

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Босутиниб Зентива 100 mg филмирани таблетки
Bosutinib Zentiva 100 mg film-coated tablets

Босутиниб Зентива 400 mg филмирани таблетки
Bosutinib Zentiva 400 mg film-coated tablets

Босутиниб Зентива 500 mg филмирани таблетки
Bosutinib Zentiva 500 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Босутиниб Зентива 100 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg босутиниб (*bosutinib*)

Босутиниб Зентива 400 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg босутиниб (*bosutinib*)

Босутиниб Зентива 500 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg босутиниб (*bosutinib*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Босутиниб Зентива 100 mg филмирани таблетки
Жълти, овални (ширина: 6 mm; дължина: 11 mm), двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „C18” от едната страна.

Босутиниб Зентива 400 mg филмирани таблетки
Оранжеви, овални (ширина: 9 mm; дължина: 17 mm) двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „C19” от едната страна.

Босутиниб Зентива 500 mg филмирани таблетки
Розови, овални (ширина: 10 mm; дължина: 18 mm) двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „C20” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Босутиниб Зентива е показан за лечение на:

- възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години с новодиагностицирана (НД) хронична миелоидна левкемия, положителна за филаделфийска хромозома (Ph+ ХМЛ), в хронична фаза (ХФ).
- възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години с Ph+ ХМЛ в ХФ вече лекувани с един или повече тирозинкиназни инхибитори [TKI], при които иматиниб, нилотиниб и дазатиниб не се считат за подходящи възможности за лечение.
- възрастни пациенти с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), положителна за филаделфийска хромозома (Ph+ ХМЛ), във фаза на акселерация (ФА) и бластна фаза (БФ).



вече лекувани с един или повече тирозинкиназни инхибитори (ТКИ), при които иматиниб, нилотиниб и дазатиниб не се считат за подходящи възможности за лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностицирана Rh+ ХМЛ в ХФ

Препоръчителната доза е 400 mg босутиниб веднъж дневно.

Възрастни пациенти с Rh+ ХМЛ в ХФ, ФА или БФ с резистентност или непоносимост към предшестващо лечение

Препоръчителната доза е 500 mg босутиниб веднъж дневно.

В клиничните проучвания за двете показания, лечението с босутиниб е продължавало до прогресиране на заболяването или до появата на непоносимост към лечението.

Педиатрични пациенти с новодиагностицирана Rh+ ХМЛ в ХФ или Rh+ ХМЛ в ХФ с резистентност или непоносимост към предходна терапия

Препоръчителната доза босутиниб при новодиагностицирани педиатрични пациенти е 300 mg/m² телесна повърхност (BSA) перорално веднъж дневно, а препоръчителната доза при пациенти с резистентност или непоносимост (Р/Н) към предходна терапия е 400 mg/m² BSA перорално веднъж дневно; препоръките относно дозата са предоставени в таблица 1. Според случая, желаната доза може да се постигне чрез комбиниране на различни концентрации на босутиниб филмирани таблетки или други лекарствени форми налични на пазара.

Таблица 1 – Дозироване на босутиниб при педиатрични пациенти с новодиагностицирана Rh+ ХМЛ в ХФ или с Rh+ ХМЛ в ХФ с резистентност или непоносимост към предходна терапия

BSA	НД препоръчителна доза	Препоръчителна доза при Р/Н
0,55 – <0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 – <0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 – <0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9 – <1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* максимална начална доза (съответстваща на максималната начална доза при показанието при възрастни)

Съкращения: ФА = фаза на акселерация; БФ = бластна фаза; BSA = площ на телесната повърхност;

ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; ХФ = хронична фаза; НД = новодиагностицирана;

Rh+ = положителна за филаделфийска хромозома; Р/Н = резистентност или непоносимост

Адаптиране на дозата

При възрастни пациенти с ХМЛ с резистентност или непоносимост към предшестващо лечение, дозите могат да се повишат до 600 mg при пациентите с незадоволителен отговор или с признаци на прогресия и при отсъствие на каквито и да е степен 3 или 4 или персистиращи степен 2 нежелани събития.

При възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в ХФ, дозите могат да се повишат в стъпки от 100 mg до максимум 600 mg веднъж дневно, ако при пациентите не са наблюдавани транскрипти на Клъстерен регион на точка на прекъсване-Abelson (BCR-ABL).



и не са имали нежелана реакция от степен 3 или 4 по време на повишаването на дозата и всички нехематологични токсични ефекти от степен 2 са намалели поне до степен 1.

При педиатрични пациенти с $(BSA) < 1,1 \text{ m}^2$ и недостатъчен отговор след 3 месеца обмислете повишаване на дозата на стъпки от 50 mg до максимум 100 mg над BSA-адаптираната препоръчителна доза. При педиатрични пациенти с $BSA \geq 1,1 \text{ m}^2$ и с недостатъчен отговор след 3 месеца, обмислете повишаване на дозата подобно на препоръките за възрастни на стъпки от 100 mg. Ако има недостатъчен клиничен отговор и не може да се извърши допълнително повишаване на дозата при педиатрични пациенти, лечението трябва да бъде спряно. Доза от 50 mg не може да бъде постигната чрез комбиниране на различни концентрации на филмирани таблетки босутиниб и поради тази причина трябва да се използват други налични на пазара лекарствени форми.

Максималната доза при педиатрични пациенти е 600 mg веднъж дневно при лекувана преди това ХМЛ и 500 mg веднъж дневно при новодиагностицирана ХМЛ.

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

Адаптиране на дозата при нежелани реакции

Ако се развие клинично значима умерена или тежка нехематологична токсичност, приемът на босутиниб трябва да се прекрати и може да се възобнови при доза, намалена със 100 mg веднъж дневно, след като токсичната реакция отзвучи. Ако е клинично подходящо, трябва да се обмисли повишаване на дозата до старото ѝ ниво веднъж дневно (вж. точка 4.4). При пациенти има използвани дози, по-ниски от 300 mg/ден, но въпреки това ефикасността им не е била оценявана.

Повишени чернодробни трансаминази

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

Диария

При диария степен 3-4 съгласно Общите критерии за терминология на нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) на Националния онкологичен институт на САЩ (NCI), приемът на босутиниб трябва да се прекъсне и може да се възобнови при доза 400 mg веднъж дневно при възстановяване до степен ≤ 1 (вж. точка 4.4).

