

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Crvena, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Bosulif je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ KML) u kroničnoj fazi, ubrzanoj fazi i blastičnoj fazi koji su prethodno liječeni s jednim ili više inhibitora tirozin kinaze [engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI] te u kojih se imatinib, nilotinib i dasatinib ne smatraju prikladnim opcijama liječenja.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik iskusan u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s KML-om.

#### Doziranje

Preporučena doza je 500 mg bosutiniba jedanput dnevno. U kliničkim ispitivanjima liječenje bosutinibom trajalo je do progresije bolesti ili dok ga bolesnik više nije tolerirao.

#### Prilagođavanje doze

U kliničkom ispitivanju faze 2 u odraslih bolesnika s prethodno liječenom Ph+ leukemijom, postupno povećanje doze na 600 mg jedanput dnevno s hranom bilo je dopušteno u bolesnika koji nisu imali teške ili uporne umjerene nuspojave ni pod jednom od sljedećih okolnosti. Ukupno 85 bolesnika

(15,2%) koji su započeli liječenje s  $\leq 500$  mg (n=558) primili su postupna povećanja doze do 600 mg bosutiniba.

Okolnosti za postupno povećanje doze

- Neuspjeh u postizanju potpunog hematološkog odgovora (engl. *complete hematologic response*, CHR) do 8. tjedna.
- Neuspjeh u postizanju potpunog citogenetskog odgovora (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) do 12. tjedna.

Doze veće od 600 mg/dan još nisu ispitivane i stoga se ne smiju davati.

#### Prilagođavanja doze zbog nuspojava

##### Prilagođavanja doze zbog nehematoloških nuspojava

Ako se razvije klinički značajna umjerena ili teška nehematološka toksičnost, liječenje bosutinibom mora se prekinuti, a može se nastaviti s 400 mg jedanput dnevno nakon nestanka toksičnosti. Ako je klinički primjereno, nužno je razmotriti ponovno postupno povećanje doze do 500 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Porast jetrenih transaminaza: ako se javi porast jetrenih transaminaza  $> 5 \times$  institucionalne gornje granice normale (GGN), liječenje bosutinibom mora se prekinuti do oporavka na  $\leq 2,5 \times$  GGN, a može se nastaviti nakon toga s 400 mg jedanput dnevno. Ako oporavak traje duže od 4 tjedna, mora se razmisliti o prekidu liječenja bosutinibom. Ako se javi porast transaminaza  $\geq 3 \times$  GGN istodobno s porastom bilirubina  $> 2 \times$  GGN i alkalne fosfataze  $< 2 \times$  GGN, mora se prekinuti liječenje bosutinibom (vidjeti dio 4.4).

Proljev: kod proljeva stupnja 3- 4 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Events*, NCI CTCAE), liječenje bosutinibom mora se prekinuti i može se nastaviti s 400 mg jedanput dnevno kad dođe do oporavka do stupnja  $\leq 1$  (vidjeti dio 4.4).

##### Prilagođavanja doze zbog hematoloških nuspojava

Preporučuje se smanjivanje doza kod teških ili upornih neutropenija i trombocitopenija kao što je opisano u Tablici 1:

**Tablica 1 – Prilagođavanja doze zbog neutropenije i trombocitopenije**

ABN <sup>a</sup> $< 1,0 \times 10^9/l$  i/ili  trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Obustaviti bosutinib sve do ABN-a $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ .  Nastaviti liječenje bosutinibom istom dozom ako dođe do oporavka unutar 2 tjedna. Ako vrijednosti krvne slike ostaju niske $> 2$ tjedna, smanjiti dozu za 100 mg i nastaviti liječenje.  Ako se citopenija ponovno pojavi, smanjiti dozu za 100 mg kad dođe do oporavka i nastaviti liječenje.  Doze manje od 300 mg/dan nisu još procijenjene.
--	--

<sup>a</sup> ABN = apsolutni broj neutrofila

##### Posebne populacije bolesnika

###### Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina)

Nisu potrebne specifične preporuke za doze u starijih bolesnika. Budući da postoje samo ograničene informacije u starijih osoba, nužan je oprez u tih bolesnika.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnici sa serumskim kreatininom  $>1,5 \times$  GGN bili su isključeni iz ispitivanja KML-a. Tijekom ispitivanja zapaženo je povećanje izloženosti (AUC, engl. *area under the curve*) u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] 30 do 50 ml/min, izračunato Cockroft-Gaultovom formulom), preporučena doza je 400 mg bosutiniba dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL  $<30$  ml/min, izračunato Cockroft-Gaultovom formulom), preporučena doza je 300 mg bosutiniba dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Postupno povećanje doze na 500 mg jedanput dnevno u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili na 400 mg jedanput dnevno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega može se razmotriti u bolesnika koji nisu imali teške ili uporne umjerene nuspojave ni pod jednom od sljedećih okolnosti.

Okolnosti za postupno povećanje doze

- Neuspjeh u postizanju potpunog hematološkog odgovora (CHR) do 8. tjedna.
- Neuspjeh u postizanju potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) do 12. tjedna.

### *Srčani poremećaji*

Iz kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici s nekontroliranom ili značajnom srčanom bolešću (npr. nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca ili nestabilna angina). Nužan je oprez u bolesnika sa značajnim srčanim poremećajima (vidjeti dio 4.4).

### *Nedavni ili trenutačni klinički značajni poremećaj probavnog sustava*

Iz kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem (npr. teško povraćanje i/ili proljev). Nužan je oprez u bolesnika s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem (vidjeti dio 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost bosutiniba u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Bosulif se mora uzimati peroralno jedanput dnevno s hranom (vidjeti dio 5.2). Ako se propusti doza, bolesnik ne smije primiti dodatnu dozu. Bolesnik mora uzeti uobičajenu propisanu dozu sljedećeg dana.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Poremećaji funkcije jetre

Liječenje bosutinibom povezano je s porastom serumskih transaminaza (ALT, AST).

Porast transaminaza većinom se javljao na početku liječenja (od bolesnika koji su imali porast transaminaza bilo kojeg stupnja,  $> 80\%$  imalo je prvi događaj unutar prvih 3 mjeseca). Bolesnici koji primaju bosutinib moraju napraviti testove jetrene funkcije prije početka liječenja, zatim svaki mjesec tijekom prva 3 mjeseca liječenja i kad god je to klinički indicirano.

Bolesnici s porastom transaminaza moraju biti zbrinuti privremenim prekidom liječenja bosutinibom (nužno je razmotriti smanjivanje doze nakon oporavka do 1. stupnja ili do početne vrijednosti) i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom. Porast transaminaza, naročito kada je istodobno prisutno i povećanje bilirubina, može biti rani znak oštećenja jetre izazvanog lijekovima i te se bolesnike mora odgovarajuće zbrinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Proljev i povraćanje

Liječenje bosutinibom povezano je s proljevom i povraćanjem, stoga bolesnici s nedavnim ili trenutačnim klinički značajnim gastrointestinalnim poremećajem moraju koristiti ovaj lijek uz oprez i to samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika jer su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Bolesnike s proljevom i povraćanjem se mora zbrinuti liječenjem koje se temelji na standardnoj skrbi, uključujući antidijaroik ili antiemetik i/ili nadoknadu tekućina. Nadalje, ti se događaji mogu također zbrinuti privremenim prekidom bosutiniba, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Antiemetik domperidon ima potencijal produljiti QT interval (QTc) i izazvati aritmije "torsade de pointes", stoga je nužno izbjeći istodobnu primjenu domperidona. Smije se koristiti samo ako drugi lijekovi nisu bili djelotvorni. U tim je situacijama obavezna individualna procjena omjera koristi i rizika, a bolesnike se mora pratiti kako bi se uočila pojava produljenog QTc intervala.

#### Mijelosupresija

Liječenje bosutinibom povezano je s mijelosupresijom koja se definira kao anemija, neutropenija i trombocitopenija. Tjedno se mora kontrolirati kompletnu krvnu sliku tijekom prvog mjeseca, zatim jedanput mjesečno nakon toga ili kad god je to klinički indicirano. Mijelosupresija se mora/smije zbrinjavati privremenim prekidom bosutiniba, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Zadržavanje tekućine

Liječenje bosutinibom može biti povezano sa zadržavanjem tekućine, uključujući perikardijalni izljev, pleuralni izljev i plućni edem. Bolesnici moraju biti praćeni i zbrinuti liječenjem koje se temelji na standardnoj skrbi. Nadalje, ti se događaji mogu također zbrinjavati privremenim prekidom liječenja bosutinibom, smanjivanjem doze i/ili trajnim prekidom liječenja bosutinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Serumska lipaza

Zapažen je porast serumske lipaze. Preporučuje se oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. Ako su porasti serumske lipaze popraćeni abdominalnim simptomima, mora se prekinuti primjena bosutiniba i razmotriti prikladne dijagnostičke mjere kako bi se isključio pankreatitis (vidjeti dio 4.2).

#### Infekcije

Bosutinib može uzrokovati povećanu sklonost bolesnika bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama.

#### Proaritmički potencijal

Zapaženo je produljenje QTc-a bez popratne aritmije, a očitano je automatskim uređajem. Bosutinib se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju produljenje QTc-a ili imaju za to predispoziciju, koji imaju nekontroliranu ili značajnu srčanu bolest uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu ili klinički značajnu bradikardiju ili koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc (npr. antiaritmici i drugi lijekovi koji mogu produljiti QTc [vidjeti dio 4.5]). Prisutnost hipokalijemije i hipomagnezijemije može dodatno pojačati taj učinak.

Preporučuje se praćenje učinka na QTc i preporučeno je snimanje ishodišnog elektrokardiograma (EKG-a) prije početka terapije bosutinibom te kad god je to klinički indicirano. Hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju se mora korigirati prije primjene bosutiniba te se povremeno mora pratiti tijekom terapije.

### Oštećenje funkcije bubrega

Liječenje bosutinibom može rezultirati klinički značajnim smanjenjem funkcije bubrega u bolesnika s KML-om. U bolesnika liječenih bosutinibom u kliničkim ispitivanjima zabilježeno je smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) tijekom vremena. U globalnom kliničkom ispitivanju faze 1/2 s jednom skupinom bolesnika, bolesnici s prethodno liječenim i uznapredovalim Ph+ leukemijama imali su medijan smanjenja u odnosu na početne vrijednosti eGFR-a od 5,29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 3 mjeseca, od 7,11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 6 mjeseci i od 10,92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 36 mjeseci. Bolesnici s KML-om koji prethodno nisu bili liječeni imali su medijan smanjenja u odnosu na početne vrijednosti eGFR-a od 5,06 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 3 mjeseca, od 7,65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 6 mjeseci i od 15,62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon 48 mjeseci. Važno je procijeniti funkciju bubrega prije početka liječenja i pažljivo je pratiti tijekom terapije bosutinibom, uz poseban oprez kod bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega ili kod bolesnika koji imaju faktore rizika za disfunkciju bubrega, uključujući istodobnu primjenu lijekova s potencijalom nefrotoksičnosti poput diuretika, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora), antagonista angiotenzinskih receptora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).

