

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bosulif 100 mg филмирани таблетки  
Bosulif 400 mg филмирани таблетки  
Bosulif 500 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Bosulif 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg босутиниб (bosutinib) (като монохидрат).

### Bosulif 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg босутиниб (bosutinib) (като монохидрат).

### Bosulif 500 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg босутиниб (bosutinib) (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### Bosulif 100 mg филмирани таблетки

Жълти, овални (ширина: 5,6 mm; дължина: 10,7 mm), двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "Pfizer" от едната страна и "100" от другата.

### Bosulif 400 mg филмирани таблетки

Оранжеви, овални (ширина: 8,8 mm; дължина: 16,9 mm), двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "Pfizer" от едната страна и "400" от другата.

### Bosulif 500 mg филмирани таблетки

Червени, овални (ширина: 9,5 mm; дължина: 18,3 mm), двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "Pfizer" от едната страна и "500" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Bosulif е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- новодиагностицирана миелоидна левкемия в хронична фаза (ХФ), положителна за филаделфийска хромозома (Ph<sup>+</sup> ХМЛ).
- ХФ, фаза на акселерация (ФА) и бластна фаза (БФ) Ph<sup>+</sup> ХМЛ, вече лекувани с един или повече тирозинкиназни инхибитори [ТКИ], при които иматиниб, нилотиниб и дазатиниб не се считат за подходящи възможности за лечение.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в диагностиката и лечението на пациенти с хронична миелоидна левкемия.

## Дозировка

### Новодиагностицирана Rh+ ХМЛ ХФ

Препоръчителната доза е 400 mg босутиниб веднъж дневно.

### Rh+ ХМЛ ХФ, ФА или БФ с резистентност или непоносимост към предшестваща терапия

Препоръчителната доза е 500 mg босутиниб веднъж дневно.

В клинични изпитвания за двете показания лечението с босутиниб е продължило до прогресиране на заболяването или до непоносимост към терапията.

### Адаптиране на дозата

В клиничното проучване фаза 1/2 при пациенти с ХМЛ, резистентни или с непоносимост към предшестваща терапия, е разрешено повишаване на дозата от 500 mg на 600 mg веднъж дневно, приети с храна, при пациенти, които не са постигнали пълен хематологичен отговор (CHR) до седмица 8 или пълен цитогенетичен отговор (CCyR) до седмица 12 и не са получили нежелани реакции степен 3 или по-висока, вероятно свързани с изследвания продукт. В клиничното проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ ХФ, лекувани с босутиниб 400 mg, е разрешено повишаване на дозата на стъпки от 100 mg до максимум от 600 mg веднъж дневно с храна, ако при пациента не са установени транскрипти на breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL)  $\leq 10\%$  на месец 3, пациентът не е получил нежелана реакция степен 3 или 4 към момента на повишаването и всички нехематологични токсичности степен 2 са отзвучали до степен 1. В клиничното проучване фаза 4 при пациенти с Rh+ ХМЛ, които преди това са лекувани с 1 или повече ТКИ, повишение на дозата от 500 mg на 600 mg веднъж дневно с храна е позволено при пациентите с незадоволителен отговор или с признаци на прогресия на заболяването при липсата на каквито и да е нежелани събития степен 3 или 4 или персистиращи нежелани събития степен 2.

В проучването фаза 1/2 при пациенти с ХМЛ, резистентни или с непоносимост към предшестваща терапия, които са започнали лечението с  $\leq 500$  mg, при 93 (93/558; 16,7%) пациенти дозата е повишена до 600 mg дневно.

В проучването фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ ХФ, които са започнали лечение с босутиниб 400 mg, при общо 58 пациенти (21,6%) дозата е повишена до 500 mg дневно. Освен това при 10,4% от пациентите в терапевтичната група с босутиниб дозата е повишена допълнително до 600 mg дневно.

В проучването фаза 4 при пациенти с Rh+ ХМЛ, лекувани преди това с 1 или повече ТКИ, които са започнали лечение с босутиниб при 500 mg дневно, при 1 пациент (0,6%) има повишаване на дозата до 600 mg дневно.

Дози, по-високи от 600 mg/ден, не са проучвани и поради това не трябва да се дават.

### Адаптиране на дозата при нежелани реакции

#### *Нехематологични нежелани реакции*

Ако се развие клинично значима умерена или тежка нехематологична токсичност, приемът на босутиниб трябва да се прекрати и може да се възобнови при доза, намалена със 100 mg, приета веднъж дневно, след като токсичната реакция отзвучи. Трябва да се обмисли ново повишаване на дозата до нивото преди намаляването на дозата, приета веднъж дневно, ако е клинично обосновано (вж. точка 4.4). При пациентите са използвани дози по-ниски от 300 mg/ден, ефикасността обаче не е установена.

Повишени чернодробни трансаминази: Ако възникнат повишения на чернодробните трансаминази  $> 5$  пъти над установената горна граница на нормата (ГГН), приемът на

босутиниб трябва да се прекъсне до възстановяване до  $\leq 2,5$  пъти ГГН и след това може да се възобнови при доза 400 mg веднъж дневно. Ако възстановяването изисква повече от 4 седмици, трябва да се обмисли спиране на босутиниб. Ако възникнат повишения на трансминазите над  $\geq 3$  пъти ГГН едновременно с повишения на билирубина  $>2$  пъти ГГН и алкалната фосфатаза  $<2$  пъти ГГН, приложението на босутиниб трябва да се прекрати (вж. точка 4.4).

Диария: При диария степен 3-4 по Общи критерии за терминология за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) на NCI, приемът на босутиниб трябва да се прекъсне и може да се възобнови при доза 400 mg веднъж дневно при възстановяване до степен  $\leq 1$  (вж. точка 4.4).

#### *Хематологични нежелани реакции*

Понижаване на дозата се препоръчва при тежки или персистиращи неутропения и тромбоцитопения, както е описано в Таблица 1:

**Таблица 1 – Коригиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения**

<p>АБН<sup>a</sup> <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math></p> <p>и/или</p> <p>Тромбоцити <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math></p>	<p>Преустановете приема на босутиниб, докато стойностите не достигнат АБН <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Възобновете лечението с босутиниб при същата доза, ако настъпи възстановяване в рамките на 2 седмици. Ако броят на кръвните клетки остане нисък за <math>&gt; 2</math> седмици, при възстановяване понижете дозата със 100 mg и възобновете лечението.</p> <p>Ако се появи отново цитопения, понижете дозата с още 100 mg до възстановяване и възобновете лечението.</p> <p>Дози по-ниски от 300 mg/ден са използвани; ефикасността обаче не е установена.</p>
--	--

<sup>a</sup> АБН = абсолютен брой неутрофили

#### Специални популации

##### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не са необходими специални препоръки за дозировката в старческа възраст. Тъй като информацията при старческа възраст е ограничена, необходимо е да се подхожда с внимание при тези пациенти.

##### *Бъбречно увреждане*

Пациенти със серумен креатинин  $> 1,5$  пъти над ГГН са изключени от проучванията при ХМЛ. При клиничните проучвания е наблюдавана повишена експозиция (площ под кривата плазмена концентрация/време [AUC]) при пациенти с бъбречно увреждане в умерена и тежка степен.

##### *Новодиагностицирана Ph+ ХМЛ ХФ*

При пациентите с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $[CL_{Cr}]$  30 до 50 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза босутиниб е 300 mg дневно с храна (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациентите с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза босутиниб е 200 mg дневно с храна (вж. точки 4.4 и 5.2).

Може да се обмисли повишаване на дозата до 400 mg веднъж дневно с храна при пациентите с умерено бъбречно увреждане или до 300 mg веднъж дневно при пациентите с тежко бъбречно

увреждане, ако пациентите не са получили тежки или персистиращи умерени нежелани реакции и не постигнат адекватен хематологичен, цитогенетичен или молекулярен отговор.

*Rh+ ХМЛ ХФ, ФА или БФ с резистентност или непоносимост към предшестваща терапия*  
При пациенти с умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  30 до 50 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза на босутиниб е 400 mg дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза на босутиниб е 300 mg дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Повишаване на дозата до 500 mg веднъж дневно, приет с храна, при пациенти с умерено бъбречно увреждане или до 400 mg веднъж дневно, приет с храна, при пациенти с тежко бъбречно увреждане може да се обмисли при онези, които не са получили тежки или персистиращи умерени нежелани реакции и ако не са постигнали адекватен хематологичен, цитогенетичен или молекулярен отговор.

#### *Сърдечни нарушения*

При клиничните проучвания пациенти с неконтролирано или значимо сърдечно заболяване (напр. скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност или нестабилна стенокардия) са били изключени. Необходимо е повишено внимание при пациенти със съответни сърдечни нарушения (вж. точка 4.4).

#### *Скорошно или активно клинично значимо стомашно-чревно нарушение*

При клиничните проучвания пациенти със скорошно или активно клинично значимо стомашно-чревно нарушение (напр. тежко повръщане и/или диария) са били изключени. Необходимо е повишено внимание при пациенти със скорошно или активно клинично значимо стомашно-чревно нарушение (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на босутиниб при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Bosulif трябва да се приема перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Ако се пропусне доза с повече от 12 часа, пациентът не бива да приема допълнителна доза. Пациентът трябва да приеме обичайната предписана доза на следващия ден.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Нарушения на чернодробната функция

Лечението с босутиниб е свързано с повишения на серумните трансминази (аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST]).

Повишение на трансминазите обикновено се установява в ранните етапи на лечението (при >80% от пациентите с повишени трансминази от коя да е степен, първото събитие се проявява в рамките на първите 3 месеца). Пациентите, приемащи босутиниб, трябва да имат изследвания на чернодробната функция преди започване на лечението и всеки месец през първите 3 месеца от лечението или при клинични показания.

Пациентите с повишени трансаминази може да се третират чрез временно прекратяване на босутиниб (да се обмисли понижаване на дозата след възстановяване до Степен 1 или изходната стойност) и/или спиране на босутиниб. Повишаване на трансаминазите, особено в контекста на едновременно повишаване на билирубина, може да бъде ранна индикация за лекарствено индуцирано чернодробно увреждане и тези пациенти трябва да се третират по подходящ начин (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Диария и повръщане

Лечението с босутиниб е свързано с диария и повръщане и по тази причина пациентите със скорошно или активно клинично значимо гастроинтестинално нарушение трябва да приемат този продукт с повишено внимание и само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, тъй като тези пациенти са били изключени от клиничните проучвания. Пациентите с диария и повръщане трябва да се лекуват със стандартно лечение, включително антидиарийни или антиеметични лекарствени продукти и/или заместителна терапия с течности. Освен това диарията и повръщането може да се третират също така чрез временно прекратяване на босутиниб, понижаване на дозата и/или спиране на босутиниб (вж. точки 4.2 и 4.8). Антиеметичното средство домперидон има потенциал да увеличава удължаването на QT интервала (QTc) и да индуцира „torsade de pointes”- аритмии; поради това, едновременното прилагане с домперидон трябва да се избягва. Последният може да се използва, само ако другите лекарства са неефикасни. В такива ситуации е задължително да се направи индивидуална преценка на съотношението полза/риск и пациентите трябва да бъдат наблюдавани активно за поява на удължен QTc интервал.

#### Миелосупресия

Лечението с босутиниб е свързано с миелосупресия, изразена като анемия, неутропения и тромбоцитопения. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на седмична база през първия месец на лечението, а след това - месечно или по клинично показание. Миелосупресията трябва/може да се овладее чрез временно прекратяване на босутиниб, понижаване на дозата и/или спиране на босутиниб (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Задръжка на течности

Лечението с босутиниб е свързано със задръжка на течности, включително перикарден излив, плеврален излив, белодробен оток и/или периферен оток. Пациентите трябва да се проследяват и лекуват със стандартно лечение. Освен това задръжката на течности може също така да се овладее чрез временно прекратяване на босутиниб, понижаване на дозата и/или спиране на босутиниб (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Серумна липаза

Наблюдавано е повишение на серумната липаза. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит. Ако повишенията на липазата са съпроводени от абдоминални симптоми, босутиниб трябва да се прекрати и да се обмислят подходящи диагностични мерки за изключване на панкреатит (вж. точка 4.2).

#### Инфекции

Босутиниб може да предразполага пациентите към развитие на бактериални, вирусни или протозойни инфекции.

#### Проаритмогенен потенциал

Наблюдавано е удължаване на QTc интервала на запис от ЕКГ без съпътстваща аритмия. Босутиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза или предразположение към удължаване на QTc интервала, при пациенти, които имат неконтролирано или значимо сърдечно заболяване, включително скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия или клинично значима брадикардия, или при такива, които приемат лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (напр. антиаритмични лекарствени продукти и други вещества, които могат да удължат QTc интервала [точка 4.5]). Наличието на хипокалиемия и хипомагнезиемия може

допълнително да засили този ефект.

Желателно е проследяване за ефект върху QTc, като се препоръчва изходна електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на терапията с босутиниб и по клинично показание. Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да се коригират преди приложението на босутиниб и да се проследяват периодично по време на терапията.

#### Бъбречно увреждане

Лечението с босутиниб може да доведе до клинично значимо влошаване на бъбречната функция при пациенти с ХМЛ. Наблюдава се намаляване с времето в изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) при пациенти, лекувани с босутиниб в клиничните проучвания. При пациентите с новодиагностицирана ХМЛ ХФ, лекувани с 400 mg, медианата на влошаването спрямо изходната стойност на eGFR е 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 1 година и 14,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 5 години при пациентите на лечение. При нелекуваните преди това пациенти с ХМЛ, лекувани с 500 mg, се наблюдава медиана на намаляването на eGFR от 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 1 година 12,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 5 години и 16,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 10 години при пациентите, получаващи лечение. При предварително лекуваните пациенти с ХФ и авансирала ХМЛ, лекувани с 500 mg, медианата на намаляването на eGFR е 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 1 година, 12,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 5 години и 15,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 10 години при пациентите на лечение. При пациентите с Ph<sup>+</sup> ХМЛ, лекувани преди това с 1 или повече ТКИ, получавали лечение с 500 mg, медианата на понижението на eGFR от изходното ниво е 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 1-та година и 14,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на 4-та година за пациентите на лечение.

Важно е бъбречната функция да се изследва преди започване на лечението и да се наблюдава внимателно по време на терапията с босутиниб, като се обръща особено внимание при пациенти, които имат предхождаща компрометирана бъбречна функция или проявяват рискови фактори за бъбречна дисфункция, включително едновременна употреба на потенциално нефротоксични лекарствени продукти, като например диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори), ангиотензин рецепторни блокери и нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ).

При проучване за бъбречно увреждане, експозициите на босутиниб са били повишавани при лица с умерено и тежко увредена бъбречна функция. Препоръчва се намаляване на дозата при пациентите с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти със серумен креатинин > 1,5 пъти ГГН са изключени от проучванията на ХМЛ. При популационен фармакокинетичен анализ по време на проучванията се наблюдава повишена експозиция (AUC) при пациенти с бъбречно увреждане в умерена и тежка степен при започване на лечението (вж. точки 4.2 и 5.2).