При педиатрични пациенти корекциите на дозата при прояви на нехематологична токсичност могат да се направят подобно на корекциите при възрастни, но стъпките на понижаване на дозата може да се различават. При педиатрични пациенти с $BSA < 1,1 \text{ m}^2$ обмислете понижаване на дозата първоначално с 50 mg, последвано от допълнителни стъпки по 50 mg, ако нежеланата лекарствена реакция (НЛР) продължава, съгласно препоръките в таблица 2. При педиатрични пациенти с $BSA \geq 1,1 \text{ m}^2$ намалете дозата подобно на понижаването на дозата при възрастни. Доза от 50 mg не може да бъде постигната чрез комбиниране на различни концентрации на филмирани таблетки босутиниб и поради тази причина трябва да се използват други налични на пазара лекарствени форми.

Хематологични нежелани реакции

Понижаване на дозата се препоръчва при тежки или персистиращи неутропения и тромбоцитопения, както е описано в Таблица 2:



Таблица 2. Коригиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения при възрастни и педиатрични пациенти

АБН^a < $1,0 \times 10^9/l$ и/или Тромбоцити < $50 \times 10^9/l$	Преустановете приема на босутиниб, докато стойностите не достигнат АБН $\geq 1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$. Възобновете лечението с босутиниб при същата доза, ако настъпи възстановяване в рамките на 2 седмици. Ако броят на кръвните клетки остане нисък за >2 седмици, при възстановяване понижете дозата със 100 mg при възрастни и педиатрични пациенти с BSA $\geq 1,1 m^2$ или с 50 mg при педиатрични пациенти с BSA < $1,1 m^2$ и възобновете лечението. Доза от 50 mg не може да бъде постигната чрез комбиниране на различни концентрации на филмирани таблетки босутиниб и поради тази причина трябва да се използват други налични на пазара лекарствени форми. Ако се появи отново цитопения, понижете дозата с допълнителни 100 mg при възрастни и педиатрични пациенти с BSA $\geq 1,1 m^2$ до възстановяване или с допълнителни 50 mg при педиатрични пациенти с BSA < $1,1 m^2$ възобновете лечението. Дози по-ниски от 300 mg/ден са използвани при възрастни и педиатрични пациенти с BSA $\geq 1,1 m^2$; ефикасността обаче не е установена. Дози под 300 mg/m² са използвани при педиатрични пациенти, но ефикасността не е установена.
--	---

^aАБН = абсолютен брой неутрофили; BSA = площ на телесната повърхност

Пропусната доза

Ако се пропусне доза с повече от 12 часа, пациентът не бива да приема допълнителна доза. Пациентът трябва да приеме обичайната предписана доза на следващия ден.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

Бъбречно увреждане

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

Новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в ХФ

При възрастни пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (креатининов клирънс [CrCL] 30 до 50 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза на босутиниб е 300 mg дневно, приет с храна (вж. точки 4.4 и 5.2).

При възрастни пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (CrCL < 30 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза на босутиниб е 200 mg дневно, приет с храна (вж. точки 4.4 и 5.2).

Повишаване на дозата босутиниб до 400 mg веднъж дневно, приет с храна, при възрастни пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, или до 300 mg веднъж дневно, приет с храна, при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен, може да се обмисли при онези пациенти, които не са получили тежки или персистиращи умерени нежелани реакции и ако те не са постигнат адекватен хематологичен, цитогенетичен или молекулярен отговор.



Rh+ ХМЛ в ХФ, ФА или БФ с резистентност или непоносимост към предшестващо лечение
При възрастни пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (CrCL от 30 до 50 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза на босутиниб е 400 mg дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (CrCL < 30 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault), препоръчителната доза на босутиниб е 300 mg дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Повишаване на дозата босутиниб до 500 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, или до 400 mg веднъж дневно при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен може да се обмисли при онези пациенти, които не са получили тежки или персистиращи умерени нежелани реакции и ако те не постигнат адекватен хематологичен, цитогенетичен или молекулярен отговор.

Сърдечни нарушения

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

Скорошно или активно клинично значимо стомашно-чревно нарушение

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на босутиниб при педиатрични пациенти на възраст под 1 година с новодиагностицирана Rh+ ХМЛ в ХФ или с резистентност или непоносимост не са установени. Липсват данни. Информацията при педиатрични пациенти на възраст под 6 години е твърде ограничена, така че не могат да бъдат направени препоръки за дозиране (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Босутиниб Зентива трябва да се приема перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2).

Филмираните таблетки трябва да се гълтат цели. Те не трябва да се разрязват, разтрошават, чупят или дъвчат. За пациентите, които не могат да гълтат филмирани таблетки, трябва да се използват други подходящи лекарствени форми налични на пазара.

4.3 Противопоказания

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

Чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на чернодробната функция

Лечението с босутиниб при възрастни и педиатрични пациенти е свързано с повишаване на серумните трансаминази (аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST]).

Повишение на трансаминазите обикновено се установява в ранните етапи на лечението (при >80% от пациентите с повишени трансаминази от която и да е степен първото събитие се проявява в рамките на първите 3 месеца). Пациентите, приемащи босутиниб, трябва да имат



изследвания на чернодробната функция преди започване на лечението и всеки месец през първите 3 месеца от лечението или при клинични показания.

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

Диария и повръщане

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

Миелосупресия

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

Задръжка на течности

Лечението с босутиниб при възрастни пациенти може да е свързано със задръжка на течности, включително перикарден излив, плеврален излив, белодробен оток и/или периферен оток. Лечението с босутиниб при педиатрични пациенти може да е свързано с нискостепенен перикарден излив и периферен оток.

Пациентите трябва да се проследяват и лекуват със стандартно лечение.

Освен това, тези събития може също така да се овладяват чрез временно прекратяване на приема на босутиниб, понижаване на дозата и/или спиране на босутиниб (вж. точки 4.2 и 4.8).