U ispitivanju oštećenja funkcije bubrega, izloženost bosutinibu bila je povećana kod ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se smanjivanje doza u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici sa serumskim kreatininom  $>1,5 \times$  GGN bili su isključeni iz ispitivanja KML-a. Temeljem farmakokinetičke analize populacije, tijekom ispitivanja zapaženo je povećanje izloženosti lijeku (AUC) na početku liječenja bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Klinički podaci su vrlo ograničeni (n = 3) u bolesnika s KML-om i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji primaju povećanu dozu od 600 mg bosutiniba.

### Teške kožne reakcije

Bosutinib može izazvati teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Bosutinib treba trajno prekinuti u bolesnika koji su iskusili tešku kožnu reakciju tijekom liječenja.

### Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora, prije početka terapije bosutinibom preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje visokih razina uratne kiseline (vidjeti dio 4.8).

### Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B (HBV) pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja bosutinibom. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na HBV (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje HBV infekcije. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje bosutinibom potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

### Inhibitori CYP3A

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A jer će doći do porasta koncentracije bosutiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Ako je moguće, preporučuje se odabir zamjenskog istodobnog lijeka bez ili s minimalnim potencijalom inhibiranja CYP3A.

Ako se tijekom liječenja bosutinibom mora primijeniti snažni ili umjereni inhibitor CYP3A, mora se razmotriti prekid terapije bosutinibom ili smanjenje doze bosutiniba.

#### Induktori CYP3A

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A jer će doći do smanjenja koncentracije bosutiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5).

#### Učinak hrane

Moraju se izbjegavati proizvodi od grejpa, uključujući sok od grejpa i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A (vidjeti dio 4.5).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinci drugih lijekova na bosutinib

##### *Inhibitori CYP3A*

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A (uključujući, između ostalog itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir, proizvode od grejpa uključujući sok od grejpa) ili umjerenim inhibitorima CYP3A (uključujući, između ostalog flukonazol, ciprofloksacin, eritromicin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib) jer će doći do porasta koncentracije bosutiniba u plazmi.

Nužan je oprez ako se istodobno s bosutinibom koriste blagi inhibitori CYP3A.

Ako je moguće, preporučuje se odabir zamjenskog istodobnog lijeka bez ili s minimalnim potencijalom inhibiranja enzima CYP3A.

Ako se tijekom liječenja bosutinibom mora primijeniti snažni ili umjereni inhibitor CYP3A, mora se razmotriti prekid terapije bosutinibom ili smanjenje doze bosutiniba.

U ispitivanju provedenom na 24 zdrava ispitanika koji su natašte uzimali 5 dnevnih doza od 400 mg ketokonazola (snažan inhibitor CYP3A) istodobno s jednom dozom od 100 mg bosutiniba, ketokonazol je povisio  $C_{max}$  bosutiniba za 5,2 puta i AUC bosutiniba u plazmi za 8,6 puta, u usporedbi s primjenom samog bosutiniba.

U ispitivanju s 20 zdravih ispitanika, u kojih je jedna doza od 125 mg aprepitanta (umjerenog inhibitora CYP3A) primijenjena istodobno s jednom dozom od 500 mg bosutiniba u stanju sitosti, aprepitant je povećao  $C_{max}$  bosutiniba za 1,5-puta i AUC bosutiniba u plazmi za 2,0-puta u usporedbi s primjenom samog bosutiniba.

##### *Induktori CYP3A*

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu bosutiniba sa snažnim induktorima CYP3A (uključujući, između ostalog karbamazepin, fenitoin, rifampicin, gospinu travu) ili umjerenim induktorima CYP3A (uključujući, između ostalog bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) jer će doći do smanjenja koncentracije bosutiniba u plazmi.

Na temelju velikog smanjenja izloženosti bosutinibu koje se javilo kod istodobne primjene bosutiniba i rifampicina, nije izgledno da će povećavanje doze bosutiniba, pri istodobnoj primjeni sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A, u dovoljnoj mjeri nadoknaditi gubitak izloženosti lijeku.

Potreban je oprez ako se s bosutinibom istodobno primjenjuju blagi induktori CYP3A.

Nakon istodobne primjene jedne doze bosutiniba i 6 dnevnih doza od 600 mg rifampicina u 24 zdrava ispitanika u stanju sitosti, izloženost bosutinibu ( $C_{max}$  i AUC u plazmi) smanjila se na 14% odnosno 6% vrijednosti u odnosu na primjenu 500 mg samog bosutiniba.

#### *Inhibitori protonske pumpe (IPP)*

Nužan je oprez kada se bosutinib primjenjuje istodobno s IPP. Kao zamjenu IPP-ma mora se uzeti u obzir antacide kratkog djelovanja, a vremena primjene bosutiniba i antacida moraju biti odvojena (tj. bosutinib se uzima ujutro, a antacidi navečer) kadgod je to moguće. Bosutinib pokazuje *in vitro* topljivost u vodi u ovisnosti o pH. U ispitivanju na 24 zdrava ispitanika kod istodobne primjene natašte jedne oralne doze bosutiniba (400 mg) s višekratnim oralnim dozama lansoprazola (60 mg),  $C_{max}$  i AUC bosutiniba smanjili su se na 54% odnosno 74% vrijednosti, u odnosu na primjenu bosutiniba (400 mg) samog.

#### Učinci bosutiniba na druge lijekove

U ispitivanju provedenom na 27 zdravih ispitanika u kojem je jedna doza od 500 mg bosutiniba primijenjena istodobno s jednom dozom od 150 mg dabigatraneteksilatmesilata (supstrata p-glikoproteina [P-gp]) u stanju sitosti, bosutinib nije povećao  $C_{max}$  niti AUC dabigatrana u plazmi, u usporedbi s primjenom samog dabigatraneteksilatmesilata. Rezultati ispitivanja upućuju na to da bosutinib ne pokazuje klinički značajne učinke inhibicije P-gp-a.

Jedno *in vitro* ispitivanje pokazuje da pri terapijskim dozama nije izgledna pojava interakcija između lijekova kao posljedica indukcije bosutiniba na metabolizam lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

*In vitro* ispitivanja pokazuju da pri terapijskim dozama nije izgledna pojava kliničkih interakcija između lijekova kao posljedica inhibicije bosutiniba na metabolizam lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP3A4/5.

#### Antiaritmici i ostale tvari koje mogu produljiti QT interval

Bosutinib se mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produljeni QT interval, uključujući bolesnike koji uzimaju antiaritmike kao što su amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol ili druge lijekove koji mogu dovesti do produljenja QT intervala kao što su klorokin, halofantrin, klaritromicin, domperidon, haloperidol, metadon i moksifloksacin (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi je potrebno savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju i izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja bosutinibom. Nadalje, bolesnicu je nužno upozoriti da povraćanje ili proljev mogu smanjiti učinkovitost oralne kontracepcije sprječavajući potpunu apsorpciju.

#### Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni bosutiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti bosutinib tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica koristi bosutinib tijekom trudnoće, ili zatrudni za vrijeme uzimanja bosutiniba, mora biti obaviještena o potencijalnom riziku za plod.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se bosutinib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanje s radioaktivno [<sup>14</sup>C] obilježenim bosutinibom na štakorima pokazalo je izlučivanje radioaktivnosti izvedene iz bosutiniba u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti mogući rizik za dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja bosutinibom.

## Plodnost

Na temelju nekliničkih rezultata, bosutinib ima potencijal oštećenja reproduktivne funkcije i plodnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bosutinib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se u bolesnika koji uzima bosutinib pojave omaglica, umor, oštećenje vida ili druge nuspojave s potencijalnim utjecajem na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, bolesnik se mora suzdržati od tih aktivnosti dokle god traju nuspojave.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 870 bolesnika s Ph+ leukemijom primilo je najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. To su bili ili novodijagnosticirani bolesnici, ili u kroničnoj fazi Ph+ KML, ili oni koji su imali rezistenciju ili intoleranciju na prethodnu terapiju KML-a u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi, ili oni s Ph+ akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL). Od tih bolesnika, 248 bilo je iz ispitivanja faze 3 u prethodno neliječenih bolesnika s KML-om, 570 i 52 bilo je iz 2 ispitivanja faze 1/2 s prethodno liječenim Ph+ leukemijama. Medijan trajanja terapije bio je 16,6 mjeseci (raspon: 0,03 do 30,4 mjeseci), odnosno 11 mjeseci (raspon: 0,03 do 55,1 mjeseci) i 5,5 mjeseci (raspon: 0,3 do 30,4 mjeseci).

Najmanje 1 nuspojava bilo kojeg stupnja toksičnosti bila je prijavljena u 848 (97,5%) bolesnika. Najčešće prijavljivane nuspojave u  $\geq 20\%$  bolesnika bile su proljev (78,5%), mučnina (42,1%), trombocitopenija (38,5%), povraćanje (37,1%), bol u abdomenu (33,4%), osip (32,4%), anemija (27,4%), pireksija (23,4%) i porast alanin-aminotransferaze (ALT) (22,3%). Najmanje jedna nuspojava 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljena je u 531 (61,0%) bolesnika. Nuspojave 3. stupnja ili 4. stupnja prijavljene u  $\geq 5\%$  bolesnika bile su trombocitopenija (25,4%), anemija (12,3%), neutropenija (11,5%), porast ALT (10,2%), proljev (9,1%), osip (6,1%), porast lipaze (5,2%) i porast aspartat-aminotransferaze (AST) (5,0%).