Клиничните данни за пациенти с ХМЛ с бъбречно увреждане в умерена степен, които получават повишена доза от 600 mg босутиниб, са много ограничени (n = 3).

#### Азиатска раса

Съгласно популационни фармакокинетични анализи пациентите от азиатски произход имат по-нисък клирънс, което води до повишена експозиция. Поради това тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции, особено в случай на повишаване на дозата.

#### Тежки кожни реакции

Босутиниб може да предизвика тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Приемът на босутиниб трябва да се прекрати окончателно при пациенти, които получат тежка кожна реакция по време на лечението.

#### Синдром на туморен разпад

Поради възможната поява на синдром на туморен разпад (СТР), преди започване на лечение с

босутиниб се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и лечение на високите нива на пикочна киселина (вж. точка 4.8).

#### Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след като приемат BCR-ABL ТКИ. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход.

Преди да започнат лечение с босутиниб, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за HBV (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечението, трябва да бъдат консултирани със специалисти по чернодробни болести и в лечението на HBV. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с босутиниб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

#### Фоточувствителност

Излагането на пряка слънчева светлина или на ултравиолетово (UV) лъчение трябва да се избягва или да се ограничи до минимум поради риск от фоточувствителност, свързан с лечението с босутиниб. Пациентите трябва да бъдат предупредени да използват мерки като предпазно облекло и слънцезащитен продукт с висок слънцезащитен фактор (SPF).

#### Инхибитори на цитохром P-450 (CYP)3A

Едновременната употреба на босутиниб със силни или умерени инхибитори на CYP3A трябва да се избягва, тъй като ще доведе до повишени плазмени концентрации на босутиниб (вж. точка 4.5).

Препоръчва се избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален инхибиторен потенциал върху ензимите, ако е възможно.

Ако силен или умерен инхибитор на CYP3A трябва да се приложи с босутиниб, тогава трябва да се обмисли кратковременно прекратяване на лечението с босутиниб или понижаване на дозата на босутиниб.

#### Индуктори на CYP3A

Едновременната употреба на босутиниб със силни или умерени индуктори на CYP3A трябва да се избягва, тъй като ще доведе до понижаване на плазмените концентрации на босутиниб (вж. точка 4.5).

#### Ефект на храната

Продукти, съдържащи грейпфрут, включително сок от грейпфрут и други храни, за които е известно, че инхибират CYP3A, трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

#### Хранителен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 mg, 400 mg или 500 mg таблетка. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този продукт практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху босутиниб

##### *Инхибитори на CYP3A*

Едновременната употреба на босутиниб със силни инхибитори на CYP3A (които включват, но не се ограничават до итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин,



телитромицин, нефазодон, мибефрадил, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, теллапревир, продукти от грейпфрут, включително сок от грейпфрут) или умерени инхибитори на СУР3А (които включват, но не се ограничават до флуконазол, ципрофлоксацин, еритромицин, дилтиазем, верапамил, ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир, фозампренавир, апрепитант, кризотиниб, иматиниб) трябва да се избягва, тъй като ще предизвика повишение на плазмените концентрации на босутиниб.

Изисква се повишено внимание, ако слаби инхибитори на СУР3А се използват едновременно с босутиниб.

Препоръчва се, ако е възможно, избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален инхибиторен потенциал спрямо СУР3А ензима.

Ако силен или умерен инхибитор на СУР3А трябва да се прилага с босутиниб, трябва да се обмисли краткосрочно прекратяване на терапията с босутиниб или понижаване на дозата на босутиниб.

При проучване върху 24 здрави доброволци, при които се прилагат 5 дневни дози от 400 mg кетоконазол (силен инхибитор на СУР3А) едновременно с единична доза от 100 mg босутиниб на гладно, е установено, че кетоконазолът повишава  $C_{max}$  с 5,2 пъти и АUC на босутиниб в плазмата с 8,6 пъти в сравнение със самостоятелното прилагане на босутиниб.

При проучване при 20 здрави доброволци, при които единична доза от 125 mg апрепитант (умерен инхибитор на СУР3А) е приложена едновременно с единична доза от 500 mg босутиниб след прием на храна, апрепитант повишава  $C_{max}$  на босутиниб 1,5 пъти и АUC на босутиниб в плазмата 2,0 пъти в сравнение със самостоятелното прилагане на босутиниб.

#### *Индуктори на СУР3А*

Едновременната употреба на босутиниб със силни индуктори на СУР3А (които включват, но не се ограничават до карбамазепин, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион) или умерени индуктори на СУР3А (които включват, но не се ограничават до босентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) трябва да се избягва, тъй като ще предизвика понижаване на плазмените концентрации на босутиниб.

Поради силното понижаване на експозицията на босутиниб, което възниква при едновременно приложение на босутиниб с рифампицин, малко вероятно е повишаването на дозата на босутиниб при съпътстващо приложение на силни или умерени индуктори на СУР3А да компенсира задоволително недостатъчната експозиция.

Изисква се повишено внимание, ако слаби индуктори на СУР3А се използват едновременно с босутиниб.

След едновременно приложение на единична доза босутиниб и 6 дневни дози от 600 mg рифампицин при 24 здрави доброволци след прием на храна експозицията на босутиниб ( $C_{max}$  и АUC в плазма) се понижава до 14% и 6%, съответно, от стойностите при самостоятелно приложение на 500 mg босутиниб.

#### *Инхибитори на протонната помпа (ИПП)*

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на босутиниб с ИПП. Краткодействащите антиациди трябва да се обмислят като алтернатива на ИПП и времето на приложение на босутиниб и антиацидите трябва да е различно (т.е. да се приеме босутиниб сутринта, а антиацидите - вечерта), когато това е възможно. Босутиниб показва рН-зависима водоразтворимост *in vitro*. Когато единична доза босутиниб (400 mg) е приложена едновременно с многократни перорални дози лансопразол (60 mg) в проучване при 24 здрави доброволци на гладно,  $C_{max}$  и АUC на босутиниб са се понижали до 54% и 74%, съответно, от стойностите при самостоятелно приложение на босутиниб (400 mg).

### Ефекти на босутиниб върху други лекарствени продукти

При проучване при 27 здрави доброволци, при които е приложена единична доза от 500 mg босутиниб едновременно с единична доза от 150 mg дабигатран етексилат мезилат (субстрат на Р-гликопротеин [P-gp]) след прием на храна, босутиниб не повишава  $C_{max}$  и AUC на дабигатран в плазмата в сравнение със самостоятелното приложение на дабигатран етексилат мезилат. Резултатите от проучването показват, че босутиниб не проявява клинично значими инхибиторни ефекти върху P-gp.

*In vitro* проучване показва, че е малко вероятно да възникнат взаимодействия с други лекарствени продукти при терапевтични дози в резултат на индуциран от босутиниб метаболизъм на лекарства, които са субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

*In vitro* проучвания показват, че е малко вероятно да възникнат клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти при терапевтични дози в резултат на инхибиран от босутиниб метаболизъм на лекарства, които са субстрати на CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5.

Проучванията *in vitro* сочат, че босутиниб е с нисък потенциал за инхибиране на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP, системно), транспортиращия органични аниони полипептид (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера на органични аниони (OAT)1, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT)2 в клинично значими концентрации, но може да има потенциала да инхибира BCRP в стомашно-чревния тракт и OCT1.

### *Антиаритмични лекарствени продукти и други вещества, които могат да удължат QT интервала*

Босутиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или при които може да се появи удължаване на QT интервала, включително тези пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти, като амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT като хлорокин, халопантрин, кларитромицин, домперидон, халоперидол, метадон и моксифлоксацин (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението с босутиниб и поне 1 месец след последната доза, както и да избягват забременяване, докато приемат босутиниб. Освен това на пациентките трябва да бъде обърнато внимание, че повръщането или диарията могат да понижат ефикасността на пероралните контрацептиви, като попречат на пълната абсорбция.

### Бременност

Данните от употреба на босутиниб при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Босутиниб не се препоръчва за употреба по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Ако по време на бременност се използва босутиниб или пациентката забременее, докато приема босутиниб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

### Кърмене

Не е известно дали босутиниб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучване с изотопно белязан [ $^{14}C$ ] босутиниб при плъхове е показало екскреция на радиоактивност, свързана с босутиниб в кърмата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи потенциален риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с босутиниб.

### Фертилитет

Въз основа на предклиничните находки, босутиниб има потенциал да увреди репродуктивната функция и фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

Мъжете, лекувани с босутиниб, следва да бъдат посъветвани да потърсят съвет относно съхраняване на сперма преди началото на лечението, поради възможност от понижаване на фертилитета, вследствие от лечението с босутиниб.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Босутиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, ако пациент, приемащ босутиниб, получи замаяност, умора, зрително увреждане или други нежелани реакции с потенциален ефект върху способността за безопасно шофиране или работа с машини, пациентът трябва да се въздържа от тези дейности, докато продължават нежеланите реакции.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Общо 1 372 пациенти с левкемия са получили поне 1 доза босутиниб като монотерапия. Медианата на продължителността на лечението е 26,30 месеца (диапазон: 0,03 до 170,49 месеца). Тези пациенти са били или новодиагностицирани с ХМЛ в хронична фаза, или са били с резистентност или непоносимост към предшестваща терапия с ХМЛ в хронична фаза, фаза на акселерация или бластна фаза, или с Ph+ остра лимфобластна левкемия (ALL). От тези пациенти 268 (400 mg начална доза) и 248 (500 mg начална доза) са от 2 фаза 3 проучванията при нелекувани преди това пациенти с ХМЛ, 60 (400 mg начална доза) са от проучване фаза 2 при нелекувани преди това пациенти с ХМЛ, 570 и 63 (фаза 2: 500 mg начална доза) са от 2 проучвания фаза 1/2 при лекувани преди това Ph+ левкемии и 163 (500 mg начална доза) са от проучване фаза 4 при вече лекувана ХМЛ. Медианата на продължителност на терапията е била съответно 55,1 месеца (диапазон: 0,2 до 60,05 месеца), 61,6 месеца (0,03 до 145,86 месеца), 15,3 месеца (диапазон: 0,3 до 21,8 месеца), 11,1 месеца (диапазон: 0,03 до 170,49 месеца), 30,2 месеца (диапазон: 0,2 до 85,6 месеца) и 37,80 месеца (диапазон: 0,16 до 50,0 месеца). Анализите за безопасност включват данни от завършеното продължение на проучването.

При 1 349 (98,3%) пациенти се съобщава за най-малко 1 нежелана лекарствена реакция от различна степен на токсичност. Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани при  $\geq 20\%$  от пациентите, са били диария (80,4%), гадене (41,5%), коремна болка (35,6%), тромбоцитопения (34,4%), повръщане (33,7%), обрив (32,8%), повишена ALT (28,0%), анемия (27,2%), висока температура (23,4%), повишена AST (22,5%), умора (32,0%) и главоболие (20,3%). При 943 (68,7%) пациенти се съобщава за най-малко 1 нежелана лекарствена реакция степен 3 или 4. Нежеланите лекарствени реакции степен 3 или степен 4, съобщавани при  $\geq 5\%$  от пациентите, са били тромбоцитопения (19,7%), повишена ALT (14,6%), неутропения (10,6%), диария (10,6%), анемия (10,3%), повишена липаза (10,1%), повишена AST (6,7%) и обрив (5,0%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са били съобщени при пациенти в клинични проучвания на босутиниб (Таблица 2). Те представляват оценка на данните за нежелани реакции от 1 372 пациенти или с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, или с ХМЛ в хронична фаза, фаза на акселерация или бластна фаза с резистентност или непоносимост към предшестващо лечение или Ph+ ALL, които са получили най-малко 1 доза босутиниб като монотерапия. Тези нежелани лекарствени реакции са представени по системно-органни класове и честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляване на

сериозността.

**Таблица 2 Нежелани реакции за босутиниб**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много чести	Инфекция на дихателните пътища (включително инфекция на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, вирусна инфекция на горните дихателни пътища), назофарингит
Чести	Пневмония (включително атипична пневмония, бактериална пневмония, гъбична пневмония, некротизираща пневмония, стрептококова пневмония), грип (включително грип H1N1), бронхит
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
Нечести	Синдром на туморен разпад**
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести	Тромбоцитопения (включително понижен брой на тромбоцитите), неутропения (включително понижен брой на неутрофилите), анемия (включително понижен хемоглобин, понижен брой на еритроцитите)
Чести	Левкопения (включително намален брой на левкоцитите)
Нечести	Фебрилна неутропения, гранулоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Чести	Свръхчувствителност към лекарството
Нечести	Анафилактичен шок
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести	Намален апетит
Чести	Дехидратиране, хиперкалиемия (включително повишен калий в кръвта), хипофосфатемия (включително понижен фосфор в кръвта)
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Замаяност, главоболие
Чести	Дисгеузия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести	Тинитус
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Чести	Перикарден излив
Нечести	Перикардит
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	Хипертония (включително повишено кръвно налягане, повишено систолно налягане, есенциална хипертония, хипертонична криза)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Много чести	Плеврален излив, диспнея, кашлица
Чести	Белодробна хипертония (включително белодробна артериална хипертония, повишено белодробно артериално налягане), дихателна недостатъчност
Нечести	Остър белодробен оток (включително белодробен оток)
С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Диария, повръщане, гадене, коремна болка (включително дискомфорт в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, чувствителност в областта на корема, стомашно-чревна болка)
Чести	Кръвоизлив в стомашно-чревния тракт (включително кръвоизлив в ануса, стомашен кръвоизлив, кръвоизлив в червата, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт, ректален кръвоизлив, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт), панкреатит (включително остър панкреатит), гастрит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Хепатотоксичност (включително хепатит, токсичен хепатит, чернодробно нарушение), абнормна чернодробна функция (включително повишени чернодробни ензими, отклонения на функционалните чернодробни показатели, завишени функционални чернодробни показатели, повишени трансминази)
Нечести	Чернодробно увреждане (включително индуцирано от лекарство чернодробно увреждане, хепатоцелуларно нарушение)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Обрив (включително макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив), сърбеж
Чести	Реакция на фоточувствителност (включително полиморфна светлинна ерупция), уртикария, акне
Нечести	Мултиформен еритем, ексфолиативен обрив, лекарствен обрив
С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson **, токсична епидермална некролиза **
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Много чести	Артралгия, болка в гърба
Чести	Миалгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Чести	Остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Оток (включително оток на клепача, оток на лицето, генерализиран оток, локализиран оток, периферен оток, периорбитален оток, периорбитално подуване, периферно подуване, подуване, подуване на клепача), пирексия, умора (включително астения, неразположение)
Чести	Болка в гръдния кош (включително дискомфорт в гърдите), болка
<b>Изследвания</b>	
Много чести	Повишена липаза (включително хиперлипаземия), повишена аланин аминотрансфераза (включително абнормна аланин аминотрансфераза), повишена аспартат аминотрансфераза, повишен креатинин в кръвта
Чести	Удължаване на QT интервала на електрокардиограма (включително синдром на дълъг QT интервал), повишена амилаза (включително хиперамилаземия), повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишена гамаглутамилтрансфераза, повишен билирубин в кръвта (включително хипербилирубинемия, повишен конюгиран билирубин, повишен неконюгиран билирубин в кръвта)

\*\* НЛР, идентифицирани през постмаркетинговия период.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Следните избрани нежелани реакции са наблюдавани при популация за изпитване на безопасността от 1 372 пациенти, които са приели най-малко 1 доза босутиниб и имат или новодиагностицирана ХМЛ ХФ, или са с резистентност или непоносимост към предхождаща терапия с ХМЛ ХФ, ФА или БФ или Ph+ ALL.