Серумна липаза

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

Инфекции

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



Сърдечносъдова токсичност

Босутиниб Зентива може да предизвика сърдечносъдова токсичност, включително сърдечна недостатъчност и събития на сърдечна исхемия. Събитията на сърдечна недостатъчност възникват по-често при лекувани преди това пациенти, отколкото при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, и са по-чести при пациенти в напреднала възраст или с рискови фактори, включително анамнеза за сърдечна недостатъчност. Събития на сърдечна исхемия възникват както при лекувани преди това пациенти, така и при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ, и са по-чести при пациенти с рискови фактори за коронарна артериална болест, включително анамнеза за диабет, индекс на телесната маса над 30, хипертония и съдови нарушения.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност и сърдечна исхемия и да се лекуват според клиничната необходимост. Сърдечносъдовата токсичност може да се контролира и чрез прекъсване на приема, понижаване на дозата и/или прекратяване на босутиниб.

Проаритмогенен потенциал

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

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

Бъбречно увреждане

Лечението с босутиниб може да доведе до клинично значимо влошаване на бъбречната функция при възрастни и педиатрични пациенти с ХМЛ. С течение на времето се наблюдава влошаване на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) при пациенти, лекувани с босутиниб в клиничните проучвания (вж. точка 4.8).

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

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

Пациенти със серумен креатинин $>1,5$ пъти ГН са изключени от проучванията на ХМЛ (вж. точки 4.2 и 5.2).

Клиничните данни за пациенти с ХМЛ с бъбречно увреждане в умерена степен, получаващи повишена доза от 600 mg босутиниб, са много ограничени ($n = 30$).



Лица от азиатски произход

Съгласно популационните фармакокинетични анализи лицата от азиатски произход са имали по-нисък клирънс, водещ до повишена експозиция. Поради тази причина, такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции, особено в случай на повишаване на дозата.

Тежки кожни реакции

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

Синдром на туморен разпад

Поради възможната поява на синдром на туморен разпад (СТР), преди започване на лечение с босутиниб се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и лечение на високите нива на пикочна киселина (вж. точка 4.8).

Реактивация на хепатит В

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

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

Фоточувствителност

Излагането на пряка слънчева светлина или ултравиолетова (UV) радиация трябва да се избягва или да бъде сведено до минимум поради риска от фоточувствителност, свързана с лечението с босутиниб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да предприемат мерки като носене на предпазващо облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Инхибитори на цитохром Р-450 (CYP)3A

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

Препоръчва се избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален инхибиторен потенциал върху CYP3A, ако е възможно.

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

Индуктори на CYP3A

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

Ефект на храната

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



Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху босутиниб

Инхибитори на CYP3A

Едновременната употреба на босутиниб със силни инхибитори на CYP3A (които включват, но не се ограничават до итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, мибефрадил, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, телапревир, продукти от грейпфрут, включително сок от грейпфрут) или умерени инхибитори на CYP3A (които включват, но не се ограничават до флуконазол, ципрофлоксацин, еритромицин, дилтиазем, верапамил, ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир, фозампренавир, апрепитант, кризотиниб, иматиниб) трябва да се избягва, тъй като ще предизвика повишение на плазмените концентрации на босутиниб.

Изисква се повишено внимание, ако слаби инхибитори на CYP3A се използват едновременно с босутиниб.

Препоръчва се, ако е възможно, избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален инхибиторен потенциал спрямо CYP3A ензима.

Ако силен или умерен инхибитор на CYP3A трябва да се прилага с босутиниб, трябва да се обмисли краткосрочно прекратяване на терапията с босутиниб или понижаване на дозата на босутиниб.

При проучване върху 24 здрави доброволци, при които са приложени 5 дневни дози от 400 mg кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A) едновременно с единична доза от 100 mg босутиниб на гладно, е установено, че кетоконазол повишава C_{max} с 5,2 пъти и AUC на босутиниб в плазмата с 8,6 пъти в сравнение със самостоятелното прилагане на босутиниб.

При проучване, проведено с 20 здрави доброволци, при които единична доза от 125 mg апрепитант (умерен инхибитор на CYP3A) е приложена едновременно с единична доза от 500 mg босутиниб след прием на храна, апрепитант повишава C_{max} на босутиниб 1,5 пъти и AUC на босутиниб в плазмата 2,0 пъти в сравнение със самостоятелното прилагане на босутиниб.

Индуктори на CYP3A

Едновременната употреба на босутиниб със силни индуктори на CYP3A (които включват, но не се ограничават до карбамазепин, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион) или умерени индуктори на CYP3A (които включват, но не се ограничават до босентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) трябва да се избягва, тъй като ще предизвика понижаване на плазмените концентрации на босутиниб.

Поради силното понижаване на експозицията на босутиниб, което възниква при едновременно приложение на босутиниб с рифампицин, малко вероятно е повишаването на дозата на босутиниб при съпътстващо приложение на силни или умерени индуктори на CYP3A да компенсира задоволително недостатъчната експозиция.

Изисква се повишено внимание, ако слаби индуктори на CYP3A се използват едновременно с босутиниб.

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



Инхибитори на протонната помпа (ИПП)

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

Ефекти на босутиниб върху други лекарствени продукти

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

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

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

Проучванията *in vitro* показват, че босутиниб има нисък потенциал да инхибира протеина за резистентност към рак на гърдата (BCRP, системно), транспортиращия полипептид на органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера на органични аниони (OAT)1, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT)2 в клинично значими концентрации, но може да има потенциал да инхибира BCRP в стомашно-чревния тракт и OCT1.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал /Контрацепция

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

Бременност

Данните от употреба на босутиниб при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Босутиниб не се препоръчва за употреба по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептивни средства. Ако по време на бременност се използва босутиниб, пациентката



забременее, докато приема босутиниб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

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

Фертилитет

Въз основа на предклиничните находки, босутиниб има потенциала да увреди репродуктивната функция и фертилитета при хора (вж. точка 5.3). Мъжете, лекувани с босутиниб, се съветват да потърсят съвет относно съхранението на семенна течност преди началото на лечението поради възможността от намален фертилитет вследствие на лечението с босутиниб.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общо 1 372 възрастни пациенти с левкемия са получили поне 1 доза босутиниб като монотерапия. Медианата на продължителността на лечението е 26,30 месеца (диапазон: от 0,03 до 170,49 месеца). Тези пациенти са били или новодиагностицирани с ХМЛ в хронична фаза (ХФ), или са били с резистентност или непоносимост към предшестваща терапия за ХМЛ в хронична фаза, фаза на акселерация или бластна фаза, или за Ph+ остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ). Анализите на безопасността включват данни от завършено разширено проучване.