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja bosutiniba (Tablica 2). One predstavljaju procjenu podataka o nuspojavama u 870 bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi ili s Ph+ ALL s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje i koji su primili najmanje jednu dozu bosutiniba kao jedinog lijeka. Te su nuspojave navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava unutar skupina učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 - Nuspojave bosutiniba

<i>Klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>	<i>Svih stupnjeva n (%)</i>	<i>3. stupnja n (%)</i>	<i>4. stupnja n (%)</i>
<b>Infekcije i infestacije</b>	Vrlo često	Infekcija dišnih puteva <sup>a</sup>	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Često	Pneumonija <sup>b</sup>	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Influenca	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronhitis	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nazofaringitis	81 (9,3)	0	0
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	Manje često	Sindrom lize tumora*	4 (0,5)	2 (0,2)	0
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Vrlo često	Trombocitopenija	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenija	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anemija	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leukopenija	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Često	Febrilna neutropenija	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Manje često	Granulocitopenija	2 (0,2)	0	2 (0,2)
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Često	Preosjetljivost	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	Manje često	Anafilaktički šok	2 (0,2)	0	2 (0,2)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Vrlo često	Smanjen apetit	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Često	Dehidracija	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hiperkalijemija	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hipofosfatemija	54 (6,2)	18 (2,1)	0
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Vrlo često	Glavobolja	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Često	Omaglica	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Disgeuzija	18 (2,1)	0	0
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Manje često	Tinitus	8 (0,9)	0	0
<b>Srčani poremećaji</b>	Često	Perikardijalni izljev	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu <sup>c</sup>	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Manje često	Perikarditis	1 (0,1)	1 (0,1)	0
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Često	Hipertenzija <sup>d</sup>	48 (5,5)	14 (1,6)	0
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	Vrlo često	Kašalj	125 (14,4)	0	0
	Često	Dispneja	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Pleuralni izljev	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Manje često	Zatajenje disanja	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Akutni plućni edem	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Plućna hipertenzija	4 (0,5)	1 (0,1)	0

<i>Klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>	<i>Svih stupnjeva n (%)</i>	<i>3. stupnja n (%)</i>	<i>4. stupnja n (%)</i>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Vrlo često	Proljev	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Povraćanje	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Mučnina	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Bol u abdomenu <sup>e</sup>	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Često	Gastritis	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Manje često	Akutni pankreatitis	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
Gastrointestinalno krvarenje <sup>f</sup>		6 (0,7)	5 (0,6)	0	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Vrlo često	Porast alanin-aminotransferaze	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Porast aspartat-aminotransferaze	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Često	Hepatotoksičnost <sup>g</sup>	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Poremećaj jetrene funkcije	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Porast bilirubina u krvi	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Porast gama-glutamiltransferaze	29 (3,3)	7 (0,8)	0
Manje često	Oštećenje jetre	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Vrlo često	Osip <sup>h</sup>	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Često	Urtikarija	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Akne	25 (2,9)	0	0
		Svrbež	71 (8,2)	3 (0,3)	0
	Manje često	Multiformni eritem	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Eksfolijativni osip	6 (0,7)	1 (0,1)	0
		Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom	5 (0,6)	1 (0,1)	0
	Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza*	---	---	---
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Vrlo često	Artralgiya	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Često	Mialgiya	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Bol u leđima	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Često	Zatajenje bubrega	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Manje često	Akutno zatajenje bubrega	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Oštećenje funkcije bubrega	8 (0,9)	1 (0,1)	0
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Vrlo često	Pireksija	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Edem <sup>i</sup>	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Umor <sup>j</sup>	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Često	Bol u prsištu <sup>k</sup>	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Bolovi	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenija	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Svih stupnjeva n (%)</b>	<b>3. stupnja n (%)</b>	<b>4. stupnja n (%)</b>
<b>Pretrage</b>	Često	Porast lipaze	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Porast kreatinina u krvi	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Porast amilaze u krvi	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Porast kreatin-fosfokinaze u krvi	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Sljedeći su izrazi kombinirani:

- <sup>a</sup> Infekcija dišnih puteva, infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija donjih dišnih puteva, virusna infekcija gornjih dišnih puteva, virusna infekcija dišnih puteva.
- <sup>b</sup> Pneumonija, bronhopneumonija, primarna atipična pneumonija, lobarna pneumonija.
- <sup>c</sup> Produljeni QTc interval u elektrokardiogramu, sindrom dugog QTc intervala.
- <sup>d</sup> Krvožilni hipertenzivni poremećaji, povećani krvni tlak
- <sup>e</sup> Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u donjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, osjetljivost abdomena, bol u gastrointestinalnom sustavu.
- <sup>f</sup> Gastrointestinalno krvarenje, krvarenje iz želuca, krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava.
- <sup>g</sup> Hepatotoksičnost, toksični hepatitis, citolitički hepatitis.
- <sup>h</sup> Osip, makulopapulozni osip, makularni osip, pruritični osip, generalizirani osip, papularni osip.
- <sup>i</sup> Edem, edem lica, lokalizirani edem, periferni edem.
- <sup>j</sup> Umor, malaksalost.
- <sup>k</sup> Bol u prsištu, nelagoda u prsištu.
- <sup>\*</sup> Nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet

#### Opis odabranih nuspojava

Opisi koji se nalaze u nastavku temelje se na populaciji uključenoj u ispitivanju sigurnosti lijeka koja se sastojala od 870 bolesnika koji su dobili najmanje jednu dozu bosutiniba u ispitivanju faze 3 s novodijagnosticiranim Ph+ CP KML-om (engl. *chronic phase*, CP), ili u kliničkim ispitivanjima faze 1/2 s jednom skupinom bolesnika u koja su bili uključeni bolesnici s rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju Ph+ KML-a u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi, ili Ph+ ALL-a.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Od 224 (26%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama anemije, 5 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog anemije. Od tih bolesnika, maksimalna toksičnost 1. ili 2. stupnja pojavila se u 125 (56%) bolesnika, 3. stupnja u 76 bolesnika (34%) i 4. stupnja u 23 (10%) bolesnika. Među tim bolesnicima, medijan vremena do prvog događaja bio je 28 dana (raspon: 1 do 658 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 12 dana (raspon: 1 do 502 dana).

Od 135 (16%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama neutropenije, 13 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog neutropenije. Događaji maksimalne toksičnosti 1. ili 2. stupnja pojavile su se u 37 (27%) bolesnika. Neutropenija maksimalne toksičnosti 3. stupnja pojavila se u 66 (49%) bolesnika, a 4. stupnja u 32 (24%) bolesnika. Medijan vremena do prvog događaja bio je 56 dana (raspon: 2 do 840 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 14 dana (raspon: 1 do 454 dana).

Od 326 (38%) bolesnika s prijavljenim nuspojavama trombocitopenije, 29 (9%) bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog trombocitopenije. Događaji maksimalnog 1. ili 2. stupnja pojavili su se u 115 (35%) bolesnika. Trombocitopenija maksimalne toksičnosti 3. stupnja pojavila se u 124 (38%) bolesnika, a 4. stupnja u 87 (27%) bolesnika. Među bolesnicima s nuspojavama u obliku trombocitopenije, medijan vremena do prvog događaja bio je 28 dana (raspon: 1 do 968 dana), a medijan trajanja po događaju bio je 14 dana (raspon: 1 do 666 dana).

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Među bolesnicima s prijavljenim nuspojavama porasta ALT-a ili AST-a (svih stupnjeva), medijan vremena do početka koji je opažen u ispitivanju bio je 28 dana, s rasponom do početka od 6 do 841 dana za ALT i od 1 do 680 dana za AST. Medijan trajanja događaja bio je 15 dana (raspon: 1 do 336 dana) i 14 dana (raspon: 1 do 595 dana) za ALT, odnosno za AST.

U cijelom razvojnom programu, istodobni porast transaminaza  $\geq 3 \times$  GGN i bilirubina  $> 2 \times$  GGN s alkalnom fosfatazom  $< 2 \times$  GGN javio se bez očitih uzroka u 1/1209 ( $< 0,1\%$ ) ispitanika liječenih bosutinibom. Ti su nalazi dobiveni u ispitivanju bosutiniba u kombinaciji s letrozolom u bolesnice s metastatskim rakom dojke.

#### *Ponovna aktivacija hepatitisa B*

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Od 681 (78%) bolesnika koji su imali proljev, 665 bolesnika imalo je događaje proljeva povezane uz lijek, a 8 bolesnika prekinulo je liječenje bosutinibom zbog tog događaja. Istodobno su davani lijekovi za liječenje proljeva u 461 (68%) bolesnika. Maksimalna toksičnost proljeva bila je 1. ili 2. stupnja u 89% bolesnika, 3. stupnja u 11% bolesnika, a 1 bolesnik ( $< 1\%$ ) imao je događaj 4. stupnja. Među bolesnicima s proljevom medijan vremena do prvog događaja bio je 2 dana (raspon: 1 do 594 dana), a medijan trajanja proljeva bilo kojeg stupnja bio je 2 dana (raspon: 1 do 910 dana).

Među 681 bolesnikom s proljevom, 104 bolesnika (15%) bilo je zbrinuto prekidom liječenja, a od toga je 98 (94%) ponovno izloženo bosutinibu. Od bolesnika koji su ponovno izloženi lijeku, 95 (97%) nije imalo ponovno taj događaj, ili nije prekinulo liječenje bosutinibom zbog posljedičnog događaja proljeva.

#### *Srčani poremećaji*

Tri bolesnika (0,3%) imala su produljenje QTcF intervala (više od 500 ms). Osam (0,9%) bolesnika, uključujući 2 bolesnika s produljenim QTcF intervalom većim od 500 ms, imalo je porast QTcF intervala u odnosu na početne vrijednosti preko 60 ms. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali nekontroliranu ili značajnu kardiovaskularnu bolest, uključujući produljeni QTc, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Iskustvo s predoziranje bosutinibom u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolirane slučajeve. Bolesnike koji su predozirani bosutinibom mora se promatrati i pružiti im odgovarajuće potporno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01XE14.

#### Mehanizam djelovanja

Bosutinib pripada farmakološkoj skupini lijekova poznatih kao inhibitori kinaze. Bosutinib inhibira abnormalnu Bcr-Abl kinazu koja pospješuje KML. Ispitivanja modela upućuju na to da se bosutinib vezuje s kinaznom domenom Bcr-Abl-a. Bosutinib također inhibira obitelj Src kinaza, uključujući Src, Lyn i Hck. Bosutinib minimalno inhibira receptor trombocitnog čimbenika rasta (PDGF) i c-Kit.