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

От 372 (27,1%) пациенти със съобщения за нежелана лекарствена реакция анемия, 6 пациенти са преустановили приема на босутиниб поради анемия. Максимална токсичност степен 1 възниква при 95 (25,5%) пациенти, степен 2 при 135 (36,3%) пациенти, степен 3 при 113 пациенти (30,4%) и степен 4 при 29 (7,8%) пациенти. При тези пациенти медианата на времето до първото събитие е била 29 дни (диапазон от 1 до 3 999 дни) и медианата на продължителността на събитие е била 22 дни (диапазон от 1 до 3 682 дни).

От 209 (15,2%) пациенти със съобщения за нежелана реакция неутропения 19 пациенти са преустановили приема на босутиниб поради неутропения. Максимална токсичност степен 1 е настъпила при 19 пациенти (9,1%), степен 2 – при 45 (21,5%) пациенти, степен 3 – при 95 (45,5%) пациенти и степен 4 при 50 (23,9%) пациенти. При тези пациенти медианата на времето до първото събитие е била 56 дни (интервал от 1 до 1 769 дни), а медианата на продължителност на събитие е била 15 дни (диапазон от 1 до 913 дни).

От 472 (34,4%) пациенти със съобщения за тромбоцитопения като нежелана реакция 42 пациенти са преустановили приема на босутиниб поради тромбоцитопения. Максимална токсичност степен 1 е настъпила при 114 (24,2%) пациенти, степен 2 – при 88 (18,6%) пациенти, степен 3 – при 172 (36,4%) пациенти и степен 4 – при 98 (20,8%) пациенти. При тези пациенти медианата на времето до първото събитие е била 28 дни (диапазон от 1 до 1 688 дни) и медианата на продължителност на събитие е била 15 дни (интервал от 1 до 3 921 дни).

#### *Хепатобилиарни нарушения*

Сред пациентите, при които се съобщава за нежелани реакции, представляващи повишения на ALT или AST (всички степени), медианата на наблюдаваното време на появата на повишение е била 29 дни с диапазон на времето на поява от 1 до 3 995 дни за ALT и AST. Медианата на продължителността на събитието е била 17 дни (диапазон: 1 до 1 148 дни) и 15 дни (диапазон: 1 до 803 дни), съответно за ALT и за AST.

Два случая, съответстващи на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане (дефинирано като съпътстващи повишения на ALT или AST  $\geq 3$  пъти над горната граница на нормата (ГГН) с общ билирубин  $> 2$  пъти над ГГН и с алкална фосфатаза  $< 2$  пъти над ГГН) без алтернативни причини при 2/1 711 (0,1%) от участниците, лекувани с босутиниб.

#### *Реактивация на хепатит В*

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход (вж. точка 4.4).

#### *Стомашно-чревни нарушения*

От всички 1 103 (80,4%) пациенти, които са имали диария, 14 пациенти са прекратили лечението с босутиниб поради това събитие. Едновременно приложени лекарствени продукти за лечение на диария са дадени на 756 (68,5%) пациенти. Максималната токсичност степен 1 е настъпила при 575 (52,1%) пациенти, степен 2 – при 383 (34,7%), степен 3 – при 144 (13,1%) пациенти, а 1 пациент (0,1%) е развил събитие степен 4. Сред пациентите с диария медианата на времето до първото събитие е била 2 дни (диапазон от 1 до 2 702 дни) и медианата на продължителността на диарията от всички степени е била 2 дни (диапазон от 1 до 4 247 дни).

От всички 1 103 пациенти с диария, при 218 пациенти (19,8%) състоянието е овладяно чрез прекъсване на лечението, като на 208 (95,4%) от тях повторно е приложен босутиниб. Сред онези, на които повторно е приложено лекарството, 201 (96,6%) не са получили следващо събитие или не са прекратили босутиниб поради следващ епизод на диария.

#### *Сърдечни нарушения*

Седем пациенти (0,5%) са получили удължаване на QTcF повече от 500 ms). Единадесет (0,8%) пациенти са получили увеличаване на удължаването на QTcF  $> 60$  ms в сравнение с изходното ниво. Пациенти с неконтролирано или значимо сърдечно-съдово заболяване, включително

удължаване на QTc интервала, не са били включени в клинични проучвания (вж. точки 5.1 и 5.3).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## 4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на босутиниб в клинични проучвания е ограничен до отделни случаи. Пациенти, при които има предозиране на босутиниб, трябва да се наблюдават и да им се приложи подходящо поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EA04.

#### Механизъм на действие

Босутиниб принадлежи към фармакологичен клас лекарства, известен като киназни инхибитори. Босутиниб инхибира повишената BCR-ABL киназа, която допринася за ХМЛ. Проучвания върху модели показват, че босутиниб се свързва с киназния домейн на BCR-ABL. Босутиниб е също инхибитор на фамилията Src кинази, включително Src, Lyn и Hck; босутиниб инхибира минимално рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGF) и c-Kit.

При *in vitro* проучвания босутиниб инхибира пролиферацията и преживяемостта на установени ХМЛ клетъчни линии, клетъчни линии на Ph<sup>+</sup> ОЛЛ и първични най-ранни ХМЛ клетки, получени от пациент. Босутиниб инхибира 16 от 18 иматиниб-резистентни форми на BCR-ABL, експресирани в миши миелоидни клетъчни линии. Лечението с босутиниб намалява размера на ХМЛ тумори, растящи в голи мишки и инхибира растежа на миши миелоидни тумори, експресиращи иматиниб-резистентни форми на BCR-ABL. Босутиниб също инхибира рецепторните тирозинкинази c-Fms, EphA и B рецепторите, фамилията Trk кинази, фамилията Axl кинази, фамилията Tec кинази, някои членове на фамилията ErbB, нерецепторната тирозинкиназа Csk, серин/треонин киназите на фамилията Ste20 и 2 калмодулин-зависими протеин кинази.

#### Фармакодинамични ефекти

Ефектът на приложението на 500 mg босутиниб върху коригирания QTc интервал е оценен в рандомизирано, двойносляпо (по отношение на босутиниб), кръстосано, плацебо- и отворено моксифлоксацин-контролирано проучване с единична доза при здрави доброволци.

Данните от това проучване показват, че босутиниб не удължава QTc интервала при здрави доброволци, когато е приет в доза от 500 mg дневно с храна и при условия, които повишават плазмените концентрации до супратерапевтични. След приложение на единична перорална доза 500 mg босутиниб (терапевтична доза) и 500 mg босутиниб с 400 mg кетоконазол (за постигане на супратерапевтични концентрации на босутиниб) при здрави доброволци, горната граница на едностранния 95% доверителен интервал (CI) около средната промяна в QTc е по-малко от 10 ms във всички времеви точки след приема на дозата и не са наблюдавани нежелани събития, предполагащи удължаване на QTc интервала.

В проучване при пациенти с чернодробно увреждане е наблюдавана повишена честота на удължаване на QTc >450 ms с влошаваща се чернодробна функция. В клинично проучване фаза 1/2 при пациенти, предходно лекувани за Ph+ левкемии, лекувани с босутиниб 500 mg, е наблюдавано удължаване на QTcF > 60 ms от изходната стойност при 9 (1,6%) от 570 пациенти. В клиничното проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ ХФ, лекувани с босутиниб 400 mg, в терапевтичната група с босутиниб (N = 268) липсват пациенти с удължаване на QTcF > 60 ms от изходното ниво. В клинично проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ ХФ, лекувани с босутиниб 500 mg, при 2 (0,8%) от 248 пациенти, приемащи босутиниб, е наблюдавано удължаване на QTcF > 60 ms от изходната стойност. В клиничното проучване фаза 4 при пациенти с Ph+ ХМЛ, които преди това са лекувани с 1 или повече ТКИ, лекувани с босутиниб 500 mg (N = 163), няма пациенти с удължаване на QTcF > 60 ms от изходното ниво. Не може да се изключи проаритмичен потенциал на босутиниб.

### Клинична ефикасност

#### Клинично проучване при нелекувана преди това ХМЛ ХФ

##### *Проучване с босутиниб 400 mg*

Проведено е открито, многоцентрово изпитване фаза 3 с 2 рамена за превъзходство за изследване на ефикасността и безопасността на босутиниб 400 mg веднъж дневно самостоятелно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно самостоятелно при възрастни пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ ХФ. В изпитването са рандомизирани 536 пациенти (268 във всяка група на лечение) с Ph+ или Ph- новодиагностицирана ХМЛ ХФ (intent-to-treat [ITT] популация), включително 487 пациенти с Ph+ ХМЛ, носители на b2a2 и/или b3a2 транскрипти и BCR-ABL копия > 0 на изходното ниво (модифицирана intent-to-treat [mITT] популация).

Първичната крайна точка за ефикасност е частта, демонстрираща голям молекулярен отговор (MMR) на месец 12 (48 седмици) в терапевтичната група с босутиниб в сравнение с терапевтичната група с иматиниб в mITT популацията. MMR се дефинира като  $\leq 0,1\%$  съотношение на BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на  $\geq 3$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипти според оценката от централната лаборатория.

Основните вторични крайни точки включват пълен цитогенетичен отговор (CCyR) до 12 месеца, продължителност на CcyR, продължителност на MMR, преживяемост без събитие (EFS) и обща преживяемост (OS). CcyR до месец 12 се дефинира като отсъствие на Ph+ метафази при анализа на хромозомен бендинг (chromosome banding) от  $\geq 20$  метафази, получени от аспират на костен мозък, или MMR, ако липсва налична адекватна цитогенетична оценка. Не е извършено коригиране на p-стойностите за крайни точки, различни от MMR на 12 месеца и CcyR до 12 месеца с оглед на множествени сравнения.

Характеристиките на изходното ниво за mITT популацията са добре балансирани между 2-те терапевтични групи по отношение на възрастта (медианата на възрастта е била 52 години за групата с босутиниб и 53 години за групата с иматиниб, като съответно 19,5% и 17,4% от пациентите са на възраст 65 години или повече); пол (жени съответно 42,3% и 44,0%); раса (съответно бяла раса 78,0% и 77,6%, от азиатски произход 12,2% и 12,4%, чернокожи или афроамериканци 4,1% и 4,1%, и друга 5,7% и 5,4%, както и 1 с неизвестен произход в групата с иматиниб); и скор за риск по Sokal (съответно нисък риск 35,0% и 39,4%, междинен риск 43,5% и 38,2%, висок риск 21,5% и 22,4%).

След 60 месеца проследяване в mITT популацията 60,2% от пациентите, лекувани с босутиниб (N = 246), и 59,8% от пациентите, лекувани с иматиниб (N = 239), все още получават лечение от първа линия.



След 60 месеца проследяване в mITT популацията, прекратяване поради прогресия на заболяването до ХМЛ ФА или БФ при пациентите, получавали босутиниб, е настъпило при 0,8% в сравнение с 1,7% при пациентите, получавали иматиниб. При шест (2,4%) пациенти на босутиниб и 7 (2,9%) пациенти на иматиниб се наблюдава преминаване към ХМЛ ФА или ХМЛ БФ. Прекратяване поради субоптимален отговор или неуспех от лечението, според оценката на изследователя, са наблюдавани при 5,3% от пациентите в лекуваната с босутиниб група спрямо 15,5% от пациентите в групата на иматиниб. Дванадесет (4,9%) пациенти на босутиниб и 14 (5,8%) пациенти на иматиниб са починали по време на участие в проучването. Не са възникнали допълнителни трансформации в ITT популацията, има 2 допълнителни смъртни случая в рамото с босутиниб в ITT популацията.

Резултатите за ефикасността относно MMR и CcyR са обобщени в таблица 3.

**Таблица 3 – Резюме на MMR на месец 12 и 18 и CcyR до месец 12 според групата на лечение в mITT популацията**

Отговор	Босутиниб (N = 246)	Иматиниб (N = 241)	Съотношение на шансовете (95% CI) <sup>a</sup>
<b>Голям молекулярен отговор</b> MMR на месец 12, n (%) (95% CI)	116 (47,2) <sup>b</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1-странна p-стойност	0,0100 <sup>b</sup>		
MMR на месец 18, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1-странна p-стойност	0,0208 <sup>c</sup>		
<b>Пълен цитогенетичен отговор</b> CcyR до месец 12, n (%) (95% CI)	190 (77,2) <sup>b</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1-странна p-стойност	0,0037 <sup>b</sup>		

Забележка: MMR се дефинира като  $\leq 0,1\%$  съотношение на BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на  $\geq 3$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипти според оценката от централната лаборатория. Пълният цитогенетичен отговор се дефинира като отсъствие на Ph<sup>+</sup> метафази при анализа на хромозомен бендинг (chromosome banding) от  $\geq 20$  метафази, получени от аспират на костен мозък, или MMR, ако липсва налична адекватна цитогенетична оценка.

Съкращения: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = доверителен интервал; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CcyR = пълен цитогенетичен отговор; mITT = модифицирана intent-to-treat; MMR = голям молекулярен отговор; N/n = брой пациенти; Ph<sup>+</sup> = положителна за филаделфийска хромозома.

<sup>a</sup> Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

<sup>b</sup> Статистически значимо сравнение на предварително уточненото ниво на базата на CMH тест със стратифициране по географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

<sup>c</sup> На базата на CMH тест със стратифициране по географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

На месец 12 степента на MR<sup>4</sup> (дефинирана като  $\leq 0,01\%$  BCR-ABL [съответстващо на  $\geq 4$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво] с минимум 9 800 ABL транскрипта) е по-висока в групата на лечение с босутиниб в сравнение с терапевтичната група с иматиниб в mITT популацията (съответно 20,7% [95% CI: 15,7%, 25,8%] спрямо 12,0% [95% CI: 7,9%, 16,1%], съотношение на шансовете (OR) 1,88 [95% CI: 1,15; 3,08], 1-странна

p-стойност = 0,0052).