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Тези нежелани лекарствени реакции са представени по системо-органи класове и честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляване на тяхната сериозност.



Таблица 3. Нежелани реакции за босутиниб

Инфекции и инфестации	
Много чести	Назофарингит Инфекция на дихателните пътища ^a
Чести	Грип ^b Пневмония ^b Бронхит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести	Синдром на туморен разпад ^{**}
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Тромбоцитопения ^c Анемия ^d Неутропения ^e
Чести	Левкопения ^x
Нечести	Фебрилна неутропения, Гранулоцитопения
Нарушения на имунната система	
Чести	Свръхчувствителност към лекарства
Нечести	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Понижен апетит
Чести	Хипофосфатемия ³ Дехидратация Хиперкалиемия ⁿ
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие Замаяност
Чести	Дисгеузия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести	Перикарден излив, Сърдечна недостатъчност ^h , Сърдечна исхемия ^x
Нечести	Перикардит
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония ^l
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица Диспнея Плеврален излив



Чести	Белодробна хипертония ^м
Нечести	Дихателна недостатъчност Остър белодробен оток ^н
С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария Гадене Коремна болка ^о Повръщане
Чести	Гастрит Стомашно-чревен кръвоизлив ^п Остър панкреатит ^р
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Абнормна чернодробна функция ^с Хепатотоксичност ^т
Нечести	Чернодробно увреждане ^у
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив ^ф
Чести	Пруритус Акне Уртикария Реакция на фоточувствителност ^х
Нечести	Лекарствен обрив Ексфолиативен обрив Мултиформен еритем Кожен васкулит
С неизвестна честота	Синдром на Стивънс-Джонсън ^{**} Токсична епидермална некролиза ^{**}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия Болка в гърба
Чести	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност Бъбречна недостатъчност Бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора ^н Пирексия Оток ^н
Чести	Болка в гърдите ^ш Болка



Изследвания	
Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза ^ш Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена липаза ^б Повишен креатинин в кръвта
Чести	Повишена амилаза ^ю Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен билирубин в кръвта ^а Повишена гамаглутамилтрансфераза Удължаване на QT интервала на електрокардиограма ^{аа}

- а. Инфекция на дихателните пътища включва инфекция на долните дихателни пътища, инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, вирусна инфекция на горните дихателни пътища,
- б. Грип включва грип H1N1, грип
- в. Пневмония включва атипична пневмония, пневмония, бактериална пневмония, гъбична пневмония, некротизираща пневмония, стрептококова пневмония
- г. Тромбоцитопения включва понижен брой на тромбоцитите, тромбоцитопения
- д. Анемия включва анемия, понижен хемоглобин, понижен брой на червените кръвни клетки
- е. Неутропения включва неутропения, понижен брой на неутрофилите
- ж. Левкопения включва левкопения, понижен брой на белите кръвни клетки
- з. Хипофосфатемия включва понижен фосфор в кръвта, хипофосфатемия
- и. Хиперкалиемия включва повишен калий в кръвта, хиперкалиемия
- й. Сърдечна недостатъчност включва сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, кардиоренален синдром, намалена фракция на изтласкване, левокамерна недостатъчност
- к. Сърдечна исхемия включва остър коронарен синдром, остър инфаркт на миокарда, стенокардия, нестабилна стенокардия, артеросклероза на коронарна артерия, исхемична болест на сърцето, оклузия на коронарна артерия, стеноза на коронарна артерия, миокарден инфаркт, миокардна исхемия, повишен тропонин
- л. Хипертония включва повишено кръвно налягане, повишено систолно налягане, есенциална хипертония, хипертония, хипертонична криза
- м. Белодробна хипертония включва белодробна артериална хипертония, повишено белодробно артериално налягане, белодробна хипертония
- н. Остър белодробен оток включва остър белодробен оток, белодробен оток
- о. Коремна болка включва коремен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, болезненост на корема, стомашно-чревна болка
- п. Стомашно-чревно кървене включва анален кръвоизлив, стомашен кръвоизлив, стомашночревен кръвоизлив, кръвоизлив в червата, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт, ректален кръвоизлив, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт
- р. Остър панкреатит включва панкреатит, остър панкреатит
- с. Абнормна чернодробна функция включва повишени чернодробни ензими, абнормна чернодробна функция, отклонения на функционалните чернодробни показатели, завишени функционални чернодробни показатели, повишени трансаминази
- т. Хепатотоксичност включва хепатит, токсичен хепатит, хепатотоксичност, чернодробно нарушение
- у. Чернодробно увреждане включва индуцирано от лекарство чернодробно увреждане, хепатоцелуларно увреждане, чернодробно увреждане
- ф. Обрив включва обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив
- х. Реакция на фоточувствителност включва реакция на фоточувствителност, полиморфна светлинна ерупция
- ц. Умора включва астения, умора, неразположение
- ч. Оток включва оток на клепача, оток на лицето, генерализиран оток, локализиран оток, оток, периферен оток, периорбитален оток, периорбитално подуване, периферно подуване, подуване, подуване на клепача
- ш. Болка в гръдния кош включва дискомфорт в гръдите, болка в гръдния кош
- щ. Повишена аланин аминотрансфераза включва абнормна аланин аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза
- ъ. Повишена липаза включва хиперлипаземия, повишена липаза
- ю. Повишена амилаза включва повишена амилаза, хиперамилаземия



- я. Повишен билирубин в кръвта включва повишен конюгиран билирубин, повишен билирубин в кръвта, повишен неконюгиран билирубин в кръвта, хипербилирубинемия
- аа. Удължаване на QT интервала на електрокардиограма включва удължаване на QT интервала на електрокардиограма, синдром на удължен QT интервал
- ** Нежелана реакция, идентифицирана при постмаркетинговия опит при възрастни.