U *in vitro* ispitivanjima bosutinib inhibira proliferaciju i preživljenje odabranih staničnih linija KML-a, staničnih linija Ph+ ALL i primarnih primitivnih stanica KML-a dobivenih od bolesnika. Bosutinib je inhibirao 16 od 18 oblika Bcr-Abl-a rezistentnih na imatinib izraženih u mijeloidnim staničnim linijama miševa. Liječenje bosutinibom smanjilo je veličinu tumora KML-a u atimičnih miševa i inhibiralo rast mišjih mijeloidnih tumora koji su izrazili oblike Bcr-Abl-a rezistentne na imatinib. Nadalje, bosutinib inhibira receptorske tirozin-kinaze c-Fms, receptore EphA i B, obitelj Trk kinaza, obitelj Axl kinaza, obitelj Tec kinaza, određene članove obitelji ErbB kinaza, nereceptorsku tirozin-kinazu Csk, serin/treonin kinaze obitelji Ste20 i dvije proteinske kinaze ovisne o kalmodulinu.

#### Farmakodinamički učinci

Učinak primjene bosutiniba 500 mg na korigirani QTc procijenjen je u randomiziranom, dvostruko slijepom (što se tiče bosutiniba) ispitivanju s jednokratnom dozom i križnom zamjenom skupina, kontrolirano placebom i moksifloksacinom kao poznatim lijekom u zdravih ispitanika.

Podaci iz navedenog ispitivanja upućuju da bosutinib ne produljuje QTc u zdravih ispitanika pri preporučenoj dozi od 500 mg dnevno s hranom i u uvjetima koji uzrokuju suprat terapijske koncentracije u plazmi. Nakon primjene jedne oralne doze bosutiniba 500 mg (terapijska doza) i bosutiniba 500 mg s ketokonazolom 400 mg (za postizanje suprat terapijskih koncentracija bosutiniba) u zdravih ispitanika, gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti (IP) oko aritmetičke sredine promjene QTc-a bila je manja od 10 ms u svim vremenskim točkama nakon doze i nisu zapažene nuspojave koje bi upućivale na produljenje QTc.

U ispitivanju na ispitanicima s oštećenjem jetre zapaženo je povećavanje učestalosti produljenja QTc-a > 450 ms s pogoršavanjem jetrene funkcije. U kliničkom ispitivanju faze 1/2 u bolesnika s prethodno liječenim Ph+ leukemijama promjene QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti zapažene su u 6 (1,1%) od 562 bolesnika. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ CP KML-om promjene QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti zapažene su u 2 (0,8%) od 248 bolesnika koja su primala bosutinib. Ne može se isključiti proaritmički potencijal bosutiniba.

#### Klinička djelotvornost

*Kliničko ispitivanje u bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ubrzanofazi i blastičnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib.*

Provedeno je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 1/2, s jednom skupinom bolesnika zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti bosutiniba 500 mg jedanput dnevno u bolesnika s KML-om i rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, s odvojenim kohortama za kroničnu, ubranu i blastičnu fazu bolesti, a koji su prethodno liječeni s 1 inhibitorom tirozin kinaze (TKI-om) (imatinib) ili više od 1 TKI-a (imatinib nakon kojeg je slijedio dasatinib i/ili nilotinib).

U navedenom ispitivanju sudjelovalo je 570 bolesnika liječenih Bosulifom, uključujući bolesnike s CP KML-om prethodno liječene samo 1 TKI-om (imatinib), bolesnike s CP KML-om prethodno liječene imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om (dasatinib i/ili nilotinib), bolesnike s KML-om u ubrzanofazi ili blastičnoj fazi prethodno liječene najmanje 1 TKI-om (imatinib) i bolesnike s Ph+ ALL-om prethodno liječene najmanje 1 TKI-om (imatinib).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u navedenom ispitivanju bila je stopa velikog citogenetskog odgovora (engl. MCyR, *major cytogenetic response*) u 24. tjednu u bolesnika s CP KML-om rezistentnih na imatinib, koji su prethodno liječeni 1 TKI-om (imatinib). Druge mjere ishoda djelotvornosti uključuju kumulativnu stopu MCyR-a, vrijeme do MCyR-a i njegovo trajanje, vrijeme do CHR-a i njegovo trajanje u bolesnika s CP KML-om koji su prethodno liječeni samo 1 TKI-om (imatinib). Za bolesnike koji su prethodno liječeni imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om mjere ishoda uključuju kumulativnu stopu MCyR-a, vrijeme do MCyR-a i njegovo trajanje te vrijeme do CHR-a i njegovo trajanje. Za bolesnike s AP i BP KML-om (engl. *accelerated phase* (AP), i *blast phase* (BP)) koji su prethodno liječeni najmanje 1 TKI-om (imatinib) mjere ishoda bile su kumulativni ukupni hematološki odgovor (engl. OHR, *overall hematologic response*), vrijeme do OHR-a i njegovo

trajanje. Druge mjere ishoda djelotvornosti uključuju transformaciju u AP/BP, preživljenje bez progresije (engl. PFS, *progression free survival*) i ukupno preživljenje u svim kohortama.

#### *Kronična faza*

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s Ph+ CP KML-om koji su prethodno liječeni imatinibom i najmanje 1 dodatnim TKI-om (minimalno praćenje 25 mjeseci i medijan trajanja liječenja od 8,6 mjeseci) i rezultati djelotvornosti u bolesnika s Ph+ CP KML-om koji su prethodno liječeni samo imatinibom (minimalno praćenje 24 mjeseca i medijan trajanja liječenja od 22,1 mjeseca) prikazani su u Tablici 3. U nastavku su opisani rezultati djelotvornosti u podskupini bolesnika prema odobrenoj indikaciji.

Razmotrena je djelotvornost u bolesnika identificiranih u ispitivanoj populaciji u fazi 1/2 u kojih nije uspjelo liječenje samim imatinibom ili imatinibom kojem je uslijedio 1 ili oba TKI-a druge generacije (dasatinib i nilotinib) i u kojih se ostali (jedan ili više) odobreni TKI ne smatraju prikladnim izborom liječenja na temelju prisutnih komorbiditeta, anamneze nepodnošenja TKI-a ili rezistencije Bcr-Abl-a zbog mutacije. Od 52 identificirana bolesnika, 36 bolesnika bilo je u subpopulaciji s CP KML-om (od kojih je 21 prethodno primio 2 TKI-a, a 15 je prethodno primilo 1 TKI).

Od 21 identificiranog bolesnika s CP KML-om koji su liječeni bosutinibom nakon zatajenja imatiniba i jednog dodatnog TKI-a druge generacije, 9 je imalo veliki citogenetski odgovor (MCyR) ili bolje od toga, uključujući 2 bolesnika s potpunim molekularnim odgovorom (engl. CMR, *complete molecular response*), 1 bolesnika s velikim molekularnim odgovorom (engl. MMR, *major molecular response*), 4 bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom (CCyR) i 2 bolesnika s djelomičnim citogenetskim odgovorom (engl. PCyR, *partial cytogenetic response*), a liječenje je trajalo dulje od 24 tjedna. Osim toga, 7 drugih bolesnika imalo je odgovor CHR na liječenje bosutinibom. Među 9 bolesnika s odgovorom MCyR ili boljim od toga, MCyR je trajao u rasponu od 8 do 204 tjedna, a liječenje je trajalo u rasponu od 35 do 215+ tjedana.

Te je kriterije zadovoljilo 15 bolesnika koji su dobivali imatinib i nijedan drugi TKI druge generacije. Od tih 15 bolesnika s nezadovoljenom medicinskom potrebom koji su prethodno dobivali samo imatinib, 9 bolesnika je imalo odgovor MCyR ili bolji od toga na liječenje bosutinibom, uključujući 3 bolesnika s CMR-om, 1 bolesnika s MMR-om, 4 bolesnika s CCyR-om, i 1 bolesnika s PCyR-om, a MCyR je trajao u rasponu od 12 do 155 tjedna, a liječenje je trajalo u rasponu od 24 do 197+ tjedna.

#### *Bolesnici s KML-om u ubrzanoj i blastičnoj fazi*

Rezultati djelotvornosti za AP (minimalno praćenje 12 mjeseci i medijan trajanja liječenja od 10 mjeseci) i BP (minimalno praćenje 18 mjeseci i medijan trajanja liječenja od 2,8 mjeseca) u bolesnika s Ph+ KML-om prikazani su u Tablici 3. U nastavku su opisani rezultati djelotvornosti u podskupini bolesnika prema odobrenoj indikaciji.

Liječenje samim imatinibom ili imatinibom kojem je uslijedio jedan ili oba TKI-a druge generacije (dasatinib i nilotinib) nije uspjelo u subpopulaciji od 16 bolesnika u uznapredovaloj fazi (5 bolesnika s AP KML-om i 11 bolesnika s BP KML-om) za koje se ostali (1 ili više) odobreni TKI nisu smatrali prikladnim opcijama liječenja na temelju prisutnih komorbiditeta, anamneze nepodnošenja TKI-a, ili rezistencije zbog mutacije Bcr-Abl-a. Od navedenih bolesnika, 4 od 5 bolesnika u AP-u imalo je značajno trajanje liječenja u rasponu od 46 do 114 tjedna s odgovorima koji su uključivali CMR (1 bolesnik), CCyR (2 bolesnika) i veliki hematološki odgovor (engl. MaHR, *major hematologic response*) (1 bolesnik), s jednim bolesnikom još na liječenju. Među 11 bolesnika s BP KML-om, 3 bolesnika ostalo je na liječenju dulje od 24 tjedna sa značajnim odgovorima (2 bolesnika s CCyR-om i 1 bolesnik s MaHR-om) te s trajanjem liječenja u rasponu od 46 do 118 tjedna s 1 bolesnikom još na liječenju.

