocytopenie (35 %), bolest hlavy (33 %), pyrexie (33 %), zvýšená hladina ALT (29 %) a snížená chuť k jídlu (24 %).

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 byly trombocytopenie (18 %), zvýšená hladina ALT (15 %) a průjem (13 %).

Poruchy krve a lymfatického systému

Krevní a lymfatické nežádoucí účinky u 55 pediatrických pacientů ve studii BCHILD zahrnují trombocytopenii u 19 (34,5 %) pacientů, anémii u 10 (18,2 %) pacientů a neutropenii u 7 (12,7 %) pacientů. Jeden pacient přerušil léčbu z důvodu neutropenie stupně 4. Mezi pacienty s krevními a lymfatickými účinky 16 jich 37,5 % přerušilo léčbu a u 16,7 % bylo nutné snížení dávky. Mezi pacienty s přerušením léčby neměl žádný po znovu zahájení léčby pozitivní rechallenge. Medián doby do první události byl 13 dnů (rozmezí: 1 až 757 dnů) a medián kumulativního trvání nežádoucích účinků stupně 3/4 byl 16,0 (rozmezí: 4 až 47) dnů.

Poruchy jater a žlučových cest

U 55 účastníků byla podle laboratorních údajů incidence zvýšené hladiny ALT 67,3 % a zvýšené hladiny AST 63,6 % a u 43 (78,2 %) účastníků došlo ke zvýšení hladiny buď ALT, nebo AST. K většině případů zvýšení hladin aminotransferáz došlo v počátcích léčby; u účastníků, u kterých došlo ke zvýšení hladin aminotransferáz jakéhokoli stupně, bylo 83,7 % prvních případů během 3 měsíců. Medián doby do nástupu zvýšené hladiny ALT byl 22,0 dne (rozmezí: 9 až 847 dnů) a zvýšené hladiny AST 18,5 dne (rozmezí: 9 až 169 dnů). Medián trvání případů zvýšené hladiny ALT stupně 3/4 byl 18,0 dne (rozmezí: 2 až 132 dnů) a zvýšené hladiny AST 12 dnů (rozmezí: 5 až 19 dnů).

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy se vyskytly u 81,8 % (v podobě průjmu), 56,4 % (v podobě zvracení) a 50,9 % (v podobě nauzey) z 55 pediatrických pacientů léčených bosutinibem ve studii BCHILD. Tři (5,5 %) pacienti přerušili léčbu bosutinibem z důvodu průjmu (n = 3), bolesti břicha (n = 2), nauzey (n = 1) a/nebo zvracení (n = 1). Mezi pediatrickými pacienty s gastrointestinálními poruchami jich 9 (19 %) přerušilo léčbu a u 4 (8,3 %) bylo nutné snížení dávky. Mezi 9 pacienty, kteří vyžadovali přerušení léčby, jich 8 (88,9 %) znovu zahájilo léčbu. Z nich 55,6 % znovu zahájilo léčbu úspěšně. Medián doby do nástupu průjmu byl 2 dny a medián trvání průjmu jakéhokoli stupně byl 2 dny.

Poruchy funkce ledvin

V pediatrické studii mělo 45 (82 %) z celkem 55 pacientů ve výchozím stavu normální eGFR (≥ 90 ml/min/1,73 m² odvozeno na základě rovnice Bedside Schwartz). Z těchto 45 pacientů došlo u 19 (34,5 %) pacientů k poklesu eGFR na stupeň 1 ($60 - < 90$ ml/min/1,73 m²) a u 1 (1,8 %) pacienta na stupeň 2 ($30 - < 60$ ml/min/1,73 m²) po 13,47 měsíce. Žádný z účastníků neměl v průběhu léčby eGFR < 45 ml/min/1,73 m², bez ohledu na výchozí hodnoty.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Z 372 (27,1 %) dospělých pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem anemie 6 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu anemie. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 95 pacientů (25,5 %), stupeň 2 u 135 pacientů (36,3 %), stupeň 3 u 113 pacientů (30,4 %) a stupeň 4 u 29 pacientů (7,8 %). Mezi pacienty byl medián doby do první události 29 dnů (rozmezí 1 až 3 999 dnů) a medián trvání nežádoucího účinku byl 22 dnů (rozmezí 1 až 3 682 dnů).

Z 209 (15,2 %) dospělých pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem neutropenie 19 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu neutropenie. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 19 pacientů (9,1 %), stupeň 2 u 45 pacientů (21,5 %), stupeň 3 u 95 pacientů (45,5 %) a stupeň 4 u 50 pacientů (23,9 %). Mezi těmito pacienty byl medián doby do první události 56 dnů (rozmezí 1 až 1 769 dnů) a medián trvání nežádoucího účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 913 dnů).

Ze 472 (34,4 %) dospělých pacientů s hlášeným nežádoucím účinkem trombocytopenie 42 pacientů přerušilo užívání bosutinibu z důvodu trombocytopenie. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 114 pacientů (24,2 %), stupeň 2 u 88 pacientů (18,6 %), stupeň 3 u 172 pacientů (36,4 %) a stupeň 4 u 98 pacientů (20,8 %) pacientů. Mezi těmito pacienty byl medián doby do prvních reakcí 28 dnů (rozmezí 1 až 1 688 dnů) a medián trvání nežádoucího účinku byl 15 dnů (rozmezí 1 až 3 921 dnů).

Poruchy jater a žlučových cest

Mezi dospělými pacienty s hlášeným nežádoucím účinkem zvýšení hladiny buď ALT, nebo AST (všech stupňů) byl pozorován medián doby nástupu 29 dnů s rozmezím nástupu 1 až 3 995 dnů u ALT a AST. Medián trvání účinku byl 17 dnů (rozmezí: 1 až 1 148 dnů) u ALT a 15 dnů (rozmezí: 1 až 803 dnů) u AST.

Dva případy odpovídající polékovému poškození jater (definované jako současné zvýšení hladiny ALT nebo AST $\geq 3 \times$ ULN s celkovým bilirubinem $> 2 \times$ ULN a s alkalickou fosfatázou $< 2 \times$ ULN) bez jiné příčiny se vyskytly u 2/1 711 (0,1 %) dospělých subjektů léčených bosutinibem.

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 1 103 (80,4 %) pacientů, u kterých se vyskytl průjem, 14 pacientů z důvodu tohoto nežádoucího účinku přerušilo léčbu bosutinibem. Celkem 756 (68,5 %) pacientům byly současně podávány léčivé přípravky k léčbě průjmu. Maximální stupeň toxicity 1 se vyskytl u 575 (52,1 %) pacientů, stupeň 2 u 383 (34,7 %) pacientů, stupeň 3 u 144 (13,1 %) pacientů; u 1 pacienta (0,1 %) byl stupeň 4. Mezi pacienty s průjmem byl medián doby do první události 2 dny (rozmezí: 1 až 2 702 dnů) a medián trvání průjmu všech stupňů byl 2 dny (rozmezí: 1 až 4 247 dnů).

Mezi 1 103 pacienty s průjmem 218 pacientů (19,8 %) přerušilo léčbu a 208 (95,4 %) z nich znovuzahájilo léčbu bosutinibem. Z těch, kteří léčbu znovu zahájili, nemělo 201 (96,6 %) následně

nežádoucí účinky nebo nepřerušilo užívání bosutinibu z důvodu následného nežádoucího účinku průjmu.

Srdeční poruchy

Z 1 372 pacientů došlo k srdečnímu selhání u 50 pacientů (3,6 %) a k srdečním ischemickým příhodám u 57 pacientů (4,2 %).

U sedmi pacientů (0,5 %) se objevilo prodloužení QTcF (větší než 500 ms). U jedenácti pacientů (0,8 %) došlo ke zvýšení QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. Pacienti s nekontrolovaným nebo významným kardiovaskulárním onemocněním, včetně prodloužení QTc nebyli do klinických studií zařazeni (viz body 5.1 a 5.3).