Педиатрични популации

Общо 55 педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година получават най-малко 1 доза босутиниб в многоцентрово, международно, открито проучване фаза I/II с едно рамо BCHILD. Медианата на продължителността на лечението е 13,5 месеца (диапазон: 0,2 до 60,9 месеца). Тези пациенти са с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в ХФ или Ph+ ХМЛ в ХФ и ХМЛ във ФА с резистентност или непоносимост.

Съобщава се за най-малко 1 нежелана реакция от каквато и да е степен на токсичност при 54 (98,2%) педиатрични пациенти. Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (82%), коремна болка (65%), повръщане (56%), гадене (51%), обрив (36%), умора (35%), тромбоцитопения (35%), главоболие (33%), пирексия (33%), повишена ALT (29%) и намален апетит (24%).

Най-честите съобщени нежелани реакции степен 3 или степен 4 са тромбоцитопения (18%), повишена ALT (15%) и диария (13%).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Събитията, свързани с кръвта и лимфата, при 55 педиатрични пациенти в проучването BCHILD включват тромбоцитопения при 19 (34,5%) пациенти, анемия при 10 пациенти (18,2%) и неутропения при 7 пациенти (12,7%). При един пациент лечението е прекратено поради неутропения степен 4. При пациентите със събития, свързани с кръвта и лимфата, 37,5% са овладени чрез прекъсване на лечението, а при 16,7% е било необходимо понижаване на дозата. При никой от пациентите с прекъсване на приема не е имало повторна проява при възобновяването на лечението с босутиниб. Медианата на времето до първото събитие е 13 дни (диапазон: 1 до 757 дни), а медианата на продължителността на събитията степен 3/4 е 16,0 (диапазон: 4 до 47) дни.

Хепатобилиарни нарушения

При 55-те участници честотата на повишение на ALT и AST въз основа на лабораторни данни е съответно 67,3% и 63,6%, като при 43 (78,2%) участници се наблюдава повишение или на ALT, или на AST. Повечето случаи на повишени трансаминази се наблюдават рано в хода на лечението; при участниците, при които се наблюдават повишения на трансаминазите от каквато и да е степен, при 83,7% първото събитие се наблюдава в рамките на 3 месеца. Медианата на времето до появата на повишение на ALT и AST е съответно 22,0 дни (диапазон: 9 до 847 дни) и 18,5 дни (диапазон: 9 до 169 дни). Медианата на продължителност на събитията степен 3/4 е 18,0 дни (диапазон: 2 до 132 дни) и 12 дни (диапазон: 5 до 19 дни), съответно за повишението на ALT и AST.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревните нарушения диария, повръщане и гадене се наблюдават при съответно 81,8%, 56,4% и 50,9% от 55 педиатрични пациенти, лекувани с босутиниб в проучването BCHILD. При трима (5,5%) пациенти лечението с босутиниб се прекратява поради диария (n = 3), коремна болка (n = 2), гадене (n = 1) и/или повръщане (n = 1). При педиатричните пациенти със стомашно-чревни нарушения при 9 (19%) лечението е прекъснато за овладяване на нарушенията, а при 4 (8,3%) е било необходимо понижаване на дозата. От 9 пациенти, при които е било необходимо прекъсване на приема, при 8 (88,9%) лечението е възобновено. При 55,6% от тези пациентите възобновяването на лечението е било успешно. Медианата на времето до появата на диария е 2 дни, а медианата на продължителността на диария от каквато и да е степен е 2 дни.

Бъбречни нарушения

В педиатричното проучване 45 (82%) от общо 55 пациенти са с нормална eGFR.



(≥ 90 ml/min/1,73 m², изчислена по уравнението „Bedside“ на Schwartz) на изходно ниво. От тези 45 пациенти при 19 (34,5%) се наблюдава понижаване на eGFR до степен 1 ($60 < 90$ ml/min/1,73 m²) и при 1 (1,8%) пациент до степен 2 ($30 < 60$ ml/min/1,73 m²) на 13,47 месеца. Никой от пациентите не е с eGFR < 45 ml/min/1,73 m² след изходното ниво, независимо от изходните стойности.

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

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

От 472 (34,4%) възрастни пациенти със съобщения за нежелана реакция тромбоцитопения 42 пациенти са преустановили лечението с босутиниб поради тромбоцитопения. Реакции от максимална степен 1 е проявена при 114 (24,2%) пациенти, степен 2 при 88 (18,6%) пациенти, степен 3 при 172 (36,4%) пациенти и степен 4 при 98 (20,8%) пациенти. При пациентите с нежелана реакция тромбоцитопения медианата на времето до първото събитие е била 28 дни (диапазон от 1 до 1 688 дни), а медианата на продължителност на събитие е била 15 дни (интервал от 1 до 3 921 дни).

Хепатобилиарни нарушения

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

Два случая, съответстващи на лекарствено индуцирано чернодробно увреждане (дефинирано като едновременно повишение на ALT или AST ≥ 3 пъти ГГН с общ билирубин > 2 пъти ГГН и с алкална фосфатаза < 2 пъти ГГН) без други възможни причини, са настъпили при 2/1 711 (0,1%) възрастни пациенти, лекувани с босутиниб.

Реактивация на хепатит В

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

Стомашно-чревни нарушения

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



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

Сърдечни нарушения

Сред 1 372 пациенти сърдечна недостатъчност възниква при 50 (3,6%) пациенти, а събития на сърдечна исхемия настъпват при 57 (4,2%) пациенти.

Седем пациенти (0,5%) са получили удължаване на QTcF интервала (повече от 500 ms). Единадесет (0,8%) пациенти са получили удължаване на QTcF интервала > 60 ms в сравнение с изходното ниво. Пациенти с неконтролирано или значимо сърдечно-съдово заболяване, включително удължаване на QTc интервала в сравнение с изходното ниво, не са били включени в клиничните проучвания (вж. точки 5.1 и 5.3).