На месец 3, 6, и 9 частта на пациентите с MMR е по-висока в групата на лечение с босутиниб в сравнение с групата на лечение с иматиниб (таблица 4).

**Таблица 4 – Сравнение на MMR на месец 3, 6 и 9 според лечението в mITT популацията**

Време	Брой (%) участници с MMR		Съотношение на шансовете (95% CI) <sup>a</sup>
	Босутиниб (N = 246)	Иматиниб (N = 241)	
Месец 3 (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1-странна p-стойност <sup>b</sup>	0,0578		
Месец 6 (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1-странна p-стойност <sup>b</sup>	< 0,0001		
Месец 9 (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1-странна p-стойност <sup>b</sup>	0,0015		

Забележка: Процентите са базирани на броя пациенти във всяка група на лечение. MMR се дефинира като  $\leq 0,1\%$  съотношение на BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на  $\geq 3$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипти според оценката от централната лаборатория.

Съкращения: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = доверителен интервал;

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = модифицирана подлежаща на лечение; MMR = голям молекулярен отговор; N = брой пациенти.

<sup>a</sup> Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

<sup>b</sup> Базирана на CMH тест със стратифициране по географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

До месец 60 в mITT популацията делът на пациентите с MMR, MR<sup>4</sup> и MR<sup>4,5</sup> е по-висок в групата с босутиниб в сравнение с групата с иматиниб (таблица 5). Честотите на MMR до месец 60 в рисковите подгрупи по Sokal са обобщени в таблица 6.

**Таблица 5 - Резюме на молекулярния отговор до месец 60 в mITT популацията**

Отговор	Босутиниб (N = 246)	Иматиниб (N = 241)	Съотношение на шансовете (95% CI) <sup>a</sup>
<b>Молекулярен отговор до месец 60, n (%) (95% CI)</b>			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR <sup>4</sup>	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MR <sup>4,5</sup>	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Забележка: MMR/MR<sup>4</sup>/MR<sup>4.5</sup> се дефинира като съотношение на  $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$  BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на  $\geq 3/4/4,5$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000/9 800/30 990 ABL транскрипти според оценката от централната лаборатория.

Съкращения: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = доверителен интервал; mITT = модифицирана intent-to-treat; MMR = голям молекулярен отговор; MR = молекулярен отговор; N/n = брой пациенти.

<sup>a</sup> Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

**Таблица 6 - Резюме на MMR на месец 60 по скор за риск по Sokal в mITT популацията**

Отговор	Босутиниб	Иматиниб	Съотношение на шансовете (95% CI)
Нисък риск по Sokal 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)
Среден риск по Sokal 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)
Висок риск по Sokal 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)

Забележка: Процентите са базирани на броя пациенти във всяка група на лечение. MMR се дефинира като  $\leq 0,1\%$  съотношение на BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на  $\geq 3$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипти според оценката от централната лаборатория.

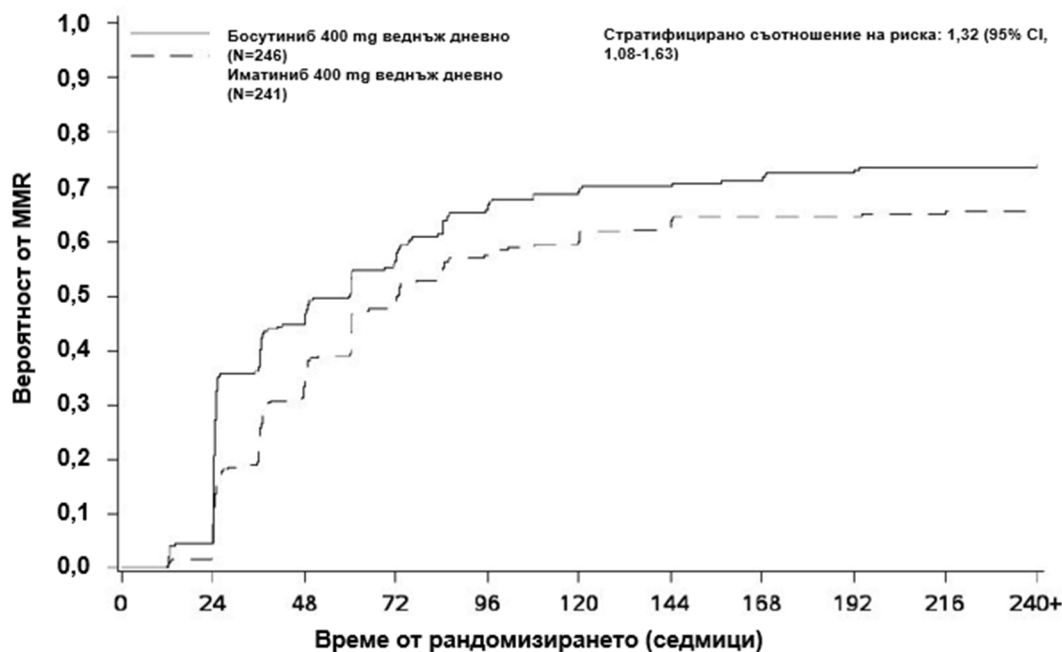
Съкращения: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = доверителен интервал; mITT = модифицирана intent-to-treat; MMR = голям молекулярен отговор; N/n = брой пациенти

Кумулативната честота на CsuR, коригирана спрямо конкуриращия риск от прекъсване на лечението без CsuR е по-висока в групата на лечение с босутиниб в сравнение с терапевтичната група с иматиниб в mITT популацията (83,3% [95% CI: 78,1%, 87,4%] спрямо 76,8% [95% CI: 70,9%, 81,6%] на месец 60; коефициент на риск [HR] от стратифицирания модел за пропорционално субразпределение на рисковете: 1,35, [95% CI: 1,11, 1,64], Медианата на времето до CsuR (само пациентите с отговор) е 24,0 седмици (диапазон: 11,4 до 120,7) в групата с босутиниб в сравнение с 24,3 седмици (диапазон: 11,4 до 96,6) в групата с иматиниб.

Медиана на времето до MMR, MR<sup>4</sup> и MR<sup>4.5</sup> (само пациенти с отговор) е 36,1 седмици (диапазон: 11,9 до 241,9), 83,7 седмици (диапазон: 12,4 до 244,3) и 108,0 седмици (диапазон: 24,1 до 242,1) за групата на лечение с босутиниб спрямо 47,7 седмици (диапазон: 12,1 до 216,1), 84,4 седмици (диапазон: 23,6 до 241,9) и 120,4 седмици (диапазон: 24,6 до 240,7) за групата на лечение с иматиниб в модифицираната intent-to-treat популация.

Кумулативната честота на MMR, MR<sup>4</sup> и MR<sup>4.5</sup>, коригирана спрямо конкуриращия риск от прекъсване на лечението без събитие, е по-висока при босутиниб в сравнение с иматиниб, както е показано на фигура от 1 до 3.

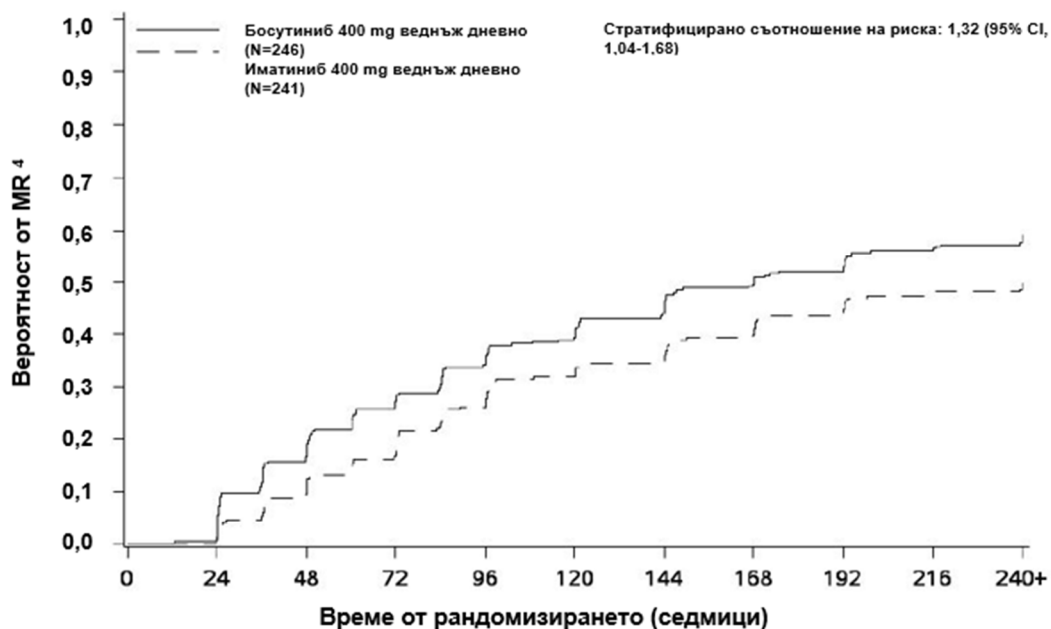
Фигура 1 – Кумулативна честота на MMR (mITT популация)



Брой с риск (кумулятивни събития):

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

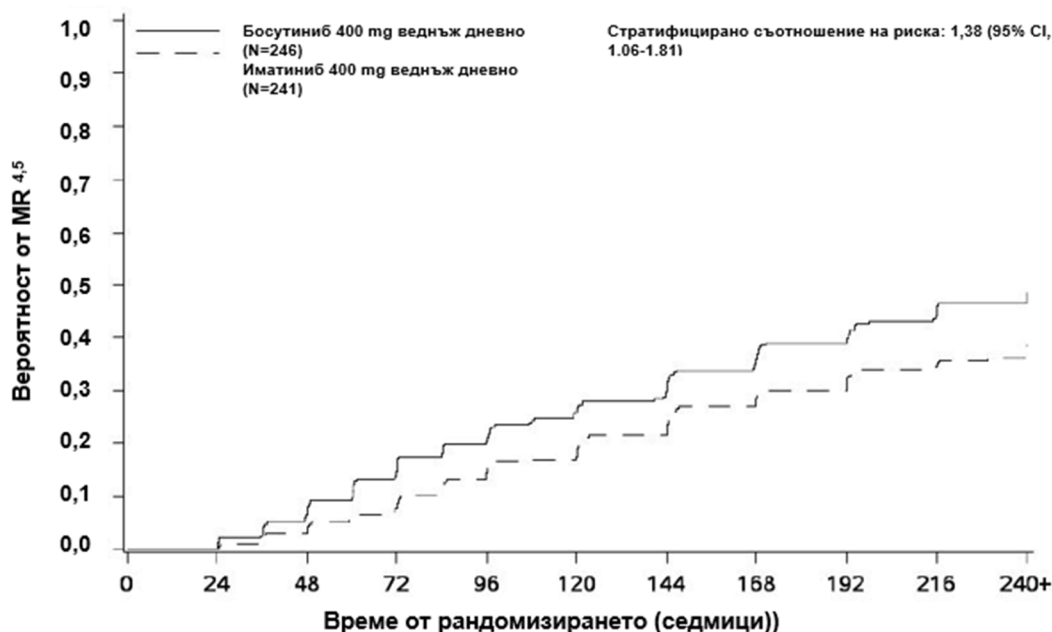
Фигура 2 – Кумулативна честота на MR<sup>4</sup> (mITT популация)



Брой с риск (кумулятивни събития):

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

**Фигура 3 – Кумулативна честота на MR<sup>4,5</sup> (mITT популация)**



Брой с риск (кумулятивни събития):

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

В модифицираната ITT популация сред пациентите, които постигат CsuR, оценката по Kaplan-Meier на поддържане на отговора на година 4 е 97,4% (95% CI: 93,9%, 98,9%) и 93,7% (95% CI: 88,9%, 96,5%) съответно в групите с босутиниб и иматиниб (HR 0,39 [95% CI: 0,14, 1,13]). Сред пациентите, които постигат MMR, оценката по Kaplan-Meier на поддържане на отговора на година 4 е 92,2% (95% CI: 86,8%, 95,4%) и 92,0% (95% CI: 85,9%, 95,5%) съответно в групите с босутиниб и иматиниб (HR 1,09 [95% CI: 0,49, 2,44]).

До месец 60, съответно 43,9% (95% CI: 37,7%, 50,1%) и 38,6% (95% CI: 32,4%, 44,7%) в групите на пациентите, лекувани с босутиниб и иматиниб (OR 1,24 [95% CI: 0,87, 1,78]) в модифицираната ITT популация, поддържат MR<sup>4</sup>, дефиниран чрез следните критерии: лечение за поне 3 години с поне MR<sup>4</sup> при всички оценки през 1-годишен период.

Кумулативната честота на EFS събитията по време на лечение на месец 60 в модифицираната ITT популация е съответно 6,9% (95% CI: 4,2%, 10,5%) в рамото с босутиниб и 10,4% (95% CI: 6,9%, 14,6%) в рамото с иматиниб (HR 0,64, 95% CI: 0,35, 1,17).

Оценките на OS, по метода на Kaplan-Meier, на месец 60 за пациентите на босутиниб и иматиниб в mITT популацията са съответно 94,9% (95% CI: 91,1%, 97,0%) и 94,0% (95% CI: 90,1%, 96,4%) (HR 0,80, 95% CI: 0,37, 1,73).

При ретроспективния анализ след оценените пациенти в ITT популацията повече пациенти в рамото с босутиниб 200/248 (80,6%) постигат ранен молекулярен отговор (BCR-ABL транскрипти  $\leq$  10% на 3 месеца) в сравнение с пациентите в рамото с иматиниб 153/253 (60,5%), OR 2,72 (95% CI: 1,82, 4,08). MMR и EFS на месец 60 при пациентите на босутиниб със или без ранен молекулярен отговор, са обобщени в таблица 7.

**Таблица 7 – Резултати на месец 60 при пациенти на босутиниб с BCR-ABL ≤ 10% спрямо > 10% на месец 3 в ИТТ популацията**

<b>Босутиниб (N = 248)</b>	<b>Пациенти с BCR-ABL ≤ 10% на 3 месеца (N = 200)</b>	<b>Пациенти с BCR-ABL &gt; 10% на 3 месеца (N = 48)</b>	<b>Коефициент на риск (95% CI)<sup>a</sup></b>
Кумулативна честота на MMR, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Кумулативна честота на EFS събития, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Съкращения: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; CI = доверителен интервал; ИТТ = intent-to-treat; MMR = голям молекулярен отговор; EFS = преживяемост без събитие; N = брой пациенти с ≥ 3 000 ABL копия на месец 3.

<sup>a</sup> Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

По-малко пациенти в рамото с босутиниб [6 (2,4%) босутиниб и 12 (5,0%) иматиниб] имат новооткрити мутации на 60 месеца в mITT популацията.