Poruchy funkce ledvin

U pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčenou 400 mg přípravku byl medián poklesu hodnoty eGFR (odvozeno za použití MDRD rovnice) od výchozí hodnoty v 1. roce 11,1 ml/min/1,73 m² a v 5. roce 14,1 ml/min/1,73 m² u léčených pacientů. Dříve neléčení pacienti s CML léčení 500 mg přípravku vykazovali medián poklesu eGFR v 1. roce 9,2 ml/min/1,73 m², v 5. roce 12,0 ml/min/1,73 m² a v 10. roce 16,6 ml/min/1,73 m² u léčených pacientů. U dříve léčených pacientů s CP a CML v pokročilém stadiu léčených 500 mg přípravku byl medián poklesu eGFR v 1. roce 7,6 ml/min/1,73 m², v 5. roce 12,3 ml/min/1,73 m² a v 10. roce 15,9 ml/min/1,73 m² u léčených pacientů. U pacientů s Ph+ CML dříve léčených jedním nebo více TKI léčených 500 mg přípravku byl medián poklesu eGFR od výchozí hodnoty v 1. roce 9,2 ml/min/1,73 m² a ve 4. roce 14,5 ml/min/1,73 m² u léčených pacientů.

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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EA04

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 exprimovaných v myeloidních liniích buněk u myši. Léčba bosutinibem snížila velikost nádorů CML vyvíjejících se u nahých myši a inhibovala růst myších myeloidních nádorů exprimujících 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 500 mg bosutinibu (terapeutická dávka) a 500 mg bosutinibu v kombinaci se 400 mg ketokonazolu (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+ leukemií léčených bosutinibem v dávce 500 mg bylo u 9 (1,6 %) z 570 pacientů pozorováno zvýšení intervalu QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML léčenou bosutinibem v dávce 400 mg nebyli žádní pacienti v léčebné skupině s bosutinibem (n = 268) se zvýšením QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze III bylo u 2 (0,8 %) z 248 pacientů užívajících bosutinib s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML léčenou bosutinibem v dávce 500 mg pozorováno zvýšení QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. V klinické studii fáze IV u pacientů s Ph+ CML dříve léčených jedním nebo více TKI léčených bosutinibem v dávce 500 mg (n = 163) nebyli žádní pacienti se zvýšením QTcF > 60 ms od výchozích hodnot. Proarytmogenní účinek bosutinibu nemůže být vyloučen.

Klinická účinnost

Klinická studie s dříve neléčenou CP CML u dospělých pacientů

Studie bosutinibu v dávce 400 mg

Dvouramenná otevřená multicentrická studie superiority fáze III byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti samotného bosutinibu v dávce 400 mg podávaného jednou denně ve srovnání se samotným imatinibem v dávce 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 se záměrem léčit, 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 velkou molekulární odpověď (MMR) ve 12. měsíci (48. týdnu) u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem v mITT populaci. Velká molekulární odpověď byla definována jako poměr BCRABL/ABL ≤ 0,1 % podle

mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o ≥ 3 řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3 000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly kompletní cytogenetickou odpověď (CCyR) do 12. měsíce, trvání CCyR, trvání MMR, přežití bez příhod (EFS) a celkové přežití (OS). CCyR do 12. měsíce byla definována jako absence Ph⁺ metafáze v analýze pruhování chromozomů ≥ 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); rasu (běloši 78,0 % a 77,6 %, Asijci 12,2 % a 12,4 %, černoši nebo Afroameričané 4,1 % a 4,1 % a ostatní rasy 5,7 % a 5,4 % a 1 neznámá ve skupině s imatinibem); a Sokalovo skóre rizika (nízké riziko 35,0 % a 39,4 %, střední riziko 43,5 % a 38,2 %, vysoké riziko 21,5 % a 22,4 %).

Po době sledování 60 měsíců u populace mITT 60,2 % pacientů léčených bosutinibem (n=246) a 59,8 % pacientů léčených imatinibem (n=239) stále dostávalo léčbu první linie.

Po době sledování 60 měsíců u populace mITT byla přerušena léčba kvůli progresi onemocnění na AP nebo BP CML u 0,8 % pacientů léčených bosutinibem ve srovnání s 1,7 % pacientů léčených imatinibem. U šesti pacientů (2,4 %) léčených bosutinibem a 7 pacientů (2,9 %) léčených imatinibem došlo k transformaci na AP CML nebo BP CML. K přerušení léčby kvůli nedostatečné odpovědi nebo selhání léčby podle hodnocení zkoušejícího došlo u 5,3 % pacientů ve skupině léčené bosutinibem a u 15,5 % pacientů ve skupině léčené imatinibem. Dvanáct pacientů (4,9 %) léčených bosutinibem a 14 pacientů (5,8 %) léčených imatinibem zemřelo během studie. K žádným dalším transformacím u ITT populace nedošlo; v rameni s bosutinibem došlo u populace ITT ke 2 dalším úmrtím.

Výsledky účinnosti MMR a CCyR jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 – Souhrn velké 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)	Poměr šancí (95%CI) ^a
Velká molekulární odpověď MMR v 12. měsíci, n (%) (95%CI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1stranná p-hodnota	0,0100 ^b		
MMR v 18. měsíci, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1stranná p-hodnota	0,0208 ^c		
Kompletní cytogenetická odpověď CCyR do 12. měsíce, n (%) (95% CI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1stranná p-hodnota	0,0037 ^b		

Poznámka: MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % podle mezinárodní stupnice

(odpovídající snížení o ≥ 3 řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3 000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří). Kompletní cytogenetická odpověď byla definována jako absence Ph⁺ metafáze v analýze pruhození chromozomů ≥ 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 = velká molekulární odpověď; n = počet pacientů; Ph⁺ = Philadelphia chromozom pozitivní.

^a Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

^b Statisticky významné srovnání při předem určené hladině významnosti, na základě CMH testu stratifikovaného při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

^c Na základě CMH testu stratifikovaného při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Ve 12. měsíci byla míra MM⁴ (definovaná jako $\leq 0,01$ % BCR-ABL [odpovídající snížení o ≥ 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 %], poměr pravděpodobností (OR) 1,88 [95% CI: 1,15; 3,08], 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 5).

Tabulka 5 – Porovnání velké molekulární odpovědi ve 3., 6. a 9. měsíci podle léčby u populace mITT

Čas	Počet (%) subjektů s MMR		Poměr šancí (95% CI) ^a
	Bosutinib (n=246)	Imatinib (n=241)	
3. měsíc (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1stranná p-hodnota ^b	0,0578		
6. měsíc (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1stranná p-hodnota ^b	<0,0001		
9. měsíc (95%CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1stranná p-hodnota ^b	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 ≥ 3 řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3 000 transkripty ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = modifikovaná intent-to-treat; MMR = velká molekulární odpověď; n = počet pacientů.

^a Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

^b Na základě CMH testu stratifikovaném při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Do 60. měsíce byl u populace mITT podíl pacientů s MMR, MR⁴ a MR^{4,5} vyšší ve skupině s bosutinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (tabulka 6). Míry MMR do 60. měsíce napříč podskupinami podle Sokalova rizika jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 6 – Souhrn molekulární odpovědi do 60. měsíce u populace mITT

Odpověď	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Poměr šancí (95% CI) ^a
Molekulární odpověď do 60. měsíce, 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)

Poznámka: MMR/MR⁴/MR_{4,5} byly definovány jako poměr BCR-ABL/ABL ≤ 0,1/0,01/0,0032 % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o ≥ 3/4/4,5 řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3 000/9 800/30 990 transkriptů ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

Zkratky: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=interval spolehlivosti; mITT=modifikovaná intent-to-treat; MMR=velká molekulární odpověď; MR=molekulární odpověď; N/n=počet pacientů.

^a Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Tabulka 7 – Souhrn MMR do 60. měsíce podle Sokalova skóre rizika v populaci mITT

Odpověď	Bosutinib	Imatinib	Poměr šancí (95% CI)
Nízké riziko dle Sokala MMR, n (%) (95% CI)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Střední riziko dle Sokala MMR, n (%) (95% CI)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Vysoké riziko dle Sokala MMR, n (%) (95% CI)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Poznámka: Procenta byla odvozena od počtu pacientů v každé léčebné skupině. MMR byla definována jako poměr BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % podle mezinárodní stupnice (odpovídající snížení o ≥ 3 řády od standardizované výchozí hodnoty) s minimálně 3000 transkriptů ABL (hodnoceno centrální laboratoří).