Бъбречни нарушения

При пациентите с новодиагностицирана ХМЛ в ХФ, лекувани с 400 mg, медианата на намалението спрямо изходната стойност на eGFR (въз основа на уравнението MDRD) е 11,1 ml/min/1,73 m² на 1 година и 14,1 ml/min/1,73 m² на 5 години при пациентите на лечение. При нелекуваните преди това пациенти с ХМЛ, лекувани с 500 mg, се наблюдава медиана на намалението на eGFR 9,2 ml/min/1,73 m² на 1 година, 12,0 ml/min/1,73 m² на 5 години и 16,6 ml/min/1,73 m² на 10 години при пациентите на лечение. При предварително лекуваните пациенти с ХФ и авансирала ХМЛ, лекувани с 500 mg, медианата на намалението на eGFR е 7,6 ml/min/1,73 m² на 1 година, 12,3 ml/min/1,73 m² на 5 години и 15,9 ml/min/1,73 m² на 10 години при пациентите на лечение. При пациентите с Ph+ ХМЛ, лекувани преди това с 1 или повече ТКИ, получавали лечение с 500 mg, медианата на намалението на eGFR от изходното ниво е 9,2 ml/min/1,73 m² на 1-та година и 14,5 ml/min/1,73 m² на 4-та година за пациентите на лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

При *in vitro* проучвания босутиниб инхибира пролиферацията и преживяемостта на установени ХМЛ клетъчни линии, клетъчни линии на Ph+ ОЛЛ и първични най-ранни ХМЛ клетки.



получени от пациента. Босутиниб инхибира 16 от 18 иматиниб-резистентни форми на BCR-ABL, експресирани в миши миелоидни клетъчни линии. Лечението с босутиниб намалява размера на ХМЛ тумори, растящи в голи мишки и инхибира растежа на миши миелоидни тумори, експресиращи иматиниб-резистентни форми на BCR-ABL. Босутиниб също инхибира рецепторните тирозинкинази c-Fms, EphA и B рецептори, фамилията Trk кинази, фамилията Axl кинази, фамилията Tec кинази, някои членове на фамилията ErbB, нерецепторната тирозинкиназа Csk, серин/треонин киназите на фамилията Ste20 и две калмодулин-зависими протеин кинази.

Фармакодинамични ефекти

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

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

В проучване при пациенти с чернодробно увреждане е наблюдавана повишена честота на удължаване на QTc >450 ms с влошаваща се чернодробна функция. В клинично проучване фаза 1/2 при пациенти, вече лекувани за Ph+ левкемии с босутиниб 500 mg, са наблюдавани промени в QTcF интервала > 60 ms от изходното ниво при 9 (1,6%) от 570 пациенти. В клиничното проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, лекувани с босутиниб 400 mg, няма пациенти в групата на лечение с босутиниб (N=268) с увеличение на QTcF с > 60 ms спрямо изходното ниво. В клинично проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ Ph+ в ХФ, лекувани с босутиниб 500 mg, при 2 (0,8%) от 248 пациенти, приемащи босутиниб, са наблюдавани промени в QTcF интервала > 60 ms от изходното ниво. В клиничното проучване фаза 4 при пациенти с Ph+ ХМЛ, вече лекувани с 1 или повече ТКИ, които са получили лечение с босутиниб 500 mg (N=163), няма пациенти с увеличение на QTcF с > 60 ms спрямо изходното ниво. Не може да се изключи проаритмогенен потенциал при босутиниб.

Клинична ефикасност

Клинично проучване при нелекувана ХМЛ в хронична фаза при възрастни пациенти

Проучване с босутиниб 400 mg

Проведено е отворено, многоцентрово, сравнително проучване, с 2 рамена, фаза 3, за да се изследват ефикасността и безопасността на босутиниб 400 mg, приеман веднъж дневно като монотерапия, в сравнение с иматиниб 400 mg, приеман веднъж дневно като монотерапия, при възрастни пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в хронична фаза. Проучването рандомизира 536 пациенти (268 във всяка група на лечение) с Ph+ или Ph- новодиагностицирана ХМЛ в ХФ (популацията, подложена на лечение [ITT]), включително 487 пациенти с Ph+ ХМЛ, проявяващи b2a2 и/или b3a2 транскрипти и изходни BCR-ABL копия > 0 (модифицирана популация, подложена на лечение [mITT]).

Първичната крайна точка за ефикасност е съотношението, показващо Ефективен отговор (MMR) в месец 12 (48 седмици) в групата на лечение с босутиниб, в сравнение с тази в групата на лечение с иматиниб в mITT популацията. MMR се определя като 1/2 от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на > 2,5-кратно намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипта, оценено в референтната лаборатория.



Ключовите вторични крайни точки включват пълен цитогенетичен отговор (CCyR) до 12 месеца, продължителност на CCyR, продължителност на MMR, преживяемост без събития (EFS) и обща преживяемост (OS). CCyR до месец 12 се определя като липса на Ph⁺ метафази в анализа на хромозомни ивици на ≥ 20 метафази, получени от аспират на костен мозък, или MMR, ако не е налична адекватна цитогенетична оценка. Р-стойностите за крайни точки, различни от MMR на 12 месеца и CCyR на 12 месеца, не са коригирани за множество сравнения.

Характеристиките на изходно ниво = за mITT популацията са добре балансирани между двете групи на лечение по отношение на възрастта (медианата на възрастта е 52 години за групата на босутиниб и 53 години за групата на иматиниб, като съответно 19,5% и 17,4% от пациентите са на 65 години или по-възрастни); пол (жените са съответно 42,3% и 44,0%); раса (европейска раса: съответно 78,0% и 77,6%, лица от азиатски произход: 12,2% и 12,4%, чернокожи или афроамериканци: 4,1% и 4,1%, и други: 5,7% и 5,4%, и 1 неизвестен в групата на иматиниб); и оценка на риска по Sokal (нисък риск: съответно 35,0% и 39,4%, среден риск: 43,5% и 38,2%, висок риск: 21,5% и 22,4%).

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

След 60 месеца проследяване в mITT популацията, прекъсванията поради прогресия на заболяването до фаза на акселерация (ФА) или бластна фаза (БФ) на ХМЛ при пациенти, лекувани с босутиниб, са били 0,8% в сравнение с 1,7% при пациентите, лекувани с иматиниб. Шест (2,4%) пациенти, лекувани с босутиниб, и 7 (2,9%) пациенти, лекувани с иматиниб, са трансформирани във ФА на ХМЛ или в БФ на ХМЛ. Прекъсвания поради неоптимален отговор или неуспех на лечението, оценени от изследователя, са настъпили при 5,3% от пациентите в групата, лекувана с босутиниб, в сравнение с 15,5% от пациентите в групата, лекувана с иматиниб. Дванадесет (4,9%) пациенти на босутиниб и 14 (5,8%) пациенти на иматиниб са починали по време на проучването. Не са настъпили допълнителни трансформации в ITT популацията, като има 2 допълнителни смъртни случая в групата на босутиниб в ITT популацията.