*Клинично проучване фаза 1/2 при иматиниб-резистентна или нетолерантна ХМЛ ХФ, ФА и БФ.*

Проведено е отворено, многоцентрово проучване с едно рамо фаза 1/2, за оценка на ефикасността и безопасността на босутиниб 500 mg веднъж дневно при пациенти с иматиниб-резистентна или нетолерантна ХМЛ с отделни кохорти за хронична фаза, фаза на акселерация и бластна фаза на заболяването, вече лекувани с 1 ТКИ (иматиниб) или повече от 1 ТКИ (иматиниб, последван от дазатиниб и/или нилотиниб).

В това проучване е имало 570 пациенти, лекувани с босутиниб, включително пациенти с ХМЛ ХФ, вече лекувани само с 1 ТКИ (иматиниб), пациенти с ХМЛ ХФ, вече лекувани с иматиниб и най-малко 1 допълнителен ТКИ (дазатиниб и/или нилотиниб), пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация или бластна фаза, вече лекувани с най-малко 1 ТКИ (иматиниб) и пациенти с Ph+ ОЛЛ, вече лекувани с най-малко 1 ТКИ (иматиниб).

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е честота на голям цитогенетичен отговор (MCyR) през Седмица 24 при пациенти с иматиниб-резистентна Ph+ ХМЛ, вече лекувани само с 1 ТКИ (иматиниб). Другите крайни точки за ефикасност включват честотата на кумулативен цитогенетичен и молекулярен отговор, времето до и продължителността на цитогенетичен и молекулярен отговор, отговор по отношение на изходните мутации, трансформиране в АФ/БФ, преживяемост без прогресия и OS на всички кохорти.

Пациентите, които все още получават босутиниб в края на проучването фаза 1/2 и получават полза от лечението с босутиниб според оценката на изследователя, както и пациентите, които вече са прекратили босутиниб като част от проучването фаза 1/2 и са в дългосрочно проследяване за преживяемост или са завършили проучването фаза 1/2, отговарят на критериите за включване в продължението на проучването. Всеки пациент остава в продължението на проучването или на лечение с босутиниб, или в дългосрочното проследяване за преживяемост, докато последният пациент достигне 10 години проследяване според изчисленото от датата на неговата/нейната първа доза босутиниб, приложена в проучването фаза 1/2.

Крайните точки за ефикасност в продължението на проучването включват продължителност на цитогенетичния и молекулярния отговор, трансформиране в АФ/БФ, преживяемост без прогресия и OS.

Анализите на ефикасността включват данни от това завършило продължение на проучването.

*Пациенти с ХФ ХМЛ*

Резултатите за ефикасност при пациенти с Rh+ ХМЛ ХФ, вече лекувани с иматиниб и най-малко един допълнителен ТКИ (минимален период на проследяване 120 месеца, медиана на продължителност на лечението 9 месеца (граница: 0,23 до 164,28 месеца) и 20,2% и 7,6% все още на лечение съответно на месец 60 и 120) и резултатите при пациенти с Rh+ ХМЛ ХФ, вече лекувани само с иматиниб (минимален период на проследяване 120 месеца, медиана на продължителност на лечението 26 месеца (граница: 0,16 до 170,49 месеца) и 40,5% и 19,4% все още на лечение съответно на месец 60 и 120) са представени в Таблица 8.

*Пациенти с ХМЛ ФА и БФ*

Резултатите за ефикасност при ФА (минимален период на проследяване 120 месеца, медиана на продължителност на лечението 10 месеца (граница: от 0,10 до 156,15 месеца) и 12,7% и 7,6% все още на лечение съответно на месец 60 и 120) и БФ (минимален период на проследяване 120 месеца, медиана на продължителност на лечението 2,8 месеца (граница: 0,03 до 71,38 месеца) и 3,1% и 0% все още на лечение съответно на месец 60 и 120) при пациенти с Rh+ ХМЛ са представени в Таблица 8.

**Таблица 8 – Ефикасност при вече лекувани пациенти ХМЛ в хронична и авансирала фаза**

	<b>Rh+ ХФ ХМЛ с предходно лечение само с иматиниб</b>	<b>Rh+ ХФ ХМЛ с предходно лечение с иматиниб, дазатиниб или нилотиниб</b>	<b>Фаза на акселерация с предходно лечение поне с иматиниб</b>	<b>Бластна фаза с предходно лечение поне с иматиниб</b>
<b>Кумулативен цитогенетичен отговор<sup>a</sup> MCyR, % (95% CI)</b>	N=262 59,9 (53,7; 65,9)	N=112 42,0 (32,7; 51,7)	N=72 40,3 (28,9; 52,5)	N=54 37,0 (24,3; 51,3)
<b>CCyR, % (95% CI)</b>	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Кумулативен молекулярен отговор<sup>a</sup> MMR, % (95% CI)</b>	N=197 42,1 (35,1; 49,4)	N=107 17,8 (11,0; 26,3)	N=54 16,7 (7,9; 29,3)	N=48 10,4 (3,5; 22,7)
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% CI)</b>	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
<b>Време до MCyR само за отговорили на лечението<sup>b</sup>, седмици (95% CI) медиана (диапазон), седмици</b>	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
<b>Продължителност на MCyR<sup>b</sup> К-М на година 5, % (95% CI)</b>	N=157 70,7 (63,1; 78,3)	N=47 66,6 (51,5; 81,7)	N=29 40,8 (20,9; 60,7)	N=20 21,2 (0,1; 42,3)
<b>К-М на година 10, % (95% CI)<sup>b</sup></b>	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	N/E
	N/R	N/R	84,0	29,1

	<b>Ph+ ХФ ХМЛ с предходно лечение само с иматиниб</b>	<b>Ph+ ХФ ХМЛ с предходно лечение с иматиниб, дазатиниб или нилотиниб</b>	<b>Фаза на акселерация с предходно лечение поне с иматиниб</b>	<b>Бластна фаза с предходно лечение поне с иматиниб</b>
<b>Медиана, седмици (95% CI)</b>			(24,0; N/E)	(11,9; 38,3)
<b>Време до ССуR само за пациентите с отговор<sup>б</sup>, медиана (диапазон), седмици</b>	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
<b>Продължителност на ССуR<sup>б</sup></b>	N=130	N=36	N=22	N=15
<b>К-М на година 5, % (95% CI)</b>	69,7 (61,3; 78,2)	54,4 (36,7; 72,1)	40,0 (18,5; 61,5)	24,9 (0,9; 48,9)
<b>К-М на година 10, % (95% CI)</b>	63,4 (54,0; 72,8)	40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5)	N/E 20,0 (9,1; 29,6)
<b>Медиана, седмици (95% CI)</b>	N/R	252,0 (24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	
<b>Време до MMR само за пациентите с отговор<sup>б</sup>, медиана (диапазон), седмици</b>	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
<b>Продължителност на MMR<sup>б</sup></b>	N=83	N=19	N=9	N=5
<b>К-М на година 5, % (95% CI)</b>	74,1 (64,2; 83,9)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	60,0 (17,1; 100,0)
<b>К-М на година 10, % (95% CI)</b>	63,4 (50,2;76,6)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	N/E
<b>Медиана, седмици (95% CI)</b>	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>Време до MR<sup>4</sup> само за пациентите с отговор<sup>б</sup>, медиана (диапазон), седмици</b>	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
<b>Продължителност MR<sup>4б,д</sup></b>	N=73	N/A	N/A	N/A
<b>К-М на година 5, % (95% CI)</b>	74,7 (64,2; 85,2)			
<b>К-М на година 10, % (95% CI)</b>	60,8 (46,1; 75,4) N/R			
<b>Медиана, седмици (95% CI)</b>				



	<b>Ph+ ХФ ХМЛ с предходно лечение само с иматиниб</b>	<b>Ph+ ХФ ХМЛ с предходно лечение с иматиниб, дазатиниб или нилотиниб</b>	<b>Фаза на акселерация с предходно лечение поне с иматиниб</b>	<b>Бластна фаза с предходно лечение поне с иматиниб</b>
<b>Преминаване във ФА/БФ<sup>б</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N/A
<b>Преминаване по време на лечението, n</b>	15	5	3	
<b>Преживяемост без прогресия<sup>б</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>CumInc на година 5, % (95% CI)<sup>г</sup></b>	19,7 (15,6; 24,9)	24,4 (17,8; 33,4)	41,8 (32,2; 54,2)	67,2 (56,6; 79,7)
<b>CumInc на година 10, % (95% CI)<sup>г</sup></b>	23,9 (19,5; 29,5)	26,9 (20,0; 36,2)	41,8 (32,2; 54,2)	N/E
<b>Обща преживяемост<sup>б</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>К-М на година 5, % (95% CI)</b>	83,5 (78,7; 88,3)	74,1 (64,8; 83,4)	58,5 (46,9; 70,2)	22,5 (7,1; 37,9)
<b>К-М на година 10, % (95% CI)</b>	71,5 (64,4; 78,7)	60,4 (47,2; 73,7)	50,7 (36,5; 65,0)	22,5 (7,1; 37,9)
<b>Медиана, месеци (95% CI)</b>	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

Дата на момента на оценка: Проучване фаза 1/2 02 октомври 2015 г., Продължение на проучването 02 септември 2020 г.

Критерии за цитогенетичен отговор: МСyR включва пълен [0% Ph+ метафази от костен мозък или <1% положителни клетки от флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH)] или частичен (1%-35%) цитогенетичен отговор. Цитогенетичните отговори са базирани на процента на Ph+ метафази между  $\geq 20$  метафазни клетки във всяка проба костен мозък. FISH анализ ( $\geq 200$  клетки) може да се използва за цитогенетична оценка след изходното ниво, ако не са налични  $\geq 20$  метафази. В продължението на проучването ССyR е заместен от MMR, ако на конкретна дата няма налична валидна цитогенетична оценка.

Критерии за молекулярен отговор: В проучването фаза 1/2 MMR/MR<sup>4</sup> се дефинира като  $\leq 0,1/0,01\%$  BCR-ABL транскрипти според оценката от централна лаборатория (не по международната скала). В продължението на проучването пациентите с отговор имат MMR/MR<sup>4</sup>, посочено в клиничната карта на пациента, както е оценено от местна лаборатория.

Съкращения: AP = фаза на акселерация; BP = бластна фаза; Ph+ = положителна за филаделфийска хромозома; ХФ = хронична фаза; ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; К-М = Kaplan-Meier; N/n = брой пациенти; N/A = неприложимо; N/R = не е достигнато при минималното проследяване; N/E = не може да бъде оценено; CI = доверителен интервал; МСyR = голям цитогенетичен отговор; ССyR = пълен цитогенетичен отговор; CumInc = кумулативна честота; MMR = голям молекулярен отговор; BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson.

<sup>а</sup> Включва пациенти (N) с валидна оценка на изходно ниво за цитогенетичен отговор и пациенти, които не са от Китай, Южна Африка, Индия или Русия за молекулярен отговор, като пробите не могат да бъдат експортирани за молекулярна оценка в тези държави. Анализите позволяват отговорилите на изходно ниво, които поддържат отговора след изходното ниво, да се считат за отговорили. Минимално време за проследяване (време от първата доза на последния пациент до датата на момента на оценка) – 120 месеца.

<sup>б</sup> Включва пациенти (N), които достигат и поддържат отговор.

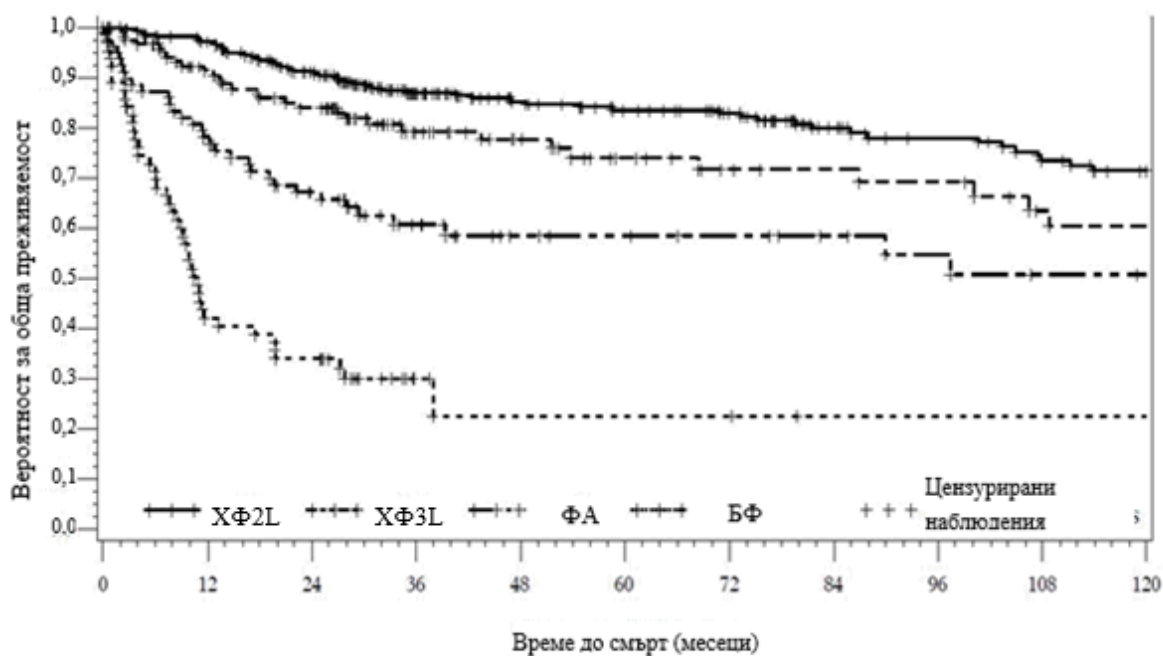
<sup>в</sup> Включително пациентите (N), които получават най-малко 1 доза босутиниб.

<sup>г</sup> Анализ на кумулативната честота, коригирана за конкурентния риск от прекратяване на лечението без събитие.

<sup>1</sup> Не е анализирано за групите с ограничен брой.

Общата преживяемост в кохортите с ХФ, ФА и БФ заболяване е представена графично на фигура 4.

**Фигура 4 – Изчислена обща преживяемост (OS) по Kaplan-Meier при ХФ2L, ХФ3L, ФА и БФ**



	Участници с риск/кумуля. събития (n)											
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	
ХФ2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	84/47	79/52	71/54	
ХФ3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	24/29	20/30	
ФА	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32	
БФ	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44	

На базата на ограничената клинична информация от проучването фаза 1/2 са наблюдавани някои доказателства за клинична активност при пациенти с мутации BCR-ABL (вж. Таблица 9).