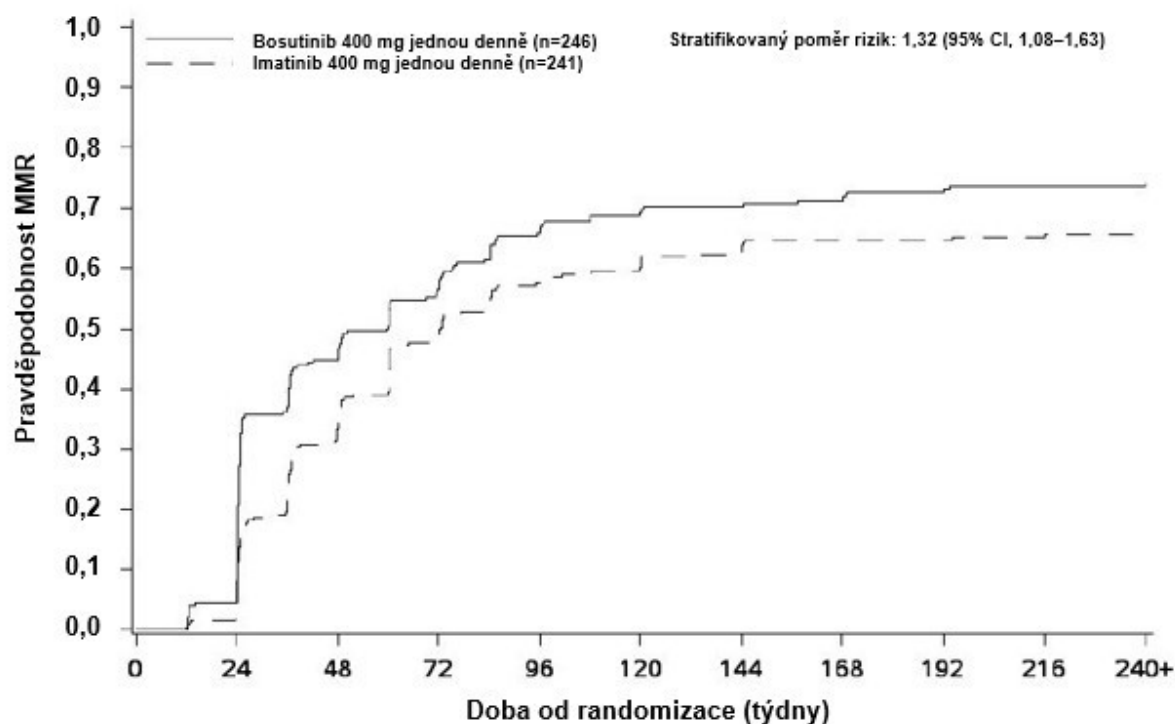
Zkratky: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=interval spolehlivosti; mITT=modifikovaná intent-to-treat; MMR=velká molekulární odpověď; N/n=počet pacientů.

Kumulativní incidence CCyR upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez CCyR byla v populaci mITT v 60. měsíci vyšší u léčebné skupiny s bosutinibem ve srovnání s léčebnou skupinou s imatinibem (83,3 % [95% CI: 78,1 %; 87,4 %] versus 76,8 % [95% CI: 70,9 %; 81,6 %]; poměr rizik [HR] z modelu stratifikovaných proporcionálních subdistribučních rizik: 1,35, [95% CI: 1,11, 1,64]). Medián doby do CCyR (pouze respondéři) byl 24,0 týdne (rozmezí: 11,4 až 120,7) ve skupině s bosutinibem ve srovnání s 24,3 týdne (rozmezí: 11,4 až 96,6) u skupiny s imatinibem.

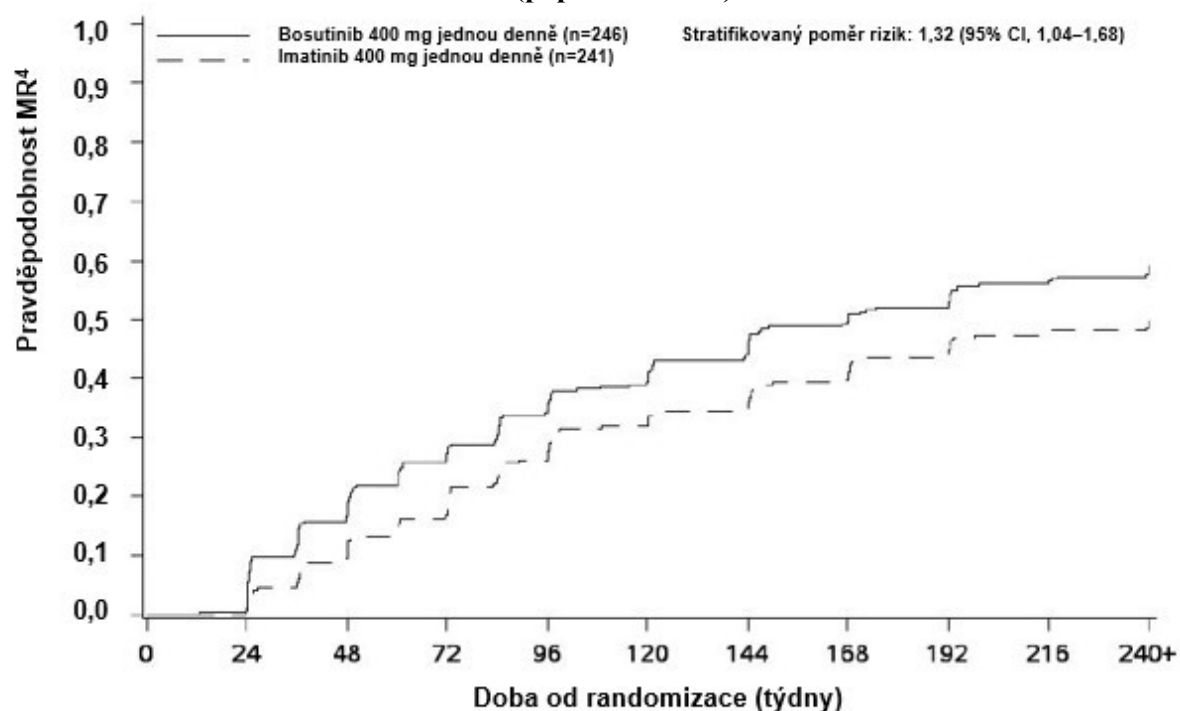
Medián doby do MMR, MR⁴ a MR_{4,5} (pouze respondéři) byl u populace mITT 36,1 týdne (rozmezí: 11,9 až 241,9), 83,7 týdne (rozmezí: 12,4 až 244,3) resp. 108,0 týdne (rozmezí: 24,1 až 242,1) u léčebné skupiny s bosutinibem oproti 47,7 týdne (rozmezí: 12,1 až 216,1), 84,4 týdne (rozmezí: 23,6 až 241,9) resp. 120,4 týdne (rozmezí: 24,6 až 240,7) u léčebné skupiny s imatinibem.

Kumulativní incidence MMR, MR⁴ a MR^{4.5} upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez příhody byla vyšší u bosutinibu ve srovnání s imatinibem, jak je znázorněno na obrázcích 1 až 3.

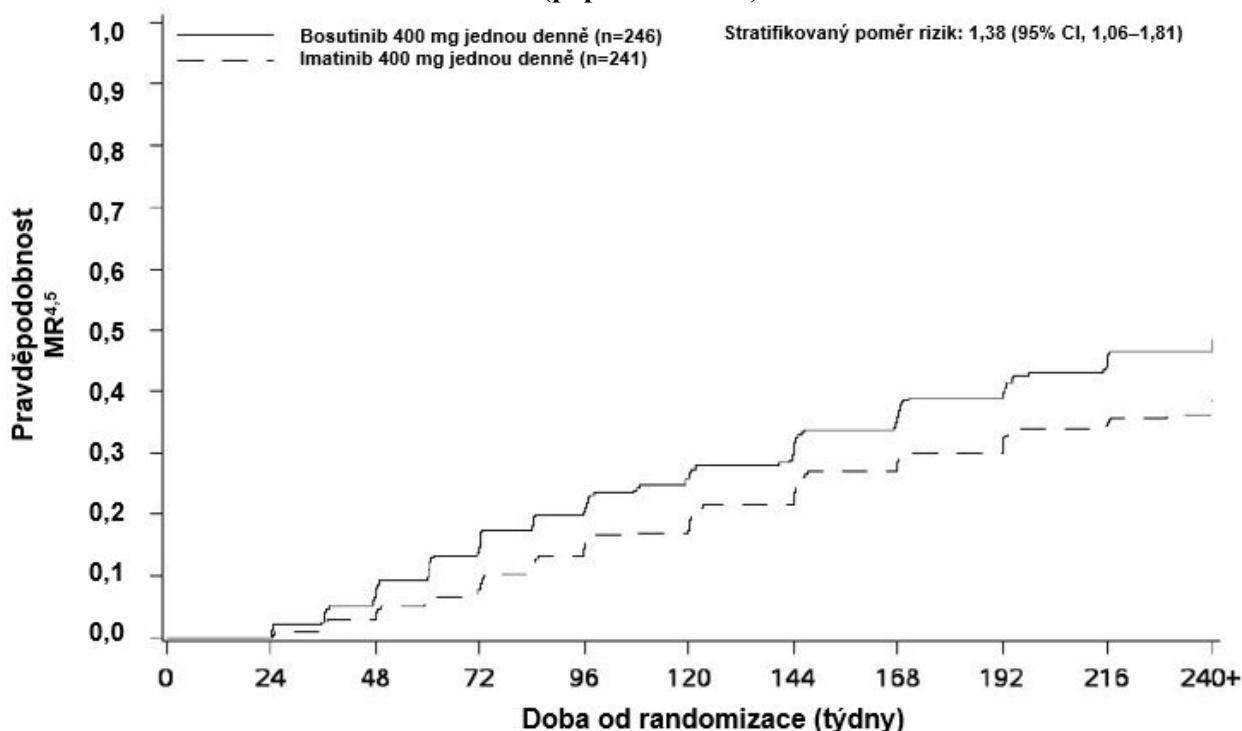
Obrázek 1 – Kumulativní incidence MMR (populace mITT)