Резултатите за ефикасност на MMR и CCyR са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4. Обобщение на MMR в месеци 12 и 18 и CCyR в месец 12, по група на лечение в mITT популацията

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

Забележка: MMR се определя като $\leq 0,1\%$ от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на $\geq 3 \log$ намаление от стандартизираното изходно ниво).

ABL транскрипта, оценени от централната лаборатория. Пълният цитогенетичен отговор се определя като липса на Ph+ метафази в анализа на хромозомни ивици на ≥ 20 метафази, получени от аспират на костен мозък, или MMR, ако не е налична адекватна цитогенетична оценка.

Съкращения: BCR-ABL = Клъстерен регион на точка на прекъсване-Abelson; CI = доверителен интервал; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = Пълен цитогенетичен отговор; mITT = Модифицирана популация, подложена на лечение; MMR = Голям молекулярен отговор; N/n = брой пациенти; Ph+ = положителна за филаделфийска хромозома.

^a Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

^b Статистически значимо сравнение на предварително определеното ниво на значимост; въз основа на CMH тест, стратифициран по географски регион и скор по Сокал при рандомизирането.

^c Въз основа на CMH тест, стратифициран по географски регион и скор по Сокал при рандомизирането.

На 12-ия месец честотата на MR⁴ (дефинирана като $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [съответстваща на $\geq 4 \log$ намаление от стандартизираното изходно ниво] с минимум 9 800 ABL транскрипта) е по-висока в групата на лечение с босутиниб в сравнение с групата на лечение с иматиниб в mITT популация (20,7% [95% CI: 15,7%, 25,8%] спрямо 12,0% [95% CI: 7,9%, 16,1%], съответно съотношение на вероятностите (OR) е 1,88 [95% CI: 1,15, 3,08], едностранна р-стойност=0.0052).

В месеци 3, 6 и 9 делът на пациентите с MMR е по-висок в групата на лечение с босутиниб в сравнение с групата на лечение с иматиниб (Таблица 5).

Таблица 5. Сравнение на MMR в месеци 3, 6 и 9 по група на лечение в mITT популацията

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

Забележка: Процентите се базират на броя на пациентите във всяка група на лечение. MMR се определя като $\leq 0,1\%$ от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на $\geq 3 \log$ намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипта, оценени от централната лаборатория.

Съкращения: BCR-ABL = Клъстерен регион на точка на прекъсване-Abelson; CI = доверителен интервал; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = Модифицирана популация, подложена на лечение; MMR = Голям молекулярен отговор; N = брой пациенти.

^a Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

^b Въз основа на CMH тест, стратифициран по географски регион и скор по Сокал при рандомизирането

Към месец 60 делът на пациентите в mITT популацията с MMR, MR⁴ и MR^{4.5} е по-висок в групата на босутиниб в сравнение с групата на иматиниб (Таблица 6). Процентите на MMR към месец 60 в рисковите подгрупи по Sokal са обобщени в Таблица 7.



Таблица 6. Резюме на молекулярния отговор към месец 60 в mITT популацията

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

Забележка: MMR/MR⁴/MR^{4,5} се определят като $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на $\geq 3/4/4,5$ log намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000/9 800/30 990 ABL транскрипта, оценени от централната лаборатория.

Съкращения: BCR-ABL = Клъстерен регион на точка на прекъсване-Abelson;

CI = доверителен интервал; mITT = Модифицирана популация, подложена на лечение;

MMR = Голям молекулярен отговор; MR = Молекулярен отговор N/n = брой пациенти.

^a Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

Таблица 7. Обобщение на MMR към месец 60 по рисков скор на Sokal в mITT популацията

Отговор	Босутиниб	Иматиниб	Съотношение на вероятностите (95% CI)
Нисък риск по Sokal MMR, n (%) (95% CI)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Среден риск по Sokal MMR, n (%) (95% CI)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Висок риск по Sokal MMR, n (%) (95% CI)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Забележка: Процентите се базират на броя на пациентите във всяка група на лечение. MMR се определя като $\leq 0,1\%$ от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на ≥ 3 log намаление от стандартизираното изходно ниво) с минимум 3 000 ABL транскрипта, оценени от централната лаборатория.

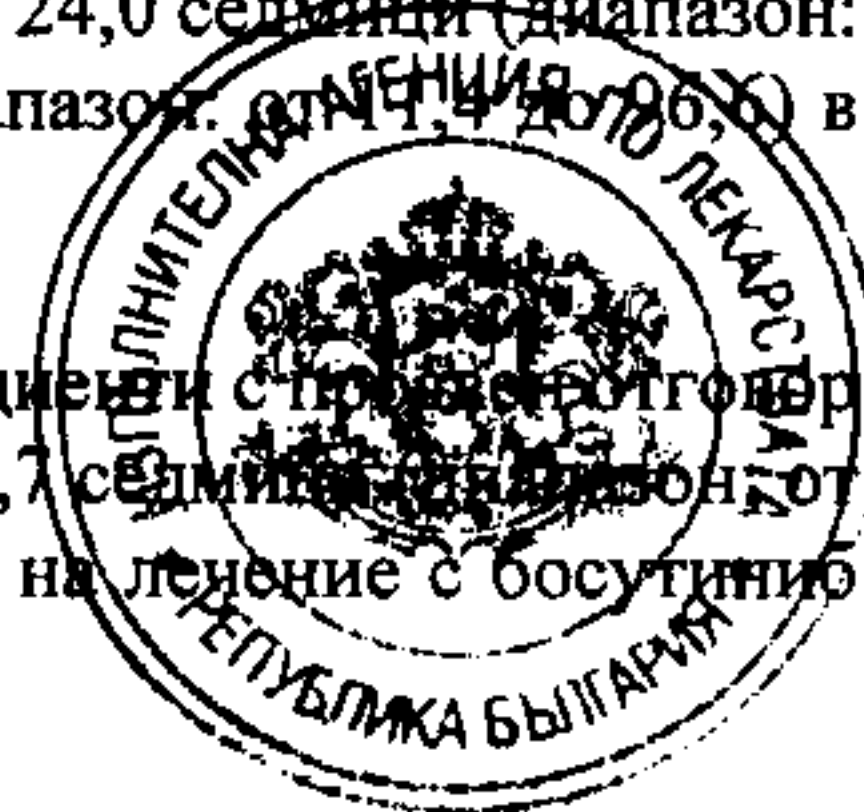
Съкращения: BCR-ABL = Клъстерен регион на точка на прекъсване-Abelson;