**Tablica 3 - Rezultati djelotvornosti u prethodno liječenih bolesnika s KML-om u kroničnoj i uznapredovaloj fazi\***

	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom</b>	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom</b>	<b>Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>	<b>Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>
<b>Kumulativni citogenetski odgovor<sup>a</sup></b>	N=266	N=110	N=69	N=54
<b>MCyR, % (95%-tni IP)</b>	59,0 (52,9; 65,0)	40,9 (31,6; 50,7)	34,8 (23,7; 47,2)	29,6 (18,0; 43,6)
<b>CCyR, % (95%-tni IP)</b>	48,1 (42,0; 54,3)	31,8 (23,3; 41,4)	24,6 (15,1; 36,5)	20,4 (10,6; 33,5)
<b>Vrijeme do MCyR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje<sup>b</sup>, u tjednima (95%-tni IP)</b>	12,3 (12,1; 12,9)	12,3 (12,0; 22,3)	12 (8,1; 12,3)	8,2 (4,3; 12,1)
<b>Trajanje MCyR-a<sup>b</sup></b>	N=157	N=45	N=24	N=16
<b>K-M u 1. godini % (95%-tni IP)</b>	76,5 (68,5; 82,7)	74,0 (56,9; 85,1)	62,4 (38,6; 79,1)	7,9 (0,5; 29,8)
<b>K-M u 2. godini % (95%-tni IP)</b>	76,5 (68,5; 82,7)	70,9 (53,5; 82,8)	N/P <sup>c</sup>	N/P <sup>c</sup>
<b>Medijan, u tjednima (95%-tni IP)</b>	N/D	N/D	73,0 (36,1, N/E)	28,9 (11,9; 29,6)
<b>Kumulativni hematološki odgovor<sup>d</sup></b>	N=287	N=115	N=69	N=60
<b>Ukupni, % (95%-tni IP)</b>	N/P	N/P	55,1 (42,6; 67,1)	28,3 (17,5; 41,4)
<b>Veliki, % (95%-tni IP)</b>	N/P	N/P	46,4 (34,3; 58,8)	18,3 (9,5; 30,4)
<b>Potpuni, % (95%-tni IP)</b>	85,0 (80,4; 88,9)	73,0 (64,0; 80,9)	34,8 (23,7; 47,2)	15,0 (7,1; 26,6)
<b>Vrijeme do OHR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje, u tjednima (95%-tni IP)</b>	N/P	N/P	12 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Trajanje CHR/OHR-a<sup>e</sup></b>	N=244	N=84	N=38	N=17
<b>K-M u 1. godini % (95%-tni IP)</b>	84,6 (79,0; 88,8)	72,6 (60,7; 81,5)	80,0 (60,5; 90,5)	25,0 (7,8; 47,2)
<b>K-M u 2. godini, % (95%-tni IP)</b>	72,1 (65,2; 77,8)	67,4 (54,9; 77,2)	N/P <sup>c</sup>	N/P <sup>c</sup>
<b>Medijan, u tjednima (95%-tni IP)</b>	N/D	N/D	N/D	31,5 (28,9; 48,0)
<b>Transformacija u AP/BP<sup>f</sup></b>	N=288	N=118	N=63	N/P
<b>Tranformacija tijekom liječenja, n</b>	11	5	4	

	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem samo imatinibom</b>	<b>Ph+ CP KML s prethodnim liječenjem imatinibom i dasatinibom ili nilotinibom</b>	<b>Ubrzana faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>	<b>Blastična faza s prethodnim liječenjem najmanje imatinibom</b>
<b>Preživljenje bez progresije<sup>g</sup></b>	N=288	N=119	N=76	N=64
<b>K-M u 1. godini, % (95%-tni IP)</b>	91,3 (86,8; 94,3)	78,3 (67,9; 85,6)	64,9 (51,8; 75,3)	14,4 (6,0; 26,4)
<b>K-M u 2. godini, % (95%-tni IP)</b>	80,6 (74,3; 85,4)	75,1 (64,2; 83,1)	N/P <sup>c</sup>	N/P <sup>c</sup>
<b>Medijan, mjeseci (95%-tni IP)</b>	N/D	N/D	22,1 (14,6; N/M)	5,5 (3,2; 8,3)
<b>Ukupno preživljenje<sup>g</sup></b>	N=288	N=119	N=76	N=64
<b>K-M u 1. godini, % (95%-tni IP)</b>	96,8 (94,0; 98,3)	91,4 (84,6; 95,3)	76,0 (64,7; 84,2)	43,8 (31,3; 55,6)
<b>K-M u 2. godini, % (95%-tni IP)</b>	90,6 (86,5; 93,5)	84,0 (75,8; 89,6)	N/P <sup>c</sup>	N/P <sup>c</sup>
<b>Medijan, mjeseci (95%-tni IP)</b>	N/D	N/D	N/D	11,1 (8,9; 19,8)

\* Za rezultate djelotvornosti u podskupini bolesnika prema odobrenoj indikaciji, vidjeti gornji tekst.

Datum prikazanog stanja: 15. veljače 2012. za bolesnike u CP liječene imatinibom i najmanje jednim drugim TKI-om i 28. ožujka 2011. za bolesnike u AP, BP i CP liječene samo imatinibom.

Kratice: K-M= Kaplan-Meier, N/P= Nije primjenjivo, N/D = Nije dostignuto, N/M= Nije moguće procijeniti, IP= Interval pouzdanosti, MCyR= Veliki citogenetski odgovor, CCyR= Potpuni citogenetski odgovor, OHR= Ukupni hematološki odgovor, CHR= Potpuni hematološki odgovor.

Kriteriji citogenetskog odgovora: veliki citogenetski odgovor uključivao je potpune (0% Ph+ metafaza u koštanoj srži ili < 1% pozitivnih stanica u fluorescentnoj *in situ* hibridizaciji [FISH]) ili parcijalne (1%-35%) citogenetske odgovore. Citogenetski odgovori su bili temeljeni na postotku Ph+ metafaza među  $\geq 20$  metafaznih stanica u svakom uzorku koštane srži. FISH analiza ( $\geq 200$  stanica) može se koristiti za citogenetske procjene nakon početka ako nije bilo dostupno  $\geq 20$  metafaza.

Ukupni hematološki odgovor (OHR) = veliki hematološki odgovor (potpuni hematološki odgovor i bez dokaza leukemije) ili povratak u kroničnu fazu. Svi su odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna. Potpuni hematološki odgovor (CHR) za AP i BP KML: broj leukocita manji ili jednak institucionalnoj gornjoj granici normale (GGN), broj trombocita veći ili jednak  $100\ 000/\text{mm}^3$  i manji od  $450\ 000/\text{mm}^3$ , apsolutni broj neutrofila (ABN) veći ili jednak  $1,0 \times 10^9/\text{L}$ , odsustvo blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, manje od 5% mijelocita + metamijelocita u koštanoj srži, manje od 20% bazofila u perifernoj krvi i odsustvo ekstramedularne zahvaćenosti. Bez dokaza leukemije: zadovoljava sve ostale kriterije za CHR osim što može imati trombocitopeniju (broj trombocita veći ili jednak  $20\ 000/\text{mm}^3$  i manji od  $100\ 000/\text{mm}^3$ ) i/ili neutropeniju (ABN veći ili jednak  $0,5 \times 10^9/\text{L}$  i manji od  $1,0 \times 10^9/\text{L}$ ). Povratak u kroničnu fazu = nestanak obilježja koji određuju ubranu ili blastičnu fazu, ali još uvijek u kroničnoj fazi.

<sup>a</sup> Uključuje bolesnike (N) s važećom početnom procjenom. Za bolesnike u CP-u, analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje. Minimalno vrijeme praćenja (vrijeme od prve doze zadnjem bolesniku do datuma podataka prikazanog stanja) od 24 mjeseca za bolesnike u CP-u liječene samo imatinibom, 25 mjeseci za bolesnike u CP-u liječene imatinibom i najmanje jednim drugim TKI-om, 12 mjeseci za bolesnike u AP-u i 18 mjeseci za bolesnike u BP-u.

<sup>b</sup> Za bolesnike u kroničnoj fazi (CP), uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali MCyR.

<sup>c</sup> Za bolesnike u ubrzanom fazi (AP) i blastičnoj fazi (BP), dvogodišnji podaci nisu poznati jer je minimalno vrijeme praćenja 12, odnosno 18 mjeseci.

<sup>d</sup> Veličina uzorka (N) uključuje bolesnike s važećom početnom hematološkom procjenom. Te analize omogućuju bolesnicima koji su odgovorili na liječenje na početku i održali odgovor nakon početka da zadrže status bolesnika koji su odgovorili na liječenje.

- <sup>e</sup> Uključuje bolesnike (N) koji su dostigli ili održali CHR za bolesnike u CP-u i OHR za bolesnike u AP-u i BP-u.
- <sup>f</sup> Uključujući bolesnike (N) s najmanje 1 hematološkom procjenom nakon početka.
- <sup>g</sup> Uključujući bolesnike (N) koji su dobili najmanje jednu dozu bosutiniba.

Temeljeno na ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja iz faze 1/2, zapaženo je nešto dokaza kliničke aktivnosti u bolesnika s mutacijama Bcr-Abl-a (vidjeti Tablicu 4).

**Tablica 4 - Odgovor prema statusu mutacije Bcr-Abl-a na početku u procenjivoj populaciji s CP KML-om: prije toga liječeni imatinibom i dasatinibom i /ili nilotinibom (treća linija)**

Status mutacije Bcr-Abl-a na početku	Incidencija na početku n (%) <sup>a</sup>	Dostignut ili održan MCyR Resp/Eval <sup>b</sup> (%) n=110
Utvrđena mutacija	86 (100,0)	32/82 (39,0)
Bez mutacije	46 (53,5)	18/45 (40,0)
Najmanje jedna mutacija	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutacije rezistentne na dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutacije rezistentne na nilotinib <sup>c</sup>	12 (14,0)	7/12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Datum prikazanog stanja: 15. veljače 2012.

Kratice: MCyR= veliki citogenetski odgovor, Resp= bolesnici koji su odgovorili na liječenje (engl. responders), Eval= procenjivo (engl. evaluable).

Napomena: mutacije na početku identificirane su prije bolesnikove prve doze ispitivanog lijeka.

<sup>a</sup> Postotak se temelji na broju bolesnika s utvrđenom mutacijom na početku.

<sup>b</sup> Procenjiva populacija uključuje bolesnike koji su imali važeću početnu procjenu bolesti.

<sup>c</sup> Jedan ispitanik imao je više od jedne mutacije u ovoj kategoriji.

Jedan bolesnik s mutacijom E255V, prethodno liječen nilotinibom, postigao je CHR kao najbolji odgovor.

*In vitro* ispitivanje pokazalo je da je bosutinib imao ograničenu aktivnost protiv mutacije T315I ili V299L. Stoga se u bolesnicima s tim mutacijama ne očekuje klinička aktivnost.

#### *Kliničko ispitivanje prethodno neliječenog KML-a u kroničnoj fazi*

Provedeno je međunarodno, multicentrično, randomizirano, otvoreno, usporedno ispitivanje, faze 3, za utvrđivanje djelotvornosti i sigurnosti u novodijagnosticiranih bolesnika s Ph+ CP KML-om. Bolesnici su randomizirani na način 1:1 za liječenje ili bosutinibom 500 mg jedanput dnevno ili imatinibom 400 mg jedanput dnevno.