Obrázek 2 – Kumulativní incidence MR⁴ (populace mITT)



Obrázek 3 – Kumulativní incidence MR^{4,5} (populace mITT)



Počet v riziku (příhody kumulativně):

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

V populaci mITT bylo u pacientů, u kterých bylo dosaženo CCyR, bylo zachování odpovědi dle Kaplanova-Meierova odhadu ve skupině s bosutinibem a ve skupině s imatinibem ve 4. roce 97,4 % (95% CI: 93,9 %, 98,9 %) a 93,7 % (95% CI: 88,9 %, 96,5 %) (HR 0,39 [95% CI: 0,14; 1,13]). U pacientů, u kterých bylo dosaženo MMR, bylo zachování odpovědi dle Kaplanova-Meierova odhadu ve skupině s bosutinibem a ve skupině s imatinibem ve 4. roce 92,2 % (95% CI: 86,8 %, 95,4 %) a 92,0 % (95% CI: 85,9 %, 95,5 %) (HR 1,09 [95% CI: 0,49; 2,44]).

Do 60. měsíce byla v populaci mITT u 43,9 % (95% CI: 37,7 %, 50,1 %) a 38,6 % (95% CI: 32,4 %, 44,7 %) pacientů léčených bosutinibem a imatinibem (OR 1,24 [95% CI: 0,87; 1,78]) setrvalá MR⁴ definovaná těmito kritérii: léčba po dobu alespoň 3 let s nejméně MR⁴ při všech vyšetřeních během období 1 roku.

Kumulativní incidence příhod EFS při léčbě byla v populaci mITT v 60. měsíci 6,9 % (95% CI: 4,2 %, 10,5 %) v rameni s bosutinibem a 10,4 % (95% CI: 6,9 %, 14,6 %) v rameni s imatinibem (HR 0,64, 95% CI: 0,35; 1,17).

Dle Kaplanova-Meierova odhadu bylo OS v 60. měsíci v populaci mITT u pacientů léčených bosutinibem 94,9 % (95% CI: 91,1 %, 97,0 %) a u pacientů léčených imatinibem 94,0 % (95% CI: 90,1 %, 96,4 %) (HR 0,80, 95% CI: 0,37; 1,73).

V retrospektivní analýze bylo mezi hodnotitelnými pacienty v populaci ITT dosaženo časně molekulární odpovědi (≤ 10 % transkriptů BCR-ABL ve 3. měsíci) u více pacientů v rameni s bosutinibem 200/248 (80,6 %) než v rameni s imatinibem 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95% CI: 1,82; 4,08). MMR a EFS v 60. měsíci u pacientů s bosutinibem s časnou molekulární odpovědí a bez ní jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 – Výsledky v 60. měsíci u pacientů s bosutinibem s BCR-ABL ≤ 10 % v porovnání s > 10 % ve 3. měsíci v populaci ITT

Bosutinib (n=248)	Pacienti s BCR-ABL ≤ 10 % ve 3. měsíci (n=200)	Pacienti s BCR-ABL > 10 % ve 3. měsíci (n=48)	Poměr rizik (95% CI)^a
Kumulativní incidence MMR, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulativní incidence příhod EFS, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Zkratky: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = interval spolehlivosti; ITT = intent-to-treat; MMR = velká molekulární odpověď; EFS = přežití bez příhod; n = počet pacientů s ≥ 3000 kopií ABL ve 3. měsíci.

^a Upraveno při randomizaci podle zeměpisné oblasti a podle Sokalova skóre.

Nově detekovatelné mutace v populaci mITT v 60. měsíci mělo méně pacientů v rameni s bosutinibem [6 (2,4 %) s bosutinibem a 12 (5,0 %) s imatinibem].

Klinická studie fáze I/II u 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 v dávce 500 mg podávaného jednou denně u pacientů s CML rezistentní vůči imatinibu nebo léčbu netolerující, v samostatných podskupinách s chronickou, akcelerovanou a blastickou fází onemocnění dříve léčených 1 inhibítorem tyrozinkinázy (TKI) (imatinib) nebo více než 1 TKI (imatinib následovaný dasatinibem a/nebo nilotinibem).

Celkem 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 akcelerované 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 velké cytogenetické odpovědi (major cytogenetic response, MCyR) v týdnu 24 u pacientů s vůči imatinibu rezistentní CP CML dříve léčených pouze 1 TKI (imatinib). Ostatní cílové parametry účinnosti ve všech skupinách zahrnují výskyt kumulativní cytogenetické a molekulární odpovědi, dobu do odpovědi a trvání cytogenetických a molekulárních odpovědí, odpovědi při výchozím stavu mutací, transformaci na akcelerovanou fázi/blastickou fázi (AP/BP), přežití bez progresu onemocnění a OS.

Pacienti, kteří na konci studie fáze I/II stále užívali bosutinib a vykazovali prospěch z léčby bosutinibem podle hodnocení zkoušejícího, a také pacienti, u kterých bylo podávání bosutinibu přerušeno v rámci studie fáze I/II a podstupovali dlouhodobé sledování z hlediska přežití nebo dokončili studii fáze I/II, byli způsobilí pro zařazení do rozšířené studie. Každý pacient setrval v rozšířené studii buď s léčbou bosutinibem, nebo v rámci dlouhodobé doby sledování, dokud poslední pacient nedosáhl doby 10 let sledování, počítáno od data jeho první dávky bosutinibu podané ve studii fáze I/II.

Cílové parametry účinnosti rozšířené studie zahrnovaly dobu trvání cytogenetické a molekulární odpovědi, transformace na AP/BP, přežití bez progresu onemocnění a OS.

Analýzy účinnosti zahrnovaly údaje z této dokončené rozšířené studie.

Pacienti s CP CML

Výsledky účinnosti u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčené imatinibem a alespoň jedním dalším TKI (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 9 měsíců (rozsah: 0,23 až 164,28 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 20,2 % a ve 120. měsíci 7,6 %) a výsledky u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčené pouze imatinibem (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 26 měsíců (rozsah: 0,16 až 170,49 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 40,5 % a ve 120. měsíci 19,4 %) jsou uvedeny v tabulce 9.