**Таблица 9 - Отговор по мутационен статус на BCR-ABL на изходното ниво на подлежащата на оценяване популация с ХМЛ ХФ: предшестваш иматиниб и дасатиниб и/или нилотиниб (трета линия)**

Мутационен статус на BCR-ABL на изходно ниво	Честота на разпространение на изходно ниво n (%) <sup>a</sup>	Постигнат или поддържан МСyR Отг./Оцен <sup>b</sup> (%) N=112
Оценена мутация	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Без мутация	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Най-малко 1 мутация	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Мутации за резистентност към дасатиниб	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Мутации за резистентност към нилотиниб <sup>b</sup>	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/L/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Дата на момента на оценка: Проучване фаза 1/2 02 октомври 2015 г.; Продължение на проучването 02 септември 2020 г.

Забележка: На изходно ниво, мутациите са идентифицирани преди прием на първата доза от проучваното лекарство от пациента.

Съкращения: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson; ХФ = хронична фаза; ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; МСyR = голям цитогенетичен отговор; N/n = брой пациенти; Resp=отговорили; Eval = оценяеми.

<sup>a</sup> Процентните стойности са въз основа на броя на пациентите с оценка за мутация на изходно ниво.

<sup>b</sup> Популацията, подлежаща на оценка, включва пациенти, които имат валидна оценка на заболяването на изходно ниво.

<sup>b</sup> 2 пациенти са имали повече от 1 мутация в тази категория.

Един пациент с мутацията E255V, с предшестващо лечение с нилотиниб, е постигнал CHR като най-добър отговор.

*In vitro* изследвания показват, че босутиниб има ограничена активност срещу мутацията T315I или V299L. Поради това не се очаква клинична активност при пациенти с тези мутации.

*Клинично проучване фаза 4 при Ph+ ХМЛ, лекувани преди това с 1 или повече ТКИ*

Проведено е открито, нерандомизирано, многоцентрово проучване фаза 4 с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на босутиниб 500 mg веднъж дневно при пациенти с ХМЛ с резистентност към ТКИ или непоносимост към ТКИ с отделни кохорти с ХФ, ФА или БФ заболяване преди лечение с 1 или повече предходни ТКИ.

В това изпитване има 163 пациенти, лекувани с босутиниб, включително 46 пациенти с ХФ Ph+ ХМЛ и лекувани преди това с 1 предшестващ ТКИ (иматиниб или дасатиниб, или нилотиниб), 61 пациенти с ХФ Ph+ ХМЛ, лекувани преди това с 2 предшестващи ТКИ (иматиниб и/или дасатиниб и/или нилотиниб), 49 пациенти с ХФ Ph+ ХМЛ, лекувани с 3 предшестващи ТКИ (иматиниб и дасатиниб, и нилотиниб), 4 пациенти с ФА Ph+ ХМЛ, лекувани преди това с най-малко 1 ТКИ (2 пациенти, лекувани с 2 предшестващи ТКИ и 2 пациенти, лекувани с 3 предшестващи ТКИ) и 3 пациенти с Ph- ХМЛ, лекувани с най-малко един 1 предшестващ ТКИ.

Първичната крайна точка за ефикасност е кумулативният потвърден МСyR до 1 година (седмица 52) при пациентите с ХФ Ph+ ХМЛ, лекувани преди това с 1 или 2 предшестващи ТКИ и пациентите с ХФ Ph+ ХМЛ, лекувани преди това с 3 предшестващи ТКИ. При пациентите с ФА и БФ Ph+ ХМЛ с каквато и да е предшестваща терапия с ТКИ, първичната

крайна точка за ефикасност е кумулативният, потвърден общ хематологичен отговор (OHR) до 1 година (седмица 52). Другите крайни точки за ефикасност при пациентите с Rh+ ХФ ХМЛ включват кумулативния цитогенетичен и молекулярен отговор, продължителността на цитогенетичния и молекулярния отговор, отговора на мутациите на изходното ниво, трансформиране в АФ/БФ, PFS и OS. Допълнителните крайни точки в кохортата Rh+ ФА/БФ включват кумулативната честота на цитогенетичен и молекулярен отговор, PFS и OS.

#### Пациенти с ХФ ХМЛ

Първичната крайна точка на честота на кумулативен потвърден МСyR (95% CI) до 1 година (52 седмици) е 76,5% (66,9, 84,5) при пациентите, лекувани с 1 или 2 предшестващи ТКИ, и 62,2% (46,5, 76,2) при пациентите, лекувани с 3 предшестващи ТКИ.

Допълнителни резултати за ефикасност при приключване на проучването след минимално проследяване до 3 години, при пациентите с Rh+ ХФ ХМЛ, лекувани с 1 (медиана на продължителност на лечението 47,5 месеца (диапазон: 0,9 до 50,1 месеца) и 60,9% все още на лечение), 2 (медиана на продължителност на лечението 41,9 месеца (диапазон: 0,4 до 48,9 месеца) и 45,9% все още на лечение) и 3 (медиана на продължителност на лечението 20,0 месеца (диапазон: 0,2 до 48,9 месеца) и 38,8% все още лекувани) предшестващи ТКИ са представени в таблица 10.

**Таблица 10 – Резултати за ефикасността при лекувани преди това пациенти с хронична фаза Rh+ ХМЛ**

	<b>Rh+ ХФ ХМЛ, лекувани с 1 предходен ТКИ</b>	<b>Rh+ ХФ ХМЛ, лекувани с 2 предходни ТКИ</b>	<b>Rh+ ХФ ХМЛ, лекувани с 3 предходни ТКИ</b>	<b>Обща кохорта на Rh+ ХФ ХМЛ</b>
<b>Кумулативен потвърден МСyR<sup>a</sup> до 1 година, % (95% CI)</b>	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)
<b>Кумулативен цитогенетичен отговор<sup>a,б</sup></b>	N = 43	N = 55	N = 45	N = 143
<b>МСyR, % (95% CI)</b>	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
<b>ССyR, % (95% CI)</b>	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
<b>Кумулативен молекулярен отговор<sup>a,б</sup></b>	N = 46	N = 55	N = 48	N = 149
<b>MMR, % (95% CI)</b>	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% CI)</b>	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
<b>MR<sup>4,5</sup>, % (95% CI)</b>	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)

<b>Време до цитогенетичен отговор само за пациентите с отговор<sup>б</sup>, медиана (диапазон), месеци</b>				
<b>МСуR</b>	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
<b>ССуR</b>	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
<b>Продължителност на цитогенетичния отговор<sup>б</sup></b>				
<b>МСуR, К-М на година 3, % (95% CI)</b>	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
<b>ССуR, К-М на година 3, % (95% CI)</b>	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
<b>Време до молекулярен отговор само за пациентите с отговор, медиана (диапазон), месеци</b>				
<b>MMR</b>	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
<b>MR<sup>4</sup></b>	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
<b>MR<sup>4,5</sup></b>	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
<b>Продължителност на молекулярния отговор<sup>б</sup></b>				
<b>MMR К-М на година 3, % (95% CI)</b>	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
<b>MR<sup>4</sup> К-М на година 3, % (95% CI)</b>	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)
<p>Дата на момента на оценка: 23 ноември 2020 г.</p> <p>Съкращения: Ph<sup>+</sup> = положителна за филаделфийска хромозома; ХФ = хронична фаза; ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; К-М = Kaplan Meier; N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; МСуR = голям цитогенетичен отговор; ССуR = пълен цитогенетичен отговор; ММR = голям молекулярен отговор; MR<sup>4</sup> = <math>\geq 4</math> логаритмично намаление на BCR-ABL транскрипти от стандартизирано изходно ниво; MR<sup>4,5</sup> = <math>\geq 4,5</math> логаритмично намаление на BCR-ABL транскрипти от стандартизирано изходно ниво.</p> <p>Критерии за кумулативен потвърден МСуR: Отговорът е потвърден с 2 последователни оценки най-малко 28 дни една от друга. За да се счита за такъв с отговор, пациентът трябва да е поддържал изходния отговор за най-малко 52 седмици или подобрене от изходното ниво. Пациентите с частичен цитогенетичен отговор (РСуR) на изходно ниво трябва да постигнат ССуR по време на лечение, за да се считат за пациенти с отговор. Пациентите най-малко с ММR и по-дълбок молекулярен отговор, отколкото на изходното ниво, се считат за потвърдени ССуR.</p> <p>Критерии за кумулативен цитогенетичен отговор: Голям цитогенетичен отговор включва пълен [0% Ph<sup>+</sup> метафази от костен мозък или &lt; 1% положителни клетки от флуоресцентна <i>in situ</i> хибридизация (FISH)] или частичен (1%–35%) цитогенетичен отговор. Цитогенетичните отговори са базирани на процента Ph<sup>+</sup> метафази сред <math>\geq 20</math> метафазни клетки във всяка проба от костен мозък. FISH анализ (<math>\geq 200</math> клетки) може</p>				

да се използва за оценка на CCyR, ако не са налични  $\geq 20$  метафази. Пациентите без валидна оценка на костен мозък или FISH и с най-малко MMR се считат за CCyR.

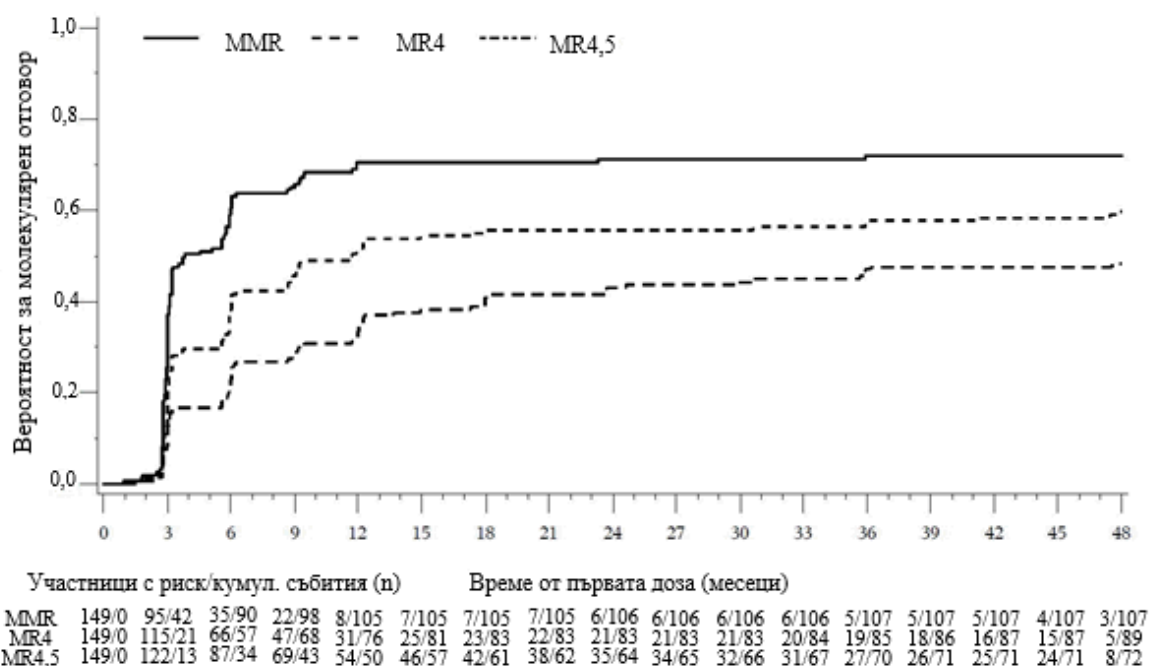
Критерии за кумулативен молекулярен отговор: MMR/MR<sup>4</sup> и MR<sup>4,5</sup> са дефинирани като съотношение  $\leq 0,1\%$ ,  $\leq 0,01\%$  и  $\leq 0,0032\%$  BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  и  $\geq 4,5$  логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 10 000, 10 000 и 32 000 ABL транскрипта според оценката от централната лаборатория.

<sup>a</sup> Включва пациенти (N) с валидна изходна оценка. Минимално време за проследяване (време от първата доза на последния пациент до момента на оценката) 36 месеца.

<sup>b</sup> Включва пациенти (N), които постигат или поддържат отговор

Кумулативната честота на MMR, MR<sup>4</sup> и MR<sup>4,5</sup>, коригирана за конкурентния риск от прекратяване на лечението без събитие, са представени на фигура 5.

**Фигура 5 – Кумулативна честота на молекулярен отговор (ХФ оценена популация)**



Постигнати молекулярни отговори по линия на лечение, както е показано в таблица 11.

**Таблица 11 – Постигнати молекулярни отговори**

	Ph+ ХФ ХМЛ, лекувани с 1 предходен ТКИ	Ph+ ХФ ХМЛ, лекувани с 2 предходни ТКИ	Ph+ ХФ ХМЛ, лекувани с 3 предходни ТКИ	Обща кохорта на Ph+ ХФ ХМЛ
<b>Пациенти без MMR на изходното ниво<sup>a</sup></b>	N=25	N=28	N=26	N=79
<b>MMR, % (95% CI)</b>	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
<b>Пациенти без MR<sup>4</sup> на изходното ниво<sup>a</sup></b>	N=37	N=38	N=37	N=112
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% CI)</b>	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)

<b>Пациенти без MR<sup>4,5</sup> на изходното ниво<sup>a</sup></b>	N=42	N=46	N=43	N=131
<b>MR<sup>4,5</sup>, % (95% CI)</b>	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
<b>Пациенти с MMR на изходното ниво<sup>a</sup></b>	N=21	N=27	N=22	N=70
<b>По-дълбок MR, % (95% CI)</b>	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)
<p>Дата на момента на оценка: 23 ноември 2020 г.  Съкращения: Ph<sup>+</sup> = положителна за филаделфийска хромозома; ХФ = хронична фаза; ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; MMR = голям молекулярен отговор; MR = молекулярен отговор; MR<sup>4</sup> = <math>\geq 4</math> логаритмично намаление на BCR-ABL транскрипти от стандартизирано изходно ниво; MR<sup>4,5</sup> = <math>\geq 4,5</math> логаритмично намаление на BCR-ABL транскрипти от стандартизирано изходно ниво.  <sup>a</sup> Включва пациенти (N) с валидна изходна оценка. За да се считат за такива с отговор, пациентите трябва да са постигнали подобрен отговор спрямо изходното ниво. Критерии за молекулярен отговор: MMR/MR<sup>4</sup> и MR<sup>4,5</sup> се дефинират като съотношение <math>\leq 0,1\%</math>, <math>\leq 0,01\%</math> и <math>\leq 0,0032\%</math> BCR-ABL/ABL съгласно международната скала (съответстващо на <math>\geq 3</math>, <math>\geq 4</math> и <math>\geq 4,5</math> логаритмично намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 10 000, 10 000 и 32 000 ABL транскрипта според оценката от централната лаборатория.</p>				

При пациентите с ХФ няма прогресия до ФА или БФ ХМЛ по време на лечение.

#### *Пациенти с ФА ХМЛ*

При пациентите с Ph<sup>+</sup> ФА ХМЛ медианата на продължителност на лечението е 22,1 месеца (диапазон: 1,6 до 50,1 месеца), кумулативният потвърден ОНР до 1 година (52 седмици) е 75,0% (95% CI: 19,4, 99,4), каквато е кумулативната честота на ССуR, всичките 3 пациенти поддържат своя ССуR по време на лечение.