Primarni cilj ispitivanja bilo je uspoređivanje CCyR-a nakon jedne godine u bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ CP KML-om koji su dobivali bosutinib u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali imatinib. Primarni cilj nije postignut. Drugi ciljevi djelotvornosti bili su procjena MMR-a, procjena trajanja CCyR-a, CHR-a, i MMR-a te procjena vremena transformacije u AP/BP.

Populacija predviđena za liječenje (engl. *Intent-to-Treat*, ITT) obuhvaćala je ukupno 250 bolesnika randomiziranih za dobivanje bosutiniba i 252 bolesnika randomiziranih za dobivanje imatiniba.

Randomizacija bolesnika bila je raslojena prema Sokal rezultatu (engl. *Sokal score*) i geografskom području.

Minimalno 24 mjeseca nakon prvog posjeta posljednjeg bolesnika i s medijanom trajanja liječenja od 27,51 mjeseci, 62,9 % bolesnika randomiziranih u skupini bosutiniba i 71,3% bolesnika randomiziranih u skupini imatiniba još je dobivalo prvu liniju liječenja. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 5. Na temelju tih rezultata, nije ustanovljen pozitivan omjer koristi i rizika bosutiniba u bolesnika s prethodno neliječenom KML-om u kroničnoj fazi.

**Tablica 5 - Rezultati djelotvornosti u novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, populacija ITT**

	<b>Bosutinib (n=250)</b>	<b>Imatinib (n=252)</b>	<b>p-vrijednost<sup>a</sup></b>
<b>CCyR, % (95%-tni IP)</b>			
<b>U 24. mjesecu<sup>b</sup></b>	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2; 71,0)	0,081
<b>U 12. mjesecu<sup>c</sup></b>	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
<b>Kumulativni CCyR<sup>b</sup></b>	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
<b>MMR<sup>d</sup>, % (95%-tni IP)</b>			
<b>U 24. mjesecu<sup>b</sup></b>	46,8 (40,6; 53,0)	41,3 (35,2; 47,3)	0,205
<b>U 12. mjesecu<sup>b</sup></b>	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	< 0,001
<b>Kumulativni MMR<sup>b</sup></b>	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
<b>Medijan vremena do MMR-a samo za bolesnike koji su odgovorili na liječenje, u tjednima<sup>b</sup>, (95%-tni IP)</b>	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
<b>Procjena K-M ukupnog preživljenja u 24. mjesecu<sup>b</sup> % (95%-tni IP)</b>	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	n/d

<sup>a</sup> Analize su bile raslojene prema Sokalovoj skupini rizika (niska, srednja, visoka) i regiji. Sve p-vrijednosti su dvostrane.

<sup>b</sup> Prikaz stanja na 26. rujna 2011., minimalno vrijeme praćenja: 24 mjeseca

<sup>c</sup> Prikaz stanja na 31. kolovoza 2010., minimalno vrijeme praćenja: 12 mjeseci

<sup>d</sup> MMR (osjetljivost 3-log) definira se kao [(kopije Bcr-a/kopije Abl-a)<sup>IS</sup>]  $\leq$  0,001 i kopije Abl-a  $\geq$  3000 i CMR (osjetljivost 4,5-log) definira se kao [(kopije Bcr-a/kopije Abl-a)<sup>IS</sup>]  $\leq$  0,000032 i kopije Abl-a  $\geq$  25614  
Nije napravljena prilagodba za višekratna ispitivanja.

Kratice: n/d= nije dostupno, IP= interval pouzdanosti; CCyR= potpuni citogenetski odgovor; MMR= veliki molekularni odgovor, CMR= potpuni molekularni odgovor, IS= međunarodna ljestvica (engl. *international scale*).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bosulifa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s KML-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog "uvjetnog odobrenja". To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze bosutiniba (500 mg) s hranom u zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost je bila 34%. Apsorpcija je bila relativno spora, a medijan vremena do vršne koncentracije ( $t_{max}$ ) dostignut je nakon 6 sati. Aritmetička sredina  $\pm$  SD  $C_{max}$  vrijednosti bila je  $112 \pm 29$  ng/ml, a aritmetička sredina AUC-a bila je  $2740 \pm 790$  ng•h/ml. Bosutinib pokazuje poraste AUC-a i  $C_{max}$  proporcionalne dozi u rasponu doze od 200 do 600 mg. Hrana je povećala  $C_{max}$  bosutiniba za 1,8 puta, a AUC bosutiniba za 1,7 puta u usporedbi sa stanjem natašte. Nakon 15 dnevnih doza tableta bosutiniba s hranom u bolesnika s KML-om, aritmetička sredina  $C_{max}$  bila je  $200 \pm 12$  ng/ml, a aritmetička sredina AUC-a bila je  $3650 \pm 425$  ng•h/ml. Topljivost bosutiniba je pH ovisna, a apsorpcija se smanjuje s povećanjem želučanog pH (vidjeti dio 4.5).

### Distribucija

Nakon jedne doze od 500 mg bosutiniba s hranom, bosutinib je imao aritmetičku sredinu prividnog volumena distribucije od  $9560 \pm 3030$  l, što upućuje da se bosutinib opsežno distribuira u ekstravaskularno tkivo.

Bosutinib se izrazito vezivao za ljudske proteine plazme *in vitro* (94%) i *ex vivo* u zdravih ispitanika (96%), a vezivanje nije ovisilo o koncentraciji.

### Biotransformacija

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da se metabolizam bosutiniba (ishodišnog lijeka) u ljudi pretežno odvija preko jetre. Nakon primjene jedne ili višekratnih doza bosutiniba (400 ili 500 mg) u ljudi, čini se da su glavni cirkulirajući metaboliti bili oksidekloriniran (M2) i *N*-desmetiliran (M5) bosutinib, a bosutinib *N*-oksid (M6) bio je sporedni cirkulirajući metabolit. Sistemska izloženost *N*-desmetiliranog metabolita bila je 25% ishodišnog lijeka, dok je oksidekloriniran metabolit bio 19% ishodišnog lijeka. Sva tri metabolita pokazala su aktivnost koja je bila  $\leq 5\%$  od aktivnosti bosutiniba u analizi proliferacije fibroblasta koje je transformirao Src i koji nisu bili vezani za čvrstu podlogu. U fecesu su glavne komponente povezane uz lijek bile bosutinib i *N*-desmetil bosutinib. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da je CYP3A4 bio glavni izoenzim citokroma P450 uključen u metabolizam bosutiniba, a ispitivanja interakcije lijekova pokazala su da ketokonazol i rifampicin imaju značajni učinak na farmakokinetiku bosutiniba (vidjeti dio 4.5). Metabolizam bosutiniba nije zapažen s enzimima CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A5.

### Eliminacija

Nakon jedne oralne doze od 500 mg bosutiniba s hranom, aritmetička sredina poluvijeka eliminacije bila je približno 34 sata, a aritmetička sredina klirensa (Cl/F) bila je  $197 \pm 57$  l/h. U ispitivanju masene bilance nakon oralne primjene bosutiniba, prosječno 94,6% od ukupne doze nađeno je u roku od 9 dana, glavni put ekskrecije bio je feces (91,3%), a 3,29% doze nađeno je u urinu. U roku od 96 sati nađeno je sedamdesetpet posto doze. Ekskrecija nepromijenjenog bosutiniba u urinu je bila niska, približno 1% doze, kako u zdravih ispitanika tako i u onih s uznapredovalim malignim solidnim tumorima.

### Posebne skupine bolesnika

*Oštećenje funkcije jetre:* doza od 200 mg bosutiniba primijenjena s hranom procijenjena je u kohorti od 18 ispitanika s oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A, B i C) i 9 odgovarajućih zdravih ispitanika.  $C_{max}$  bosutiniba u plazmi porastao je za 2,4 puta, odnosno 2 puta i 1,5 puta u Child-Pugh stadiju A, B odnosno C, a AUC bosutiniba u plazmi porastao je za 2,3 puta, odnosno 2 puta i 1,9 puta. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre  $t_{1/2}$  bosutiniba porastao je u odnosu na zdrave ispitanike.

*Oštećenje funkcije bubrega:* u ispitivanju oštećenja funkcije bubrega, jedna doza od 200 mg primijenjena je s hranom u 26 ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i u 8 odgovarajućih zdravih dobrovoljaca. Oštećenje funkcije bubrega temeljeno je na CrCl (izračunato Cockcroft-Gaultovom formulom)  $<30$  ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega),  $30 \leq CrCl \leq 50$  ml/min (umjereni oštećenje funkcije bubrega), ili  $50 < CrCl \leq 80$  ml/min (blago oštećenje funkcije

bubrega). Ispitanici s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega imali su 35%-tno, odnosno 60%-tno povećanje AUC-a u odnosu na zdrave ispitanike. Maksimalna izloženost  $C_{max}$  porasla je u skupinama s umjerenim i teškim oštećenjem za 28%, odnosno 34%. Izloženost bosutinibu nije porasla u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Poluvijek eliminacije bosutiniba u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega sličan je poluvijeku eliminacije u zdravih ispitanika.

Temeljem farmakokinetičkog modeliranja populacije, predviđeno je da će dnevna doza od 400 mg u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i dnevna doza od 300 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega rezultirati sličnim AUC-om kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koji primaju dnevnu dozu od 500 mg.

*Dob, spol i rasa:* nisu provedena formalna ispitivanja radi procjene učinaka navedenih demografskih čimbenika. Farmakokinetičke analize populacije u bolesnika s Ph+ leukemijom ili malignim solidnim tumorom upućuju da nema klinički značajnih učinaka dobi, spola, tjelesne težine i rase.

*Pedijatrijska populacija:* Bosulif još nije ispitan u djece mlađe od 18 godina.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bosutinib je procijenjen u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

#### Sigurnosna farmakologija

Bosutinib nije imao učinaka na respiratorne funkcije. U ispitivanju središnjeg živčanog sustava, štakori liječeni bosutinibom imali su smanjene zjenice i poremećeni hod. Razina kod koje se ne opaža učinak (engl. *no observed effect level*, NOEL) na veličinu zjenice nije ustanovljena, ali NOEL za poremećaj hoda pojavio se kod izloženosti > 8 puta od one u bolesnika s KML-om koji su dobivali dozu od 500 mg. Aktivnost bosutiniba *in vitro* u analizama hERG upućuje na potencijal produljenja repolarizacije srčanih klijetki (QTc interval). U ispitivanju peroralne primjene bosutiniba u pasa bosutinib nije izazvao promjene u krvnom tlaku, abnormalne atrijske ili ventrikularne aritmije, ili produljenje PR, QRS ili QTc u EKG-u kod izloženosti do 2 puta (uspoređujući  $C_{max}$  i na temelju nevezane frakcije u odgovarajućim vrstama) veće od kliničke izloženosti pri dozi od 500 mg. Opažen je odgođeni porast srčane frekvencije. U ispitivanju intravenske primjene u pasa, zapaženi su prolazni porast srčane frekvencije i smanjenje krvnog tlaka te minimalno produljenje QTc (<10 msec) kod izloženosti u rasponu od 4,2 do 14,6 puta većih od kliničke izloženosti nakon doze od 500 mg. Odnos između opaženih učinaka i liječenja lijekom nije bilo moguće utvrditi sa sigurnošću.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora u trajanju do šest mjeseci i u pasa u trajanju do 9 mjeseci pokazala su da je primarni ciljni organ toksičnosti bosutiniba gastrointestinalni sustav. Klinički znakovi toksičnosti uključivali su promjene fecesa i bili su povezani sa smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine koji su ponekad doveli do smrti ili elektivne eutanazije.