Pacienti s CML v AP a BP

Výsledky účinnosti u pacientů s Ph+ CML v akcelerované fázi (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 10 měsíců (rozsah: 0,10 až 156,15 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 12,7 % a ve 120. měsíci 7,6 %) a v blastické fázi (minimální doba sledování 120 měsíců, medián doby léčby 2,8 měsíců (rozsah: 0,03 až 71,38 měsíců) a podíl pacientů léčených ještě v 60. měsíci 3,1 % a ve 120. měsíci 0 %) jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9 – 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 a dasatinibem nebo nilotinibem	Akcelerovaná fáze dříve léčená alespoň imatinibem	Blastická fáze dříve léčená alespoň imatinibem
Kumulativní cytogenetická odpověď^a MCyR, % (95% CI) CCyR, % (95% CI)	n=262 59,9 (53,7; 65,9) 49,6 (43,4; 55,8)	n=112 42,0 (32,7; 51,7) 32,1 (23,6; 41,6)	n=72 40,3 (28,9; 52,5) 30,6 (20,2; 42,5)	n=54 37,0 (24,3; 51,3) 27,8 (16,5; 41,6)
Kumulativní molekulární odpověď^a MMR, % (95% CI) MR ⁴ , % (95% CI)	n=197 42,1 (35,1; 49,4) 37,1 (30,3; 44,2)	n=107 17,8 (11,0; 26,3) 15,0 (8,8; 23,1)	n=54 16,7 (7,9; 29,3) 13,0 (5,4; 24,9)	n=48 10,4 (3,5; 22,7) 10,4 (3,5; 22,7)
Čas do MCyR pouze u respondérů^b, medián (rozsah), týdny	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Délka trvání MCyR^b K-M po 5 letech, % (95% CI)^c K-M po 10 letech, % (95% CI)^c Medián času, týdny (95% CI)	n=157 70,7 (63,1; 78,3) 65,3 (56,6; 74,0) N/R	n=47 66,6 (51,5; 81,7) 55,3 (36,3; 74,4) N/R	n=29 40,8 (20,9; 60,7) 40,8 (20,9; 60,7) 84,0 (24,0; N/E)	n=20 21,2 (0,1; 42,3) NS 29,1 (11,9; 38,3)
Čas do CCyR pouze u respondérů^b, medián (rozsah), týdny	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
Délka trvání CCyR^b K-M po 5 letech, % (95% CI) K-M po 10 letech, % (95% CI) Medián času, týdny (95% CI)	n=130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8) N/R	n=36 54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; N/E)	n=22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; N/E)	n=15 24,9 (0,9; 48,9) N/E 20,0 (9,1; 29,6)

Čas do MMR pouze u respondérů^b, medián (rozsah), týdny	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Délka trvání MMR^b K-M po 5 letech, % (95% CI) K-M po 10 letech, % (95% CI) Medián času, týdny (95% CI)	n=83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/R	n=19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/R	n=9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/R	n=5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/R
Čas do MR⁴ pouze u respondérů^b, medián (rozsah), týdny	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Délka trvání MR^{4b,e} K-M po 5 letech, % (95% CI) K-M po 10 letech, % (95% CI) Medián času, týdny (95% CI)	n=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
Transformace na AP/BP^c Transformace při léčbě, n	n=284 15	n=119 5	n=79 3	N/A
Přežití bez progresce^c CumInc po 5 letech, % (95% CI) ^d CumInc po 10 letech, % (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) N/E
Celkové přežití^c K-M po 5 letech, % (95% CI) K-M po 10 letech, % (95% CI) Medián, měsíce (95% CI)	n=284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/R	n=119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/R	n=79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/R	n=64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Datum sběru: Studie fáze I/II 2. října 2015, rozšířená studie 2. září 2020.

Kritéria cytogenetické odpovědi: MCyR zahrnuje kompletní [0% Ph+ meta fáze 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+ metafází mezi ≥20 vzorky buněk kostní dřeně. FISH analýza (≥200 buněk) mohla být použita pro post-baseline cytogenetická hodnocení, pokud ≥20 metafází nebylo k dispozici platné cytogenetické vyhodnocení.

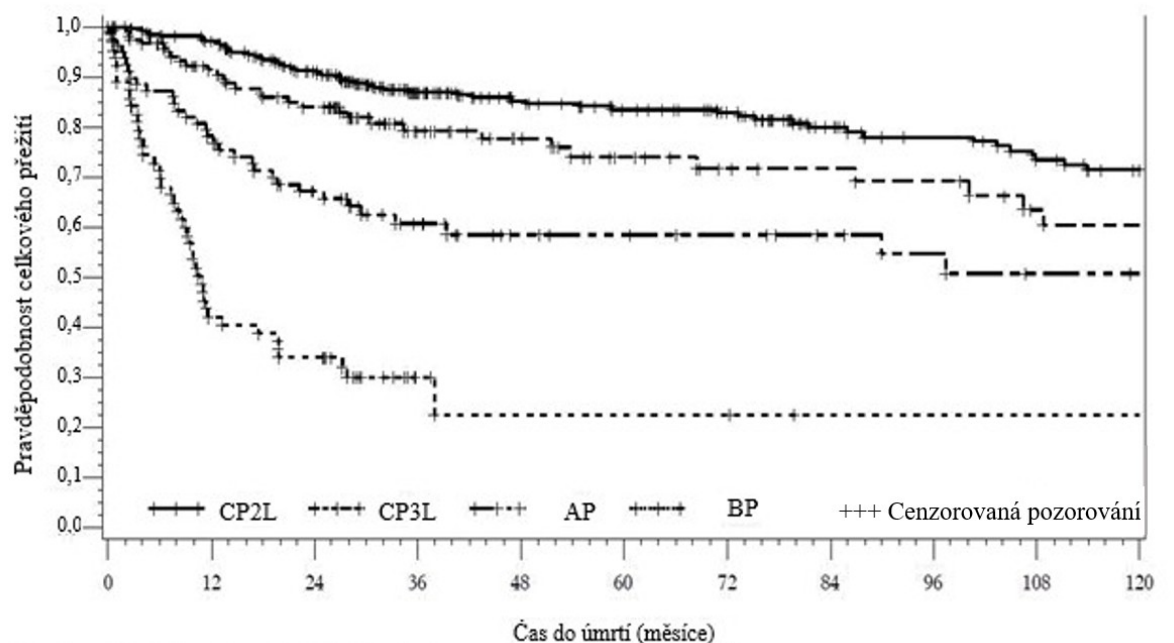
Kritéria molekulární odpovědi: Ve studii fáze I/II byla MMR/MR⁴ definována jako ≤ 0,1/0,01 % transkriptů BCR-ABL, jak bylo vyhodnoceno centrální laboratoří (nikoli v mezinárodním měřítku). V rozšířené studii měli respondéři v záznamu o případu vyznačeno MMR/MR⁴ dle vyhodnocení místní laboratoří.

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=velká cytogenetická odpověď; CCyR=kompletní cytogenetická odpověď; CumInc=kumulativní incidence; MMR=velká molekulární odpověď; BCR-ABL=tzv. breakpoint cluster region-Abelson.

- a Zahnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot pro cytogenetické účely a pacienty, kteří nepochází z Číny, Jižní Afriky, Indie nebo Ruska z molekulárního hlediska, protože vzorky nebylo možné v těchto zemích expedovat na molekulární vyhodnocení. 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 přerušení) 120 měsíců.
- b Zahnuje pacienty (n), u kterých bylo dosaženo nebo udržováno odpověď.
- c Zahnuje pacienty (n), kterým byla podána alespoň 1 dávka bosutinibu.
- d Analýza kumulativní incidence upravená pro kompetentní riziko přerušení léčby bez příhody
- e Neanalyzováno u skupin s omezenými počty.

Celkové přežití u kohort CP, AP a BP je graficky znázorněno na obrázku 4.

Obrázek 4 – Odhad celkového přežití (OS) dle Kaplan-Meiera pro CP2L, CP3L, AP a BP



Subjekt v riziku / Kumulativní počet příhod (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	84/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	24/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	640	26/36	21/41	5/43	3/44		3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Na základě omezených klinických informací ze studie fáze I/II byly pozorovány určité důkazy klinické aktivity u pacientů s BCR-ABL mutacemi (viz tabulka 10).

Tabulka 10 – 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 (%) ^a	Dosažení nebo udržení MCyR Resp/Eval ^b (%) n=112
Hodnocená mutace	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Žádná mutace	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Alespoň 1 mutace	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutace rezistentní k dasatinibu	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2

F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutace rezistentní k nilotinibu ^c	13 (13,3)	8/1361,5
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Datum sběru: Studie fáze I/II 2. října 2015, rozšířená studie 2. září 2020

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 = velká cytogenetická odpověď, n = počet pacientů; Resp = respondér; Eval = hodnotitelné.

^a Procentuální zastoupení je založeno na počtu pacientů s úvodním hodnocením mutací.

^b Hodnotitelná populace zahrnuje pacienty, kteří měli validní hodnocení výchozího stavu.

^c 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.

Klinická studie fáze IV s Ph+ CML dříve léčenou 1 nebo více TKI

Jednoramenná otevřená nerandomizovaná multicentrická studie fáze IV byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bosutinibu v dávce 500 mg podávaného jednou denně u pacientů s CML rezistentní k TKI nebo intolerantní k TKI se samostatnými kohortami pro onemocnění v CP, AP nebo BP dříve léčené 1 nebo více TKI.