#### *Отговори по BCR-ABL мутации на изходно ниво*

Десет пациенти в ХФ кохортата имат мутации на изходно ниво (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 всяка], Y253F и G250E [n=2 всяка]). Един пациент в ХФ кохортата има F359I мутация, идентифицирана на ден 8. Един пациент във ФА кохортата има 2 мутации (F311L и L387F) на изходно ниво. В ХФ кохортата сред пациентите с мутации молекулярни отговори са наблюдавани при 4/11 (36,4%) пациенти, 1 пациент с E255V мутация постига MMR и 3 пациенти със съответно F359I, Y253F и A365V постигат MR<sup>4,5</sup>. Пациентът с мутации във ФА кохортата не постига никакъв отговор.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Bosulif при една или повече подгрупи на педиатричната популация при ХМЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност, след приложение на единична доза босутиниб (500 mg) с храна при здрави доброволци, е 34%. Абсорбцията е относително бавна, с медиана на времето за достигане на пикова концентрация ( $t_{max}$ ) 6 часа. В дозовия диапазон от 200 до 600 mg босутиниб показва пропорционално на дозата повишаване на AUC и  $C_{max}$ . Храната повишава 1,8 пъти  $C_{max}$  и 1,7 пъти AUC на босутиниб в сравнение с приема на гладно. При пациентите с ХМЛ, в стационарно състояние  $C_{max}$  (средногеометрично, коефициент на вариация [CV]%) е 145 (14) ng/ml, а AUC<sub>ss</sub> (средногеометрично, CV%) е 2 700 (16) ng•h/ml след ежедневно приложение на босутиниб 400 mg с храна. След 500 mg босутиниб дневно с храна,  $C_{max}$  е 200 (6) ng/ml,

$AUC_{ss}$  е 3 640 (12) ng•h/ml.

Разтворимостта на босутиниб е рН-зависима и абсорбцията намалява при увеличаване на рН на стомаха (вж. точка 4.5).

#### Разпределение

След приложение на единична интравенозна доза от 120 mg босутиниб на здрави доброволци, босутиниб има среден (коefficient на вариация [CV] %) обем на разпределение 2 331 (32) l, което означава, че босутиниб се разпределя екстензивно в екстраваскуларните тъкани.

Босутиниб се свързва във висока степен с човешки плазмени протеини *in vitro* (94%) и *ex vivo* при здрави доброволци (96%), като свързването не е зависимо от концентрацията.

#### Биотрансформация

*In vitro* и *in vivo* проучвания показват, че босутиниб (основното съединение) търпи главно чернодробен метаболизъм при хора. След еднократно или многократно приложение на босутиниб (400 или 500 mg) при хора основните циркулиращи метаболити са оксидехлориран (M2) и *N*-дезметилиран (M5) босутиниб, и босутиниб *N*-оксид (M6) като второстепенен циркулиращ метаболит. Системната експозиция на *N*-дезметилиран метаболит е 25% от основното съединение, докато оксидехлорирания метаболит е 19% от основното съединение. Всичките 3 метаболита показват активност, която е  $\leq 5\%$  от тази на босутиниб при тест за пролиферация на Src трансформирани неадхезионни фибробласти. Във фецеса босутиниб и *N*-дезметилбосутиниб са основните, свързани с лекарството, компоненти. *In vitro* проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че главният цитохром P450 изоензим, участващ в метаболизма на босутиниб, е CYP3A4, а проучвания на лекарствените взаимодействия показват, че кетоконазол и рифампицин имат подчертан ефект върху фармакокинетиката на босутиниб (вж. точка 4.5). Не е наблюдаван метаболизъм на босутиниб чрез CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A5.

#### Елиминиране

При здрави доброволци, на които е приложена единична интравенозна доза от 120 mg босутиниб, средният (CV%) терминален елиминационен полуживот е 35,5 (24) часа, а средният (CV%) клирънс е 61,9 (26) l/h. При mass-balance проучване с перорален босутиниб, средно 94,6% от цялата доза се възстановява за 9 дни; фецесът (91,3% от дозата) е главният път на екскреция, като 3,29% от дозата се откриват в урината. Седемдесет и пет процента от дозата се възстановяват в рамките на 96 часа. Екскрецията на непроменен босутиниб в урината е ниска, приблизително 1% от приложената доза, както при здрави доброволци, така и при пациенти с авансирани малигнени солидни тумори.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Доза босутиниб 200 mg, приложен с храна, е оценявана в кохорта от 18 участници с чернодробно увреждане (Child-Pugh класове А, В и С) и 9 здрави доброволци. Плазмените  $C_{max}$  на босутиниб се повишават съответно 2,4 пъти, 2 пъти и 1,5 пъти при Child-Pugh класове А, В и С, а плазмените стойности на AUC на босутиниб се повишават съответно 2,3 пъти, 2 пъти и 1,9 пъти. При пациенти с чернодробно увреждане  $t_{1/2}$  на босутиниб се удължава в сравнение със здрави доброволци.

##### *Бъбречно увреждане*

При проучване за бъбречно увреждане, еднократна доза от 200 mg босутиниб е приложена с храна на 26 участници с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен и на 8 съответстващи им здрави доброволци. Бъбречното увреждане е на базата на  $CL_{Cr}$  (изчислен по формулата на Cockcroft-Gault) от  $<30$  ml/min (бъбречно увреждане в тежка степен),  $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$  ml/min (бъбречно увреждане в умерена степен), или  $50 < CL_{Cr} \leq 80$  ml/min (бъбречно увреждане в лека степен). При пациентите с бъбречно увреждане в умерена и тежка степен е имало повишаване на AUC над тази при здрави доброволци със съответно 35% и 60%.



Максималната експозиция  $C_{max}$  е нараснала съответно с 28% и 34% в групите с бъбречно увреждане в умерена и тежка степен. Експозицията на босутиниб не е била повишена при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен. Времето на полуелиминиране на босутиниб при пациентите с бъбречно увреждане е било сходно на това при здравите доброволци.

Корекциите на дозата при бъбречно увреждане са базирани на резултати от това проучване и на известната линейна фармакокинетика на босутиниб в дозовия диапазон от 200 до 600 mg.

#### *Възраст, пол и раса*

Не са проведени официални проучвания за оценка на ефектите на тези демографски фактори. Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с Ph + левкемия или малигнен солидни тумори и при здрави доброволци показват, че липсват клинично значими ефекти на възрастта, пола или телесното тегло. Популационните фармакокинетични анализи показват, че пациентите от азиатски произход имат 18% по-нисък клирънс, съответстващо на приблизително 25% повишение на експозицията на босутиниб (AUC).

#### *Педиатрична популация*

Bosulif не е проучван досега при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Босутиниб е оценен във фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и проучвания за фототоксичност.

#### Фармакологични проучвания за безопасност

Босутиниб няма ефект върху респираторните функции. В проучване върху централната нервна система (ЦНС) плъхове, третирани с босутиниб, показват намален размер на зеницата и нарушена походка. Не е установено ниво без наблюдаван ефект (NOEL) за размера на зеницата, но NOEL за нарушена походка възниква при експозиции приблизително 11 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза 400 mg и 8 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза 500 mg (въз основа на  $C_{max}$  на свободната фракция при съответните видове). Активността на босутиниб *in vitro* при hERG анализи показва потенциал за удължаване на сърдечната камерна реполяризация (QTc интервал). При проучване с перорално приложение при кучета, босутиниб не предизвиква промени в кръвното налягане, необичайни предсърдни или камерни аритмии или удължаване на PR, QRS или QTc интервалите на ЕКГ при експозиции до 3 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза 400 mg и 2 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза 500 mg (въз основа на  $C_{max}$  на свободната фракция при съответните видове). Наблюдава се забавено повишаване на сърдечната честота. При проучване с интравенозно приложение при кучета са наблюдавани преходни повишавания на сърдечната честота и понижавания на кръвното налягане и минимално удължаване на QTc интервала (<10 msec) при експозиции в диапазона от приблизително 6 пъти до 20 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза 400 mg и 4 пъти до 15 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза 500 mg (въз основа на  $C_{max}$  на свободната фракция при съответните видове). Връзката между наблюдаваните ефекти и третирането с лекарствения продукт е неубедителна.

#### Токсичност при многократно прилагане

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове с продължителност до 6 месеца и при кучета с продължителност до 9 месеца показват, че стомашно-чревната система е главния прицелен орган на токсичността на босутиниб. Клиничните признаци на токсичност включват фекални промени и са свързани с понижен прием на храна и загуба на телесно тегло, което понякога води до смърт или елективна евтаназия.

Хистопатологично са наблюдавани дилатация на лумена, хиперплазия на гоблетовите клетки, кръвоизлив, ерозия и оток на чревния тракт, и синусова еритроцитоза и кръвоизлив в

мезентериалните лимфни възли. Черният дроб също е идентифициран като прицелен орган при плъхове. Токсичността се характеризира с увеличаване на теглото на черния дроб в съответствие с хепатоцелуларната хипертрофия, която се появява при липса на повишени чернодробни ензими или микроскопски признаци на хепатоцелуларна цитотоксичност и е с неясно значение при хора. Сравняването на експозицията при различни животински видове показва, че експозицията, която не е предизвикала нежелани събития при 6- и 9-месечни проучвания за токсичност съответно при плъхове и кучета, е подобна на експозицията при хора в резултат на клинична доза 400 mg или 500 mg (въз основа на  $C_{max}$  на свободната фракция при съответните видове).

#### Генотоксичност

Проучвания за генотоксичност в бактериални *in vitro* системи и *in vitro* и *in vivo* системи при бозайници със и без метаболитно активиране не показват мутагенен потенциал при босутиниб.

#### Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Фертилитетът е леко понижен при мъжките плъхове в проучване по отношение на фертилитета при плъхове. При женски плъхове се наблюдава повишена резорбция на ембриони и намаляване на имплантирането и жизнеспособните ембриони. Дозата, при която не се наблюдават нежелани реакции върху репродукцията при мъжките (30 mg/kg/ден) и женските (3 mg/kg/day), води до експозиции съответно 0,6 пъти и 0,3 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза от 400 mg и 0,5 пъти и 0,2 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза от 500 mg (въз основа на AUC на свободната фракция при съответните видове). Ефект върху фертилитета при мъже не може да се изключи (вж. точка 4.6).

Феталната експозиция на изотопно белязан босутиниб по време на бременност е доказана в проучване за преминаване през плацентата при бременни Sprague-Dawley плъхове. В проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове се наблюдава намален брой малки, родени при  $\geq 30$  mg/kg/ден, както и повишена честота на загуба на цялото котило и намален растеж на поколението след раждане при 70 mg/kg/ден. Дозата, при която не се наблюдават нежелани ефекти върху развитието (10 mg/kg/ден), води до експозиции, еквивалентни на 1,3 пъти и 1,0 път тази при хора в резултат на клинични дози съответно 400 mg и 500 mg (въз основа на AUC на несвързаното вещество при съответните видове). В проучване за токсичност за развитието при зайци при прилагане на токсична за майката доза са наблюдавани фетални аномалии (слети примордиални стернални сегменти, а при 2 фетуса – различни висцерални находки), както и леко понижение на теглото на фетусите. Експозицията при най-високата изпитвана доза при зайци (10 mg/kg/ден), която не води до нежелани ефекти върху фетуса, е 0,9 пъти и 0,7 пъти експозицията при хора в резултат на клинична доза от съответно 400 mg или 500 mg (въз основа на AUC на свободната фракция при съответните видове).

След еднократно перорално (10 mg/kg) приложение на изотопно белязан [ $^{14}C$ ] босутиниб на лактиращи Sprague-Dawley плъхове, радиоактивността се екскретира веднага в кърмата в рамките на 0,5 часа след прилагането. Концентрацията на радиоактивност в млякото е до 8 пъти по-висока от тази в плазмата. Това позволява измерими концентрации на радиоактивност да се появят в плазмата на кърмените малки.

#### Канцерогенност

Босутиниб не е показал канцерогенност при 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове и 6-месечно проучване за канцерогенност при gasH2 мишки.

#### Фототоксичност

Босутиниб показва способност да абсорбира светлината в UV-B и UV-A спектъра и да се разпределя в кожата и увеята на пигментирани плъхове. Въпреки това босутиниб не показва потенциал за фототоксичност за кожата или очите при пигментирани плъхове, експонирани на босутиниб при наличието на UV облъчване, с експозиция до 3 пъти и 2 пъти експозицията при

хора в резултат на клинична доза от съответно 400 или 500 mg (въз основа на  $C_{max}$  на свободната фракция при съответните видове).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Полоксамер 188  
Повидон (E1201)  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие:

##### *Bosulif 100 mg филмирани таблетки*

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172)

##### *Bosulif 400 mg филмирани таблетки*

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

##### *Bosulif 500 mg филмирани таблетки*

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк (E553b)  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бял, непрозрачен трислоен PVC/полихлоротрифлуороетилен/PVC блистер, запечатан с фолио, през което таблетките се избутват, съдържащ 14 или 15 таблетки.

Bosulif 100 mg филмирани таблетки

Всяка картонена кутия съдържа 28, 30 или 112 таблетки.

Bosulif 400 mg филмирани таблетки

Всяка картонена кутия съдържа 28 или 30 таблетки.

Bosulif 500 mg филмирани таблетки

Всяка картонена кутия съдържа 28 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bosulif 100 mg филмирани таблетки

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg филмирани таблетки

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg филмирани таблетки

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27 март 2013 г.

Дата на последно подновяване: 31 март 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bosulif 100 mg филмирани таблетки  
босутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg босутиниб (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят

В съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA BEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/818/001 (28 филмирани таблетки)  
EU/1/13/818/002 (30 филмирани таблетки)  
EU/1/13/818/005 (112 филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Bosulif 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bosulif 100 mg филмирани таблетки  
босутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bosulif 400 mg филмирани таблетки  
босутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg босутиниб (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/818/006 (28 филмирани таблетки)  
EU/1/13/818/007 (30 филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Bosulif 400 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bosulif 400 mg филмирани таблетки  
босутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bosulif 500 mg филмирани таблетки  
босутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg босутиниб (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/818/003	28 филмирани таблетки
EU/1/13/818/004	30 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Bosulif 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bosulif 500 mg филмирани таблетки  
босутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Bosulif 100 mg филмирани таблетки**  
**Bosulif 400 mg филмирани таблетки**  
**Bosulif 500 mg филмирани таблетки**  
босутиниб (bosutinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bosulif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bosulif
3. Как да приемате Bosulif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bosulif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Bosulif и за какво се използва

Bosulif съдържа активната съставка босутиниб. Използва се за лечение на възрастни пациенти, които имат тип левкемия, известна като положителна за филаделфийска хромозома (Ph-положителна) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) и са новодиагностицирани или при които използваните преди това лекарства за лечение на ХМЛ не са подействали или не са подходящи. Ph-положителната ХМЛ е рак на кръвта, който кара организма да произвежда твърде много от определен тип бели кръвни клетки, наречени гранулоцити.