Opažene histopatološke promjene bile su dilatacija lumena, hiperplazija vrčastih stanica, krvarenje, erozija i edem intestinalnog trakta te sinusna eritrocitoza i krvarenje u mezenterijalnim limfnim čvorovima. Jetra je također identificirana kao ciljni organ u štakora. Toksičnosti su bile obilježene povećanjem težine jetre u korelaciji s hepatocelularnom hipertrofijom koja se pojavila u odsustvu povišenih jetrenih enzima ili mikroskopskih znakova hepatocelularne citotoksičnosti te je važnost u ljudi nepoznata. Usporedba izloženosti među vrstama upućuje da su izloženosti koje nisu izazvale štetne događaje u 6-mjesečnom i 9-mjesečnom ispitivanju toksičnosti u štakora i u pasa bile slične ili nešto veće u odnosu na izloženost u ljudi nakon višekratnih doza od 500 mg.

### Genotoksičnost

Ispitivanja genotoksičnosti u bakterijskim *in vitro* sustavima te u sisavaca u *in vitro* i *in vivo* sustavima, sa i bez metaboličke aktivacije, nisu pokazala mutageni potencijal bosutiniba.

### Reproduktivna toksičnost i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti na štakorima plodnost je bila nešto smanjena u mužjaka. U ženki su zabilježeni porast embrionalnih resorpcija, smanjenja implantacija i vijabilnih embrija. Doza pri kojoj nije bilo opaženih štetnih učinaka na reprodukciju u mužjaka (30 mg/kg/dan) i ženki (3 mg/kg/dan) rezultirala je kod izloženosti lijeku jednake 0,5 odnosno 0,2 puta izloženosti u ljudi nakon kliničke doze od 500 mg (na temelju nevezanog AUC-a u odgovarajućim vrstama).

Fetalna izloženost radioaktivnosti izvedenoj iz bosutiniba tijekom trudnoće dokazana je u ispitivanju transplacentarnog prijenosa u gravidnih Sprague-Dawley štakora. Razina kod koje se ne opaža štetni učinak razvojne toksičnosti (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u štakora pojavila se kod izloženosti lijeku jednake 1,2 puta izloženosti u ljudi pri dozi od 500 mg. U ispitivanju razvojne toksičnosti na kunićima, pri dozi toksičnoj za majku, zapažene su anomalije na fetusu (okoštavanje sternebra, a na dva fetusa opažene su razne visceralne promjene) i lagano smanjenje fetalne tjelesne težine. Izloženost najvišoj dozi ispitanoj u kunića (10 mg/kg) koja nije rezultirala štetnim učincima na fetusu iznosila je 0,7 puta izloženosti u ljudi pri dozi od 500 mg (na temelju nevezanog AUC-a u odgovarajućim vrstama).

Nakon jedne oralne (10 mg/kg) primjene radioaktivno [<sup>14</sup>C] obilježenog bosutiniba u Sprague-Dawley štakora tijekom laktacije, radioaktivnost se odmah izlučila u majčino mlijeko nakon samo pola sata od doze. Koncentracija radioaktivnosti u mlijeku bila je do 8 puta veća nego u plazmi. To je omogućilo pojavu mjerljivih koncentracija radioaktivnosti u plazmi okota tijekom dojenja.

### Kancerogenost

Bosutinib nije bio kancerogen u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom na štakorima.

### Fototoksičnost

Bosutinib je pokazao sposobnost apsorpcije svjetlosti u rasponima UV-B i UV-A te se distribuirao u kožu i srednju očnu ovojnicu pigmentiranih štakora. Međutim, bosutinib nije pokazao potencijal za fototoksičnost kože ili očiju u pigmentiranih štakora koji su izloženi bosutinibu u prisutnosti UV zračenja pri izloženostima bosutinibu najmanje 8 puta većima od izloženosti u ljudi pri dozi od 500 mg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460)  
umrežena karmelozanatrij (E468)  
poloksamer 188  
povidon (E1201)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk (E553b)

*Dodatno za Bosulif 100 mg filmom obložene tablete*  
željezov oksid, žuti (E172)

*Dodatno za Bosulif 500 mg filmom obložene tablete*  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

Bijeli, neprozirni, troslojni PVC/ACLAR/PVC blister zatvoren folijom kroz koju se protisnu tablete, koji sadrži 14 ili 15 tableta.

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta (2 blistera po pakiranju) ili 112 tableta (8 blistera po pakiranju).

#### Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

Bijeli, neprozirni, troslojni PVC/ACLAR/PVC blister zatvoren folijom kroz koju se protisnu tablete, koji sadrži 14 ili 15 tableta.

Svaka kutija sadrži 28 ili 30 tableta (2 blistera po pakiranju).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Bosulif 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

### Bosulif 500 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. ožujka 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
D-79090 Freiburg  
Njemačka

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA  
KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Provođenje otvorenog, multicentričnog ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti bosutiniba s jednom skupinom bolesnika u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ KML) koji su prethodno liječeni s jednim ili više inhibitora tirozin kinaze te kod kojih se imatinib, nilotinib i dasatinib ne smatraju prikladnim opcijama liječenja.	Završno izvješće o kliničkom ispitivanju:  30. rujna 2018.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta.  
30 filmom obloženih tableta.  
112 filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent, CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/818/001	(28 filmom obloženih tableta)
EU/1/13/818/002	(30 filmom obloženih tableta)
EU/1/13/818/005	(112 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bosulif 100 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 100 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg bosutiniba (u obliku hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta.  
30 filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJE LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent, CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/818/003 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/818/004 (30 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bosulif 500 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Bosulif 500 mg filmom obložene tablete  
bosutinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### **Bosulif 100 mg filmom obložene tablete** **Bosulif 500 mg filmom obložene tablete** bosutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Bosulif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif
3. Kako uzimati Bosulif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bosulif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Bosulif i za što se koristi**

Bosulif sadrži djelatnu tvar bosutinib. Koristi se u liječenju odraslih bolesnika s jednom vrstom leukemije koja se zove kronična mijeloična leukemija (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni) i u kojih prethodni lijekovi nisu bili uspješni ili nisu bili prikladni. Ph-pozitivna KML je rak krvi kod kojeg tijelo stvara previše određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu granulociti.

Ako imate pitanja o djelovanju lijeka Bosulif ili o razlogu zašto Vam je lijek propisan, obratite se svom liječniku.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif**

##### **Nemojte uzimati Bosulif**

- ako ste alergični na bosutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vam je liječnik rekao da imate oštećenu jetru i da ne funkcionira normalno.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Bosulif:

- **ako imate, ili ste u prošlosti imali probleme s jetrom.** Obavijestite svog liječnika ako ste imali u povijesti bolesti probleme s jetrom, uključujući hepatitis (infekciju ili upalu jetre) bilo koje vrste, ili ste u prošlosti imali bilo koji od sljedećih znakova i simptoma problema s jetrom: svrbež, žutu boju bjeloočnica ili kože, tamnu boju mokraće, bol ili nelagodu u desnom gornjem dijelu trbuha. Vaš liječnik mora zatražiti pretrage krvi kako bi provjerio funkcionira li Vaša jetra ispravno prije početka liječenja Bosulifom, za vrijeme prva tri mjeseca liječenja Bosulifom i kad god je to klinički indicirano.

- **ako imate proljev i povraćate.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma: porast u dnevnom broju stolica (pražnjenja crijeva) u odnosu na uobičajeno, porast epizoda povraćanja, krv u povraćenom sadržaju, stolici (pražnjenju crijeva) ili mokraći, ili ako imate crne stolice (boje katrana). Morate pitati svog liječnika može li liječenje koje uzimate protiv povraćanja povećati opasnost od srčanih aritmija. Naročito to morate pitati svog liječnika ako želite koristiti lijek koji sadrži domperidon za liječenje mučnine i/ili povraćanja. Liječenje mučnine ili povraćanja takvim lijekovima zajedno s Bosulifom može povećati opasnost od srčanih aritmija.
- **ako imate problema s krvarenjem.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma kao što je neuobičajeno krvarenje ili stvaranje modrica bez ozljede.
- **ako imate infekciju.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma kao što su vrućica, problemi s mokraćom poput pečenja za vrijeme mokrenja, novonastali kašalj, ili novonastala grlobolja.
- **ako imate zadržavanje tekućine.** Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova i simptoma zadržavanja tekućine tijekom liječenja Bosulifom kao što su oticanje gležnjeva, stopala ili nogu; otežano disanje, bol u prsnom košu ili kašalj (to mogu biti znakovi zadržavanja tekućine u plućima ili prsnom košu).
- **ako imate problema sa srcem.** Obavijestite svog liječnika ako imate srčane poremećaje kao što su aritmije ili poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom “produljenje QT intervala”. To je uvijek važno, ali naročito ako imate česti ili dugotrajni proljev kako je gore opisano. Ako se onesvijestite (gubitak svijesti) ili imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate Bosulif, odmah obavijestite liječnika jer to može biti znak ozbiljnog stanja srca.
- **ako Vam je rečeno da imate problema s bubrezima.** Obavijestite svog liječnika ako mokrite češće i u povećanim količinama, a mokraćna je blijede boje ili ako mokrite rjeđe i u smanjenim količinama, a mokraćna je tamne boje. Također obavijestite svog liječnika ako gubite na težini ili Vam otiču stopala, gležnjevi, noge, ruke ili lice.
- **ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju virusom hepatitisa B.** To je potrebno jer Bosulif može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.
- **ako imate ili ste imali probleme s gušteračom.** Obavijestite svog liječnika ako osjetite bol ili nelagodu u truhu.
- **ako imate bilo koji od ovih simptoma: ozbiljne kožne osipe.** Obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma: bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druge ranice koje se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice).
- **ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: bol u slabinama, krv u mokraći ili smanjenu količinu mokraće.** Kada je Vaša bolest vrlo teška, Vaše tijelo možda neće moći eliminirati sve otpadne tvari iz odumirućih stanica raka. To se naziva sindrom lize tumora i može uzrokovati zatajenje bubrega i probleme sa srcem unutar 48 sati od prve doze Bosulifa. Vaš liječnik je svjestan toga i može osigurati da ste odgovarajuće hidrirani i dati Vam druge lijekove koji će pomoći to spriječiti.