V tomto klinickém hodnocení bylo 163 pacientů léčených bosutinibem, včetně 46 pacientů s Ph+ CML v CP a dříve léčených 1 TKI (imatinib, dasatinib nebo nilotinib), 61 pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 2 TKI (imatinib a/nebo dasatinib a/nebo nilotinib), 49 pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 3 TKI (imatinib a dasatinib a nilotinib), 4 pacientů s Ph+ CML v AP dříve léčených alespoň 1 TKI (2 pacienti dříve léčení 2 TKI a 2 pacienti dříve léčení 3 TKI) a 3 pacienti s Ph- CML dříve léčení alespoň 1 TKI.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla kumulativně potvrzená MCyR v 1 roce (52. týden) u pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 1 nebo 2 TKI a u pacientů s Ph+ CML v CP dříve léčených 3 TKI. U pacientů s Ph+ CML v AP nebo BP s jakoukoli dřívější terapií TKI byl cílový parametr účinnosti kumulativně potvrzená celková hematologická odpověď (OHR) v 1 roce (52. týden). Ostatní cílové parametry účinnosti u pacientů s Ph+ CP CML zahrnují kumulativní cytogenetickou a molekulární odpověď, trvání cytogenetických a molekulárních odpovědí, odpovědi při výchozím stavu mutací, transformaci na AP/BP, PFS a OS. Další cílové parametry v kohortě Ph+ v AP/BP zahrnují výskyt kumulativní cytogenetické a molekulární odpovědi, PFS a OS.

Pacienti s CML v CP

Primární cílový parametr kumulativně potvrzené míry MCyR (95% CI) v 1 roce (52. týden) byl 76,5 % (66,9; 84,5) u pacientů dříve léčených 1 nebo 2 TKI a 62,2 % (46,5; 76,2) u pacientů dříve léčených 3 TKI.

Další výsledky účinnosti při uzavření studie po minimální době sledování 3 roky u pacientů s Ph+ CP CML dříve léčených 1 TKI (medián trvání léčby 47,5 měsíců (rozsah: 0,9 až 50,1 měsíců) a 60,9 % stále na léčbě), 2 TKI (medián trvání léčby 41,9 měsíců (rozsah: 0,4 až 48,9 měsíců) a 45,9 % stále na léčbě) a 3 TKI (medián trvání léčby 20,0 měsíců (rozsah: 0,2 až 48,9 měsíců) a 38,8 % stále na léčbě) jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 – Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s Ph+ CML v chronické fázi

	Ph+ CP CML dříve léčená 1 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 2 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 3 TKI	Celková kohorta Ph+ CP CML
Kumulativně potvrzená MCyR^a v 1 roce, % (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)
Kumulativní cytogenetická odpověď^{a,b} MCyR, % (95% CI) CCyR, % (95% CI)	n=43 88,4 (74,9; 96,1) 86,0 (72,1; 94,7)	n=55 85,5 (73,3; 93,5) 83,6 (71,2; 92,2)	n=45 77,8 (62,9; 88,8) 73,3 (58,1; 85,4)	N=143 83,9 (76,9; 89,5) 81,1 (73,7; 87,2)
Kumulativní molekulární odpověď^{a,b} MMR, % (95% CI) MR⁴, % (95% CI) MR^{4,5}, % (95% CI)	n=46 82,6 (68,6; 92,2) 73,9 (58,9; 85,7) 58,7 (43,2; 73,0)	n=55 76,4 (63,0; 86,8) 63,6 (49,6; 76,2) 50,9 (37,1; 64,6)	n=48 56,3 (41,2; 70,5) 41,7 (27,6; 56,8) 35,4 (22,2; 50,5)	n=149 71,8 (63,9; 78,9) 59,7 (51,4; 67,7) 48,3 (40,1; 56,6)
Čas do cytogenetické odpovědi pouze u respondérů^b, medián (rozsah), měsíce MCyR CCyR	3,0 (1,0; 11,8) 3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4) 2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 1,8) 3,0 (1,8; 1,8)	3,0 (0,3; 11,8) 3,0 (0,3; 17,6)
Trvání cytogenetické odpovědi^b MCyR, K-M ve 3 letech, % (95% CI) CCyR, K-M ve 3 letech, % (95% CI)	96,6 (77,9; 99,5) 96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6) 94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6) 100,0 (100,0; 100,0)	95,6 (88,7; 98,4) 96,5 (89,5; 98,9)
Čas do molekulární odpovědi pouze u respondérů, medián (rozsah), měsíce MMR MR⁴ MR^{4,5}	3,0 (2,8; 23,3) 6,0 (2,8; 47,4) 9,2 (2,8; 47,6)	3,0 (1,0; 35,9) 3,1 (1,0; 36,1) 6,0 (2,8; 36,2)	3,1 (1,8; 9,3) 3,2 (1,8; 47,9) 5,8 (1,8; 18,0)	3,0 (1,0; 35,9) 5,5 (1,0; 47,9) 6,0 (1,8; 47,6)
Trvání molekulární odpovědi^b MMR, K-M ve 3 letech, % (95% CI) MR⁴, K-M ve 3 letech, % (95% CI)	90,7 (73,9; 96,9) 89,5 (70,9; 96,5)	81,5 (63,2; 91,3) 68,7 (48,0; 82,5)	90,2 (65,9; 97,5) 85,2 (51,9; 96,2)	87,2 (78,0; 92,7) 80,7 (69,4; 88,1)

Datum sběru: 23. listopadu 2020.

Zkratky: Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie;

K-M = Kaplan-Meier; n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; MCyR = velká cytogenetická odpověď; CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; MMR = velká molekulární odpověď; MR⁴ = snížení ≥ 4 log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu; MR^{4,5} = snížení $\geq 4,5$ log ve transkriptech BCRABL ze standardizovaného výchozího stavu.

Kritéria kumulativně potvrzené MCyR: Odpověď je potvrzena pomocí 2 po sobě jdoucích hodnocení s odstupem alespoň 28 dnů. Aby byl pacient považován za respondéra, musí si udržet výchozí odpověď po dobu alespoň 52 týdnů nebo u něj musí

dojít ke zlepšení oproti výchozímu stavu. Pacienti s částečnou cytogenetickou odpovědí (PCyR) k výchozímu stavu musí dosáhnout CCyR, aby byli považováni za cytogenetického respondéra. Pacienti s alespoň MMR a hlubší molekulární odpovědí, než je výchozí stav, se počítají jako potvrzené CCyR.

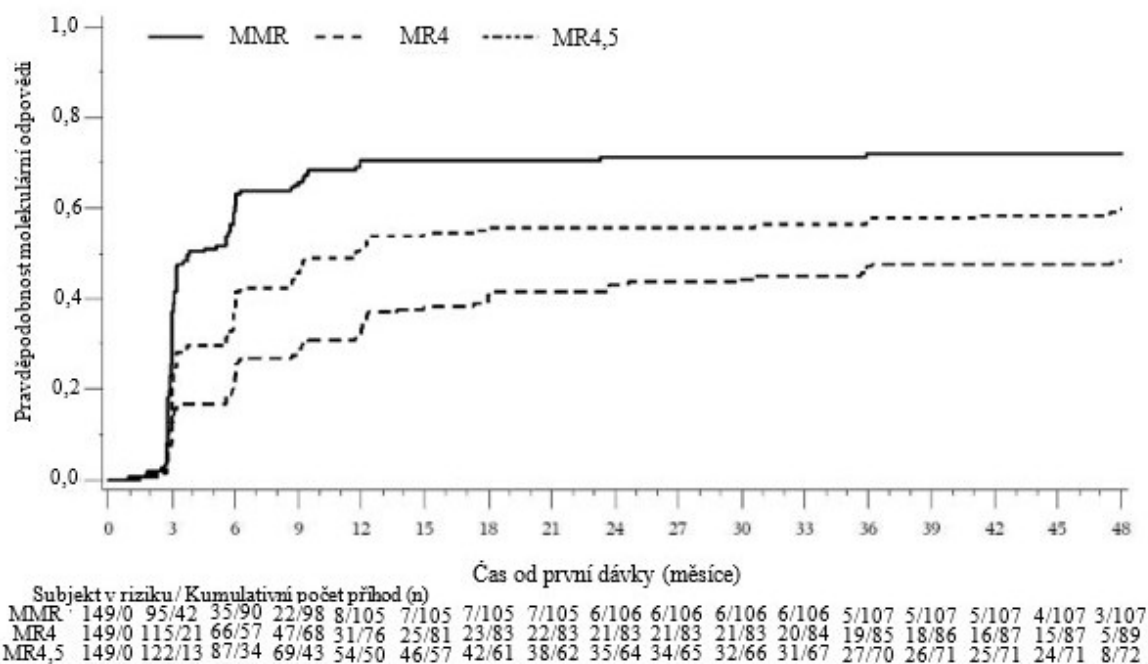
Kritéria kumulativní cytogenetické odpovědi: Velká cytogenetická odpověď zahrnovala kompletní [0 % Ph+ metafáze z kostní dřeně nebo < 1 % pozitivní buňky z fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescent *in situ* hybridization (FISH)] nebo částečné (1 %–35 %) cytogenetické odpovědi. Cytogenetické odpovědi byly založeny na procentuálním zastoupení Ph+ metafázi mezi ≥ 20 buňkami v metafázi v každém vzorku kostní dřeně. FISH analýza (≥ 200 buněk) mohla být použita pro hodnocení CCyR, pokud ≥ 20 metafází nebylo k dispozici. Pacienti bez validní kostní dřeně nebo hodnocení FISH a s alespoň MMR se počítají jako CCyR. Kritéria kumulativní molekulární odpovědi: MMR, MR⁴ a MR^{4,5} byly definovány jako $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ a $\leq 0,0032\%$ poměr BCR-ABL/ABL na mezinárodním měřítku (odpovídající snížení ≥ 3 , ≥ 4 a $\geq 4,5$ log ze standardizovaného výchozího stavu, v daném pořadí) s minimem 10 000, 10 000 a 32 000 transkriptů ABL, v daném pořadí, hodnocených centrální laboratoří.