Ако имате въпроси по отношение на това как действа Bosulif или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bosulif

##### Не приемайте Bosulif

- ако сте алергични към босутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако Вашият черен дроб е увреден и не функционира нормално.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Bosulif:

- **ако имате или в миналото сте имали чернодробни проблеми.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате анамнеза за чернодробни проблеми, включително хепатит (чернодробна инфекция или възпаление) от всякакъв вид, или анамнеза за някой от следните признаци и симптоми на чернодробни проблеми: сърбеж, пожълтяване на очите и кожата, тъмна урина и болка или дискомфорт в горната дясна област на корема. Вашият лекар трябва да Ви назначи кръвни изследвания, за да провери Вашата чернодробна функция преди да започнете лечение с Bosulif и през първите 3 месеца на лечението с

Bosulif, както и при клинични показания.

- **ако имате диария и повръщане.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете някои от следните признаци и симптоми: повишена честота на изхождане (изпражнения) повече от нормалното на ден, чести епизоди на повръщане, повръщане на кръв, кръв в изпражненията или урината, или черни изпражнения (катраненочерни изпражнения). Трябва да попитате Вашия лекар дали прилагането на Вашето лечение за повръщане може да доведе до повишен риск от сърдечни аритмии. По-точно, трябва да попитате Вашия лекар, ако желаете да използвате лекарство, което съдържа домперидон, за лечение на гадене и/или повръщане. Лечението на гаденето и повръщането с такива лекарства, приложени едновременно с Bosulif, може да доведе до повишен риск от опасни сърдечни аритмии.
- **ако имате проблеми, свързани с кървене.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появят някои от следните признаци и симптоми, като необичайно кървене или поява на синини без да има травма.
- **ако имате инфекция.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появят някои от следните признаци и симптоми, като повишена температура, проблеми с уринирането като парене при уриниране, новопоявили се кашлица или възпалено гърло.
- **ако имате задръжка на течности.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете някои от следните признаци и симптоми на задръжка на течности по време на лечението с Bosulif, например подуване на глезените, стъпалата или краката, затруднено дишане, болка в гръдния кош или кашлица (това може да бъде признак на задръжка на течности в белите дробове или гръдния кош).
- **ако имате проблеми със сърцето.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечно нарушение, като нарушение на електрическата проводимост, наречено “удължаване на QT интервала”. Това винаги е важно, особено ако имате честа или продължителна диария, както е описано по-горе. Ако получите припадък (загубите съзнание) или имате неправилен сърдечен ритъм, докато приемате Bosulif, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на сериозно сърдечно заболяване.
- **ако Ви е известно, че имате проблеми с бъбреците.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако уринирате по-често и отделяте по-голямо количество урина с блед цвят или ако уринирате по-рядко и отделяте по-малко количество тъмна урина. Трябва да кажете също на Вашия лекар, ако отслабвате или Ви се подува стъпалата, глезените, краката, ръцете или лицето.
- **ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В.** Това е така, защото Bosulif може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
- **ако имате или сте имали проблеми с панкреаса.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появи коремна болка или дискомфорт.
- **ако имате някои от тези симптоми: тежки кожни обриви.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някои от следните признаци и симптоми на болезнен червен или пурпурен обрив, който се разпространява и образува мехури, както и/или ако други увреждания започнат да се появяват по лигавиците (напр. в устата и по устните).
- **ако забележите някои от тези симптоми: болка в хълбока, кръв в урината или намалено количество на урината.** Когато заболяването Ви е много тежко, организмът Ви може да не е в състояние да отдели всички отпадни продукти от умиращите ракови клетки. Това се нарича синдром на туморен разпад и може да предизвика бъбречна

недостатъчност и сърдечни проблеми в рамките на 48 часа от първата доза Bosulif. Вашият лекар ще е запознат с това и следва да осигури получаването на адекватно оводняване, както и да Ви даде други лекарства за предотвратяване на този синдром.

### **Защита от слънце/ултравиолетови лъчи**

Може да станете по-чувствителни към слънцето или към ултравиолетовите лъчи, докато приемате босутиниб. Важно е да покривате изложените на слънчева светлина участъци от кожата и да използвате слънцезащитен продукт с висок слънцезащитен фактор (SPF).

### **Деца и юноши**

Bosulif не се препоръчва при лица на възраст под 18 години. Това лекарство не е проучено при деца и юноши.

### **Други лекарства и Bosulif**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства, закупени без рецепта, витамини и растителни продукти. Някои лекарства може да засегнат нивата на Bosulif във Вашия организъм. Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които съдържат активните вещества, изброени по-долу:

### **Следните активни вещества могат да повишат риска от нежелани реакции с Bosulif:**

- кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол и флуконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- кларитромицин, телитромицин, еритромицин и ципрофлоксацин, използвани за лечение на бактериални инфекции;
- нефазодон, използван за лечение на депресия;
- мибефрадил, дилтиазем и верапамил, използвани за понижаване на кръвното налягане при хора с високо кръвно налягане;
- ритонавир, лопинавир/ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, атазанавир, ампренавир, фосампренавир и дарунавир, използвани за лечение на инфекция с ХИВ/СПИН;
- боцепревил и телапревил, използвани за лечение на хепатит С;
- апрепитант, използван за профилактика и контрол на гадене и повръщане;
- иматиниб, използван за лечение на тип левкемия;
- кризотиниб, използван за лечение на вид белодробен рак, наречен недребноклетъчен карцином на белия дроб.

### **Следните активни вещества могат да понижат ефективността на Bosulif:**

- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза;
- фенитоин и карбамазепин, използвани за лечение на епилепсия;
- босентан, използван за понижаване на високо кръвно налягане в белите дробове (хипертония в белодробната артерия);
- нафцилин, антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции;
- жълт кантарион (растителен продукт, отпускан без рецепта), използван за лечение на депресия;
- ефавиренц и етравирин, използвани за лечение на инфекция с вируса на човешкия имуноен дефицит (ХИВ)/СПИН;
- модафинил, използван за лечение на някои видове нарушения на съня.

Тези лекарства трябва да се избягват по време на лечението с Bosulif. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от тях. Вашият лекар може да промени дозата на тези лекарства, да промени дозата на Bosulif или да смени лекарството.

### **Следните активни вещества могат да засегнат сърдечния ритъм:**

- амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, използвани за лечение на сърдечни нарушения;
- хлороквин, халофантрин, използвани за лечение на малария;

- кларитромицин и моксифлоксацин, антибиотици за лечение на бактериални инфекции;
- халоперидол, използван за лечение на психотични заболявания, като шизофрения;
- домперидон, използван за лечение на гадене и повръщане или да стимулира образуването на кърма;
- метадон, използван за лечение на болка.

Тези лекарства трябва да бъдат прилагани с повишено внимание по време на лечението с Bosulif. Ако приемате някое от тях, кажете на Вашия лекар.

Лекарствата, изброени тук, може да не са единствените, които могат да взаимодействат с Bosulif.

### **Bosulif с храна и напитки**

Не приемайте Bosulif с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като може да се засили рискът от нежелани реакции.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Bosulif не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо, тъй като може да увреди плода. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете Bosulif, ако сте бременна или планирате бременност.

Жените, които приемат Bosulif, трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 месец след последната доза. Повръщането и диарията могат да понижат ефективността на пероралните контрацептиви.

Съществува риск лечението с Bosulif да доведе до безплодие и може да поискате да потърсите съвет относно съхранението на сперма преди началото на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Не кърмете по време на лечението с Bosulif, защото това може да навреди на Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако получите замаяване, замъгляване на зрението или се почувствате необичайно уморени, недейте да шофирате или да работите с машини, докато тези нежелани реакции отшумят.

### **Bosulif съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 mg, 400 mg или 500 mg таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Bosulif**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Bosulif ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на левкемията.

### **Дозировка и начин на прилагане**

Препоръчителната доза е 400 mg веднъж дневно при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ. Препоръчителната доза е 500 mg веднъж дневно при пациенти, при които използваните преди това лекарства за лечение на ХМЛ не са подействали или не са подходящи. В случай че имате умерени или тежки бъбречни проблеми, Вашият лекар ще намали дозата Ви със 100 mg веднъж дневно при умерени бъбречни проблеми и с още 100 mg веднъж дневно при тежки бъбречни проблеми. Вашият лекар може да адаптира дозата, като използва таблетките от 100 mg, в зависимост от Вашето състояние, ефекта на лечението или някои нежелани реакции, които

може да проявите. Приемайте таблетките веднъж дневно с храна. Гълтайте таблетките цели с вода.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Bosulif**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки Bosulif или по-висока от необходимата доза, веднага се посъветвайте с лекар. Ако е възможно, покажете на лекаря опаковката или тази листовка. Възможно е да се нуждаете от медицинска помощ.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Bosulif**

Ако са изминали по-малко от 12 часа от пропуснатата доза, приемете препоръчителната доза. Ако са изминали повече от 12 часа от пропуснатата доза, приемете следващата доза в обичайното време на следващия ден.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

#### **Ако сте спрели приема на Bosulif**

Не спирайте приема на Bosulif, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако не можете да приемате това лекарство, както Ви е предписал Вашият лекар, или смятате, че не се нуждаете повече от него, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, ако получите някоя от тези сериозни нежелани реакции (вижте също „Какво трябва да знаете, преди да приемете Bosulif“):

**Нарушения на кръвта.** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате някой от тези симптоми: кървене, повишена температура, лесно образуване на синини (може да имате нарушения на кръвта или лимфната система).

**Чернодробни нарушения.** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате някой от тези симптоми: сърбеж, пожълтяване на очите и кожата, тъмна урина и болка или дискомфорт в горната дясна област на корема, или треска.

**Нарушения на стомаха/червата.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите болка в стомаха, киселини в стомаха, диария, запек, гадене и повръщане.

**Проблеми със сърцето.** Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате проблеми със сърцето, като нарушение на електрическата проводимост, наречено “удължаване на QT интервала”, ако получите припадък (загуба на съзнание) или имате неправилен сърдечен ритъм докато приемате Bosulif.

**Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В,** когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб).

**Тежки кожни реакции.** Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми: болезнен червен или пурпурен обрив, който се разпространява и образува мехури, както и/или ако други увреждания започнат да се появяват по лигавиците (напр. в устата или по устните).

Нежеланите реакции на Bosulif може да включват:

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- намаляване на броя на тромбоцитите, червените кръвни клетки и/или неутрофилите (вид бели кръвни клетки);
- диария, повръщане, болка в стомаха, гадене;
- треска, оток на ръцете, краката или лицето, умора, слабост;
- инфекция на дихателните пътища;
- назофарингит;
- промени в кръвните изследвания, направени, за да се определи дали Bosulif засяга Вашия черен дроб и/или задстомашната жлеза, бъбреците;
- намален апетит;
- болка в ставите, болка в гърба;
- главоболие;
- кожен обрив, който може да бъде сърбящ и/или да е разпространен по цялото тяло;
- кашлица;
- задух;
- чувство за нестабилност (замайване);
- течност в белите дробове (плеврален излив);
- сърбеж.

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- нисък брой на белите кръвни клетки (левкопения);
- възпаление на стомаха (гастрит), кръвене от стомаха или червата;
- болка в гръдния кош, болка;
- токсично увреждане на черния дроб, нарушена чернодробна функция, включително чернодробно нарушение;
- инфекция на белия дроб (пневмония), грип, бронхит;
- нарушение на сърдечния ритъм, което предразполага към припадъци, замайване и сърцебиене;
- повишено кръвно налягане;
- високи нива на калий в кръвта, ниски нива на фосфор в кръвта, прекомерна загуба на телесни течности (дехидратация);
- болка в мускулите;
- промяна във вкуса (дисгеузия);
- остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане;
- течност около сърцето (перикарден излив);
- звънене в ушите (тинитус);
- уртикария (копривна треска), акне;
- реакция на фоточувствителност (чувствителност към ултравиолетовите лъчи на слънцето и други източници на светлина);
- алергична реакция;
- необичайно високо кръвно налягане в белодробните артерии (белодробна хипертония);
- остро възпаление на панкреаса (остър панкреатит);
- дихателна недостатъчност.

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):**

- треска, свързана с понижен брой на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения);
- увреждане на черния дроб;
- животозастрашаваща алергична реакция (анафилактичен шок);
- необичайно натрупване на течност в белите дробове (остър белодробен оток);
- кожен обрив;
- възпаление на подобната на торбичка обвивка на сърцето (перикардит);
- подчертано понижаване на броя на гранулоцитите (вид бели кръвни клетки);
- тежко кожно нарушение (еритема мултиформе);
- гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи, гърч, помътняване на урината и умора, свързани с абнормни резултати от лабораторни изследвания (високи нива на калий, пикочна киселина и фосфор и ниски нива на калций в кръвта), които могат



да доведат до промени в бъбречната функция и остра бъбречна недостатъчност – (синдром на туморен разпад (СТР)).

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):**

- тежко кожно нарушение (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза), дължащо се на алергична реакция, ексфолиативен (люещ се, белещ се) обрив.
- Интерстициална белодробна болест (група заболявания, причиняващи образуването на ръбцова тъкан в белите дробове): признаците включват кашлица, затруднено дишане, болка при дишане.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Bosulif**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е нарушена или показва признаци на фалшифициране.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Bosulif**

- Активно вещество: босутиниб. Bosulif филмирани таблетки се предлагат с различни количества на активното вещество.  
Bosulif 100 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg босутиниб (като монохидрат).  
Bosulif 400 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg босутиниб (като монохидрат).  
Bosulif 500 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg босутиниб (като монохидрат).
- Други съставки: микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), полоксамер 188, повидон (E1201) и магнезиев стеарат (E470b). Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк (E553b) и жълт железен оксид (E172, за Bosulif от 100 mg и 400 mg) или червен железен оксид (E172, за Bosulif от 400 mg и 500 mg).

**Как изглежда Bosulif и какво съдържа опаковката**

Bosulif 100 mg филмирани таблетки са жълти, овални, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “100” от другата страна.  
Bosulif 100 mg е наличен в блистери, съдържащи 14 или 15 филмирани таблетки, в опаковки по 28 или 30 филмирани таблетки, или 112 филмирани таблетки.

Bosulif 400 mg филмирани таблетки са оранжеви, овални, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “400” от другата страна.

Bosulif 400 mg е наличен в блистери, съдържащи 14 или 15 филмирани таблетки, в опаковки по 28 или 30 филмирани таблетки.

Bosulif 500 mg филмирани таблетки са червени, овални, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” от едната страна и “500” от другата страна.

Bosulif 500 mg е наличен в блистери, съдържащи 14 или 15 филмирани таблетки, в опаковки по 28 или 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.