### **Djeca i adolescenti**

Bosulif se ne preporučuje u osoba mlađih od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata.

## **Drugi lijekovi i Bosulif**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta, vitamine i biljne lijekove. Određeni lijekovi mogu utjecati na razine Bosulifa u Vašem tijelu. Morate obavijestiti svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže djelatne tvari poput ovih navedenih u nastavku:

### **Sljedeće djelatne tvari mogu povećati rizik od nuspojava s Bosulifom:**

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i flukonazol, koriste se za liječenje gljivičnih infekcija;
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin i ciprofloksacin, koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- nefazodon, koristi se za liječenje depresije;
- mibefradil, diltiazem i verapamil, koriste se za smanjivanje krvnog tlaka u osoba s visokim krvnim tlakom;
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir i darunavir, koriste se za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV)/AIDS;
- boceprevir i telaprevir, koriste se za liječenje hepatitisa C;
- aprepitant, koristi se za sprječavanje i kontrolu mučnine i povraćanja;
- imatinib, koristi se za liječenje jedne vrste leukemije;
- krizotinib, koristi se za liječenje jedne vrste raka pluća koja se zove rak pluća nemalih stanica

### **Sljedeće djelatne tvari mogu smanjiti učinkovitost Bosulifa:**

- rifampicin, koristi se za liječenje tuberkuloze;
- fenitoin i karbamazepin, koriste se za liječenje epilepsije;
- bosentan, koristi se za snižavanje krvnog tlaka u osoba s visokim krvnim tlakom (hipertenzija);
- nafcilin, antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija;
- gospina trava (biljni pripravak koji se nabavlja bez recepta), koristi se za liječenje depresije;
- efavirenz i etravirin, koriste se za liječenje infekcija prouzročenih virusom HIV-a/AIDS-a
- modafinil, koristi se za liječenje određenih vrsta poremećaja spavanja.

Te lijekove treba izbjegavati za vrijeme Vašeg liječenja Bosulifom. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može promijeniti dozu navedenih lijekova, promijeniti dozu Bosulifa ili Vas prebaciti na drugačiji lijek.

### **Sljedeće djelatne tvari mogu utjecati na srčani ritam:**

- amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol koriste se za liječenje srčanih poremećaja;
- klorokin, halofantrin koriste se za liječenje malarije;
- antibiotici klaritromicin i moksifloksacin koriste se za liječenje bakterijskih infekcija;
- haloperidol, koristi se za liječenje psihotičnih bolesti poput shizofrenije;
- domperidon, koristi se za liječenje mučnine i povraćanja ili za poticanje stvaranja majčinog mlijeka;
- metadon, koristi se za liječenje boli.

Ti se lijekovi moraju uzimati uz oprez za vrijeme liječenja Bosulifom. Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika.

Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu imati uzajamno djelovanje s Bosulifom.

## **Bosulif s hranom i pićem**

Nemojte uzimati Bosulif s grejpom ili sokom od grejpa, jer to može povećati rizik od nuspojava.

## **Trudnoća i dojenje**

Razgovarajte o kontracepciji sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost da zatrudnite. Povraćanje ili proljev mogu smanjiti učinkovitost oralne kontracepcije.

Bosulif može naškoditi nerođenom djetetu, zbog toga se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako nije nužno. Ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, prije uzimanja Bosulifa zatražite savjet od svog liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Nemojte dojiti za vrijeme liječenja Bosulifom jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako imate omaglicu, zamagljeni vid ili se osjećate neuobičajeno umorno, nemojte voziti niti upravljati strojevima sve dok te nuspojave ne prođu.

## **3. Kako uzimati Bosulif**

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Bosulif će Vam propisati jedino liječnik koji ima iskustva s lijekovima za liječenje leukemije.

### **Doziranje i način primjene**

Preporučena doza je 500 mg jedanput dnevno. U slučaju umjerenih ili teških problema s bubrezima, Vaš liječnik će Vam smanjiti dozu na 400 mg jednom dnevno kod umjerenih problema s bubrezima i na 300 mg jednom dnevno kod teških problema s bubrezima. Vaš liječnik može prilagoditi dozu primjenom tableta od 100 mg ovisno o Vašem zdravstvenom stanju, o Vašem odgovoru na liječenje i/ili o bilo kojoj nuspojavi. Uzimajte tabletu(tablete) ujutro s hranom. Progutajte tabletu(tablete) cijelu/cijele s vodom.

### **Ako uzmete više Bosulifa nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više tableta Bosulifa ili veću dozu nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku za savjet. Ako je moguće, pokažite liječniku pakiranje ili ovu uputu. Možda Vam je potrebna medicinska pomoć.

### **Ako ste zaboravili uzeti Bosulif**

Uzмите sljedeću dozu u predviđeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

### **Ako prestanete uzimati Bosulif**

Nemojte prestati uzimati Bosulif ako Vam to nije rekao liječnik. Ako ne možete uzeti lijek onako kako Vam je liječnik propisao ili ako osjećate da Vam više nije potreban, odmah se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava morate odmah obavijestiti Vašeg liječnika (pogledajte također dio 2 "Što morate znati prije nego počnete uzimati Bosulif"):

**Poremećaji krvi.** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih simptoma: krvarenje, vrućicu ili lako stvaranje modrica (možda imate poremećaj krvi ili limfnog sustava).

**Poremećaji jetre.** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih simptoma: svrbež, žutu boju bjeloočnica ili kože, tamnu boju mokraće i bol ili nelagodu u gornjem desnom dijelu trbuha ili vrućicu.

**Poremećaji želuca/crijeva.** Obavijestite svog liječnika ako osjetite bol u trbuhu, žgaravicu, proljev, zatvor, mučninu i povraćanje.

**Problemi sa srcem.** Obavijestite svog liječnika ako imate srčani poremećaj kao što je poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom "produljenje QT intervala", ili ako se onesvijestite (gubitak svijesti) ili ako imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate Bosulif.

**Ponovna aktivacija hepatitisa B:** Ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

**Teške kožne reakcije.** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate ijedan od ovih simptoma: bolni osip crvene ili ljubičaste boje koji se širi i mjehuriće i/ili druge ranice koje se počinju javljati na sluznicama (primjerice, usta i usnice).

Nuspojave Bosulifa mogu uključivati:

**Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):**

- smanjeni broj krvnih pločica, crvenih krvnih stanica i/ili neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica);
- niski broj bijelih krvnih stanica (leukopenija);
- proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina;
- vrućica, oticanje ruku, stopala ili lica, umor, slabost;
- infekcija dišnih puteva;
- promjene u pretragama krvi kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vašu jetru;
- smanjeni apetit;
- bol u zglobovima;
- glavobolja;
- kožni osip, koji može biti praćen svrbežom i/ili je generaliziran;
- kašalj.

**Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):**

- vrućica povezana s niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija);
- nadraženosć želuca (gastritis);
- bol u prsnoj koži, bol;
- toksično oštećenje jetre, neuobičajena jetrena funkcija uključujući poremećaj jetre;
- alergijske reakcije;
- infekcija pluća (upala pluća), gripa, bronhitis, nazofaringitis;
- promjene u krvnim pretragama kojima se utvrđuje utječe li Bosulif na Vaše bubrege i/ili gušteraču;
- poremećeni srčani ritam koji povećava sklonosć nesvjestici, omaglici i osjećaju lupanja srca;
- povećanje krvnog tlaka;
- visoke razine kalija u krvi, niske razine fosfora u krvi, prekomjerni gubitak tjelesnih tekućina (dehidracija);
- bol u leđima, bol u mišićima;
- osjećaj nestabilnosti (omaglica), promjene u osjećaju okusa (disgeuzija);
- zatajenje bubrega;
- tekućina na plućima (pleuralni izljev);
- nedostatak zraka;
- svrbež, koprivnjača, akne.

**Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):**

- akutna upala gušterače (akutni pankreatitis);
- oštećenje jetre;
- po život opasna alergijska reakcija (anafilaktički šok);
- akutno zatajenje bubrega, oštećenje bubrega;
- neuobičajeno nakupljanje tekućine u plućima (akutni plućni edem);
- zatajenje disanja;
- neuobičajeno visoki krvni tlak u plućnim arterijama (plućna hipertenzija);

- teški poremećaj kože (multiformni eritem) zbog alergijske reakcije, ekfolijativni (ljudskavi) osip, izbijanje kožnih promjena;
- značajno smanjenje broja granulocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica);
- zvonjava u ušima (tinitus);
- krvarenje iz želuca ili crijeva;
- upala srčane ovojnice (perikarditis).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Bosulif**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na foliji blistera i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili pokazuje znakove nedozvoljenog rukovanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Bosulif sadrži**

- Djelatna tvar je bosutinib. Bosulif filmom obložene tablete isporučuju se u različitim jačinama. Bosulif 100 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg bosutiniba (u obliku hidrata). Bosulif 500 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg bosutiniba (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), poloksamer 188, povidon (E1201) i magnezijev stearat (E470b). Film ovojnice tablete sadrži poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172, za Bosulif 100 mg) ili crveni željezov oksid (E172, za Bosulif 500 mg).

### **Kako Bosulif izgleda i sadržaj pakiranja**

Bosulif 100 mg su žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Bosulif 100 mg su dostupne u blisterima koji sadržavaju ili 14 ili 15 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 28 ili 30 filmom obloženih tableta (2 blistera) ili 112 filmom obloženih tableta (8 blistera).

Bosulif 500 mg su crvene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.

Bosulif 500 mg je dostupan u blisterima koji sadrže 14 ili 15 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 28 ili 30 filmom obloženih tableta (2 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**Proizvođač**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
Freiburg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**Belgique / België /Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer PFE, 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**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel. +356 21220174

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**Polska**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**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 A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ+357 22 817690

**Latvija**

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

**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 Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je 'uvjetno odobrenje'.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.