^a Zahrnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot. Minimální doba sledování (čas od první dávky posledního pacienta do data přerušení) 36 měsíců.

^b Zahrnuje pacienty (n), u kterých bylo dosaženo a udržováno odpověď.

Kumulativní incidence MMR, MR⁴ a MR^{4,5} upravená pro kompetitivní riziko přerušení léčby bez příhody, jak je znázorněno na obrázku 5.

Obrázek 5 – Kumulativní incidence molekulární odpovědi (populace hodnotitelná v CP)



Dosažené molekulární odpovědi dle linie léčby jsou znázorněny v tabulce 12.

Tabulka 12 – Dosažené molekulární odpovědi

	Ph+ CP CML dříve léčená 1 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 2 TKI	Ph+ CP CML dříve léčená 3 TKI	Celková kohorta Ph+ CP CML
Pacienti bez MMR k výchozímu stavu ^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)
Pacienti bez MR ⁴ k výchozímu stavu ^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)

Pacienti bez MR^{4,5} k výchozímu stavu^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)
Pacienti bez MMR k výchozímu stavu^a	n=21	n=27	n=22	n=70
Hlubší MR, % (95% CI)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)

Datum sběru: 23. listopadu 2020.

Zkratky: Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; CP = chronická fáze; CML = chronická myeloidní leukemie; n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; MMR = velká molekulární odpověď; MR = molekulární odpověď; MR⁴ = snížení ≥ 4 log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu; MR^{4,5} = snížení $\geq 4,5$ log ve transkriptech BCR-ABL ze standardizovaného výchozího stavu.

^a Zahrnuje pacienty (n) s validním hodnocením výchozích hodnot. Aby byli pacienti považováni za respondéry, musí dosáhnout lepší odpovědi oproti výchozímu stavu. Kritéria molekulární odpovědi: MMR, MR⁴ a MR^{4,5} byly definovány jako $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ a $\leq 0,0032\%$ poměr BCR-ABL/ABL na mezinárodním měřítku (odpovídající snížení ≥ 3 , ≥ 4 a $\geq 4,5$ log ze standardizovaného výchozího stavu, v daném pořadí) s minimem 10 000, 10 000 a 32 000 transkriptů ABL, v daném pořadí, hodnocených centrální laboratoří.

U pacientů v CP nedošlo během léčby k progresi do CML v AP nebo BP.

Pacienti s CML v AP

U pacientů s Ph+ AP CML byl medián trvání léčby 22,1 měsíce (rozsah: 1,6 až 50,1 měsíce), kumulativní potvrzená OHR k 1 roku (52 týdnů) byla 75,0 % (95% CI: 19,4; 99,4), stejně jako kumulativní míra CCyR. U všech 3 pacientů byla během léčby zachována CCyR.

Odpověď dle mutace BCR-ABL ve výchozím stavu

Deset pacientů v kohortě CP mělo ve výchozím stavu mutace (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 pro každou], Y253F a G250E [n = 2 pro každou]). Jeden pacient v kohortě CP měl mutaci F359I identifikovanou 8. den studie. Jeden pacient v kohortě AP měl ve výchozím stavu 2 mutace (F311L a L387F). V kohortě CP byly mezi pacienty s mutacemi pozorovány molekulární odpovědi u 4/11 pacientů (36,4 %), 1 pacient s mutací E255V dosáhl MMR a 3 pacienti s mutacemi F359I, Y253F a A365V dosáhli MR^{4,5}. Pacient s mutacemi v kohortě AP nedosáhl žádné odpovědi.

Pediatrická populace

Účinnost bosutinibu u pediatrických pacientů byla hodnocena v klinickém hodnocení BCHILD „Studie bosutinibu fáze I/II týkající se pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází nebo rezistentní/netolerantní Ph+ CML“.

Klinické hodnocení BCHILD je multicentrická mezinárodní jednoramenná otevřená studie fáze I/II prováděná ke stanovení doporučené dávky bosutinibu podávané perorálně jednou denně u pediatrických pacientů (ve věku 1 až < 18 let) s nově diagnostikovanou chronickou fází Ph+ CML (ND CML) nebo Ph+ CML, kteří dostali alespoň jednu dřívější terapii TKI (R/I CML), ke zhodnocení předběžného odhadu bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti a k vyhodnocení farmakokinetiky bosutinibu v této patientské populaci.

Pediatrickí pacienti s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML

Účinnost bosutinibu u pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CP CML (CP1L) byla hodnocena jako součást klinického hodnocení BCHILD. V části fáze II se zvyšováním dávky dostávalo 30 pacientů s ND CML bosutinib v dávce 300 mg/m² jednou denně. Medián doby sledování ke stanovení celkového přežití v celé kohortě (n = 30) byl u ND CML pacientů 21,91 měsíce (1,08; 45,11) a medián trvání léčby byl 13,68 měsíce (0,20; 43,70). Souhrn kumulativní cytogenetické a molekulární odpovědi v kterékoli době u pacientů s ND CML je uveden v tabulce 14. U respondérů došlo u jednoho pacienta ke ztrátě CCyR a MCyR.

U hodnotitelných ND pacientů (kopie ABL $\geq 10\,000$) mělo 81,08 % (95% CI: 64,2; 97,7) ve 3. měsíci poměr BCR-ABL $\leq 10\%$ a v 6. měsíci mělo poměr BCR-ABL $\leq 1\%$ 62,5 % (95% CI: 38,8; 86,2).

V kohortě ND nebyly žádná úmrtí a žádné progrese do AP či BP.

Pediatrickí pacienti s Ph+ CP CML rezistentní nebo netolerantní vůči imatinibu

Účinnost bosutinibu u pediatrických pacientů s rezistentní či netolerantní Ph+ CML byla hodnocena jako součást klinického hodnocení BCHILD.

V části fáze I se zvyšováním dávky dostávalo 28 pacientů s R/I CML bosutinib v dávkách v rozmezí od 300 do 400 mg/m² jednou denně. Do části fáze II bylo zařazeno 6 pacientů (400 mg/m²).

Tabulka 13 – Demografické charakteristiky pacientů s CML

	Fáze 1 (300 mg/m²) (n = 6)	Fáze 1 (350 mg/m²) (n = 11)	Fáze 1 (400 mg/m²) (n = 11)	Fáze 2 CP1L (300 mg/m²) (n = 30)	Fáze 2 R/I (400 mg/m²) (n = 6)
Věk (roky), n (%)					
$\geq 1 - < 6$	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
$\geq 6 - < 12$	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
$\geq 12 - < 18$	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Medián (rozmezí)	8,50 (1; 17)	11,00 (4; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Pohlaví, n (%)					
Muž	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Žena	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Rasa, n (%)					
Běloši	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Černoši nebo Afroameričané	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Asijci	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Američtí indiáni nebo původní obyvatelé Aljašky	0	0	0	0	0
Původní obyvatelé Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů	0	0	0	2 (6,7)	0

Není známo	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Etnicita, n (%)					
Hispanci nebo Latinoameričané	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Jiná než Hispanci nebo Latinoameričané	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Není známo	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

Medián doby sledování ke stanovení celkového přežití v celkové části fáze I (n = 28) byl 29,27 (15,21; 85,88) a v části fáze 2 (n = 6) byl 9,66 (2,00; 15,54). Medián doby léčby v části fáze 1 byl 17,26 měsíce (rozmezí 0,30 až 60,85) a 9,64 měsíce (1,97; 15,54) v části fáze 2.

Souhrn kumulativní cytogenetické a molekulární odpovědi v kterékoli době u pacientů s R/I CML je uveden v tabulce 14. U respondérů došlo ve fázi I u tří pacientů ke ztrátě CCyR a u 2 pacientů ke ztrátě MCyR. V části fáze 1 byla pravděpodobnost udržení MMR v 18 měsících 92,3 % (95% CI: 56,6; 98,8).

Nebyla zjištěna žádná progresse do AP či BP.

Tabulka 14 – Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s rezistentní či netolerantní Ph+ CML

	Fáze 1 celkem (R/I) (N = 28)	Fáze 2 CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	Fáze 2 R/I (400 mg/m²) (N = 6)
Kumulativní MCyR, n% (95% CI)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Kumulativní CCyR, n% (95% CI)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Pacienti bez MCyR ve výchozím stavu, N	4	N/A	1
MCyR, n% (95% CI)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Pacienti bez CCyR ve výchozím stavu, N	9	N/A	2
CCyR n% (95% CI)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Kumulativní MMR n% (95% CI)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)

Kumulativní MR4, n% (95% CI)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
Kumulativní MR4,5, n% (95% CI)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Zkratky: CCyR = kompletní cytogenetická odpověď; CI = interval spolehlivosti; CML = chronická myeloidní leukemie; CP = chronická fáze; MCyR = velká cytogenetická odpověď; MMR = velká molekulární odpověď; MR = molekulární odpověď; N = počet pacientů; n = počet událostí; Ph+ = Philadelphia chromozom pozitivní; R/I = rezistence nebo netolerance.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) bosutinibu byla hodnocena po perorálním podání s jídlem u dospělých pacientů s CML a byla prezentována jako geometrický průměr (CV%), pokud nebylo uvedeno jinak.

Absorpce

Po podání jedné perorální dávky bosutinibu (500 mg) s jídlem byla absolutní biologická dostupnost u zdravých pacientů 34 %. Absorpce byla relativně pomalá, kdy mediánu doby do vrcholové koncentrace (t_{max}) bylo dosaženo po 6 hodinách. Bosutinib vykazuje zvýšení AUC úměrné dávce v dávkovém rozmezí 100 až 600 mg. FK parametry bosutinibu u dospělých byly odvozeny z populační FK analýzy s použitím poolovaných údajů napříč studiemi. Po několika perorálních dávkách bosutinibu v dávce 400 mg byla C_{max} bosutinibu v ustáleném stavu 127 ng/ml (31 %), C_{trough} byla 68 ng/ml (39 %) a AUC byla 2 370 ng•h/ml (34 %); po několika perorálních dávkách bosutinibu v dávce 500 mg byla C_{max} bosutinibu v ustáleném stavu 171 ng/ml (38 %), C_{trough} byla 91 ng/ml (42 %) a AUC byla 3 150 ng•h/ml (38 %).

Rozpustnost bosutinibu je závislá na pH a absorpce je snížena při zvýšení pH v žaludku (viz bod 4.5).

Vliv jídla

C_{max} bosutinibu se zvýšila 1,8krát a AUC se zvýšila 1,7krát, když byly tablety bosutinibu podávány zdravým subjektům s jídlem s vysokým obsahem tuku v porovnání s podáním na lačno.

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 oxydechlorovaný (M2) a *N*-demetylovaný (M5) bosutinib s *N*-oxidem bosutinibu (M6) jako minoritním cirkulujícím metabolitem. Systémová expozice *N*-demetylovaného metabolitu byla z 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 nezávislé 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. Ve studii hmotnostní bilance s perorálně podaným bosutinibem bylo v průměru 94,6 % celkové podané radioaktivně značené dávky získáno za 9 dní, hlavní cestou vylučování byla stolice (91,3 % z dávky), a 3,29 % dávky se objevilo v moči. Sedmdesát pět procent dávky bylo znovu získáno do 96 hodin. Vylučování nezměněného bosutinibu močí 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 dle Childa a Pugh) 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 Childa a Pugh 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 a u zdravých subjektů naznačují, že neexistují žádné klinicky významné účinky věku, pohlaví či tělesné hmotnosti. Populační farmakokinetické analýzy odhalily, že Asijci měli o 18 % nižší clearance odpovídající přibližně 25% zvýšení expozice bosutinibu (AUC).

Pediatrická populace

Farmakokinetika bosutinibu byla hodnocena u 41 nově diagnostikovaných pediatrických pacientů nebo pediatrických pacientů s rezistencí nebo netolerancí ve věku od 1 roku do < 18 let v rozmezí dávek od 300 mg/m^2 do 400 mg/m^2 podávaných perorálně jednou denně s jídlem. U pediatrických pacientů byl medián t_{max} dosažen přibližně 3 hodiny po podání dávky (rozmezí 1 až 8 hodin po podání dávky). Expozice se zvyšovala úměrně dávce mezi 100 -

600 mg. Geometrický průměr AUC_{tau} v kohortách s 300 mg/m² až 400 mg/m² byl v rozsahu (+/-20 %) geometrického průměru AUC_{tau} pro velikost dávky pro dospělé v příslušných indikacích nově diagnostikované a rezistentní či netolerantní Ph+ CML, ovšem hodnoty C_{max} a clearance byly vyšší a hodnota C_{min} byla u pediatrických pacientů nižší než u dospělých.

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 zornice a poruchy chůze. Hladina žádného pozorovaného účinku (NOEL) pro velikost zornice nebyla stanovena, ovšem NOEL pro poruchy chůze nastala při expozicích 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 síňové ani ventrikulární arytmie, ani prodloužení intervalu PR, QRS nebo QTc (na EKG) při expozicích 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 opožděné zrychlení srdečního tepu. Ve studii intravenózního podávání u psů bylo pozorováno přechodné zrychlení srdečního tepu a pokles krevního tlaku a minimální prodloužení QTc (<10 ms) při expozicích 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 léčbou léčivým přípravkem 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 známky toxicity patřily změny stolice a tyto znaky byly spojeny se sníženou spotřebou potravy 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 expozic naznačuje, že expozice, která nevyvolala nežádoucí účinky 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). Vliv na fertilitu mužů nelze vyloučit (viz bod 4.6).

Expozice plodu vlivu radioaktivity spojené s bosutinibem během těhotenství byla prokázána ve studii průniku placentou u březích potkanů kmene Sprague-Dawley. Ve studii pre- a postnatálního vývoje potkanů byl zjištěn snížený počet narozených mláďat při ≥ 30 mg/kg/den; při 70 mg/kg/den došlo ke zvýšení incidence celkové ztráty vrhu a zpomalení růstu potomků po narození. Dávka, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na vývoj (10 mg/kg/den), odpovídala 1,3násobku a 1,0násobku expozice u člověka vyplývající z klinické dávky 400 mg a 500 mg v uvedeném pořadí (na základě nevázané AUC u příslušných druhů). 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/den), 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 [^{14}C] radioaktivně značeného bosutinibu kojícím samicím potkanů kmene 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 a v 6měsíční studii kancerogenity u myší rasH2 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_{max} u příslušných druhů).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Poloxamer 188

Povidon

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Bosutinib MSN 100 mg potahované tablety

Hypromelóza 2910 (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Bosutinib MSN 400 mg potahované tablety

Hypromelóza 2910 (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 6000 (E 1521)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Bosutinib MSN 500 mg potahované tablety

Hypromelóza 2910 (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Aclar-Al blistr.

Bosutinib MSN 100 mg potahované tablety

Krabička obsahuje 28, 30 nebo 112 tablet v blistrech nebo 28×1 , 30×1 nebo 112×1 tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Bosutinib MSN 400 mg potahované tablety

Krabička obsahuje 28 nebo 30 tablet v blistrech nebo 28×1 nebo 30×1 tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Bosutinib MSN 500 mg potahované tablety

Krabička obsahuje 28 nebo 30 tablet v blistrech nebo 28×1 nebo 30×1 tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

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

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bosutinib MSN 100 mg potahované tablety: 44/221/23-C
Bosutinib MSN 400 mg potahované tablety: 44/222/23-C
Bosutinib MSN 500 mg potahované tablety: 44/223/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 5. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 2. 2026