CI = доверителен интервал; mITT = Модифицирана популация, подложена на лечение;

MMR = Голям молекулярен отговор; N/n = брой пациенти;

Кумулативната честота на CCyR, коригирана спрямо алтернативния риск от прекъсване на лечението без достигане на CCyR, е по-висока в групата на лечение с босутиниб в сравнение с групата на лечение с иматиниб в mITT популацията (83,3% [95% CI: 78,1%, 87,4%] спрямо 76,8% [95% CI: 70,9%, 81,6%] в месец 60; Коефициентът на риск [HR] от стратифициран пропорционален подразпределителен модел на риска: 1,35, [95% CI: 1,11, 1,64]). Медианата на времето до CCyR (само при пациенти с проявен отговор на терапията) е 24,0 седмици (диапазон: 11,4 до 120,7) в групата на босутиниб в сравнение с 24,3 седмици (диапазон: от 11,4 до 96,6) в групата на иматиниб.

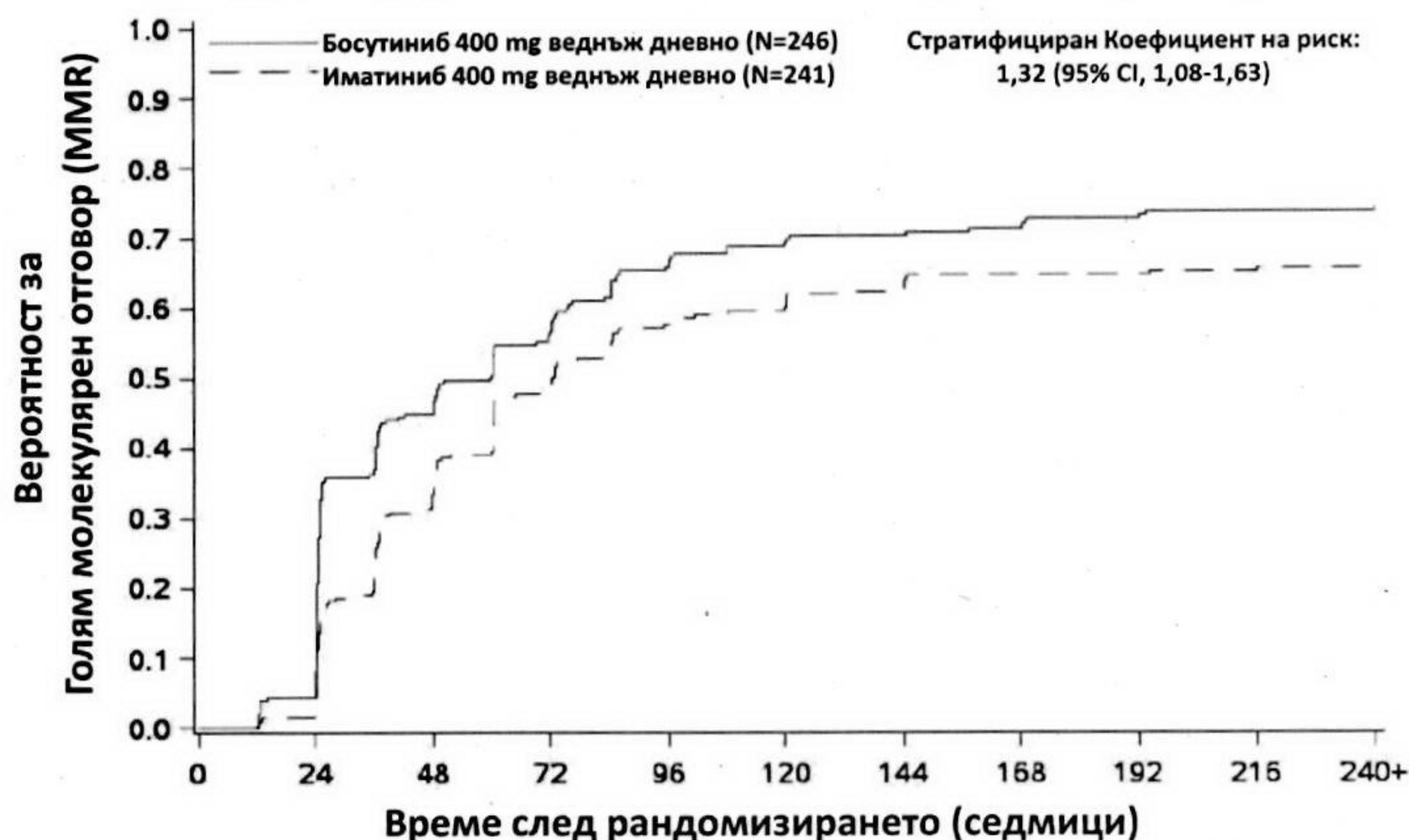
Медианата на времето за достигане на MMR, MR⁴ и MR^{4,5} (само при пациенти с проявен отговор на терапията) е съответно 36,1 седмици (диапазон: от 11,9 до 241,9), 83,7 седмици (диапазон: от 12,4 до 244,3) и 108,0 седмици (диапазон: от 24,1 до 242,1) за групата на лечение с босутиниб.



спрямо съответно 47,7 седмици (диапазон: от 12,1 до 216,1), 84,4 седмици (диапазон: от 23,6 до 241,9) и 120,4 седмици (диапазон: от 24,6 до 240,7) за групата на лечение с иматиниб в mITT популацията.

Кумулативната честота на MMR, MR⁴ и MR^{4.5}, коригирана спрямо алтернативния риск от прекъсване на лечението без достигане на събитието, е по-висока при босутиниб в сравнение с иматиниб, както е показано на Фигури 1 до 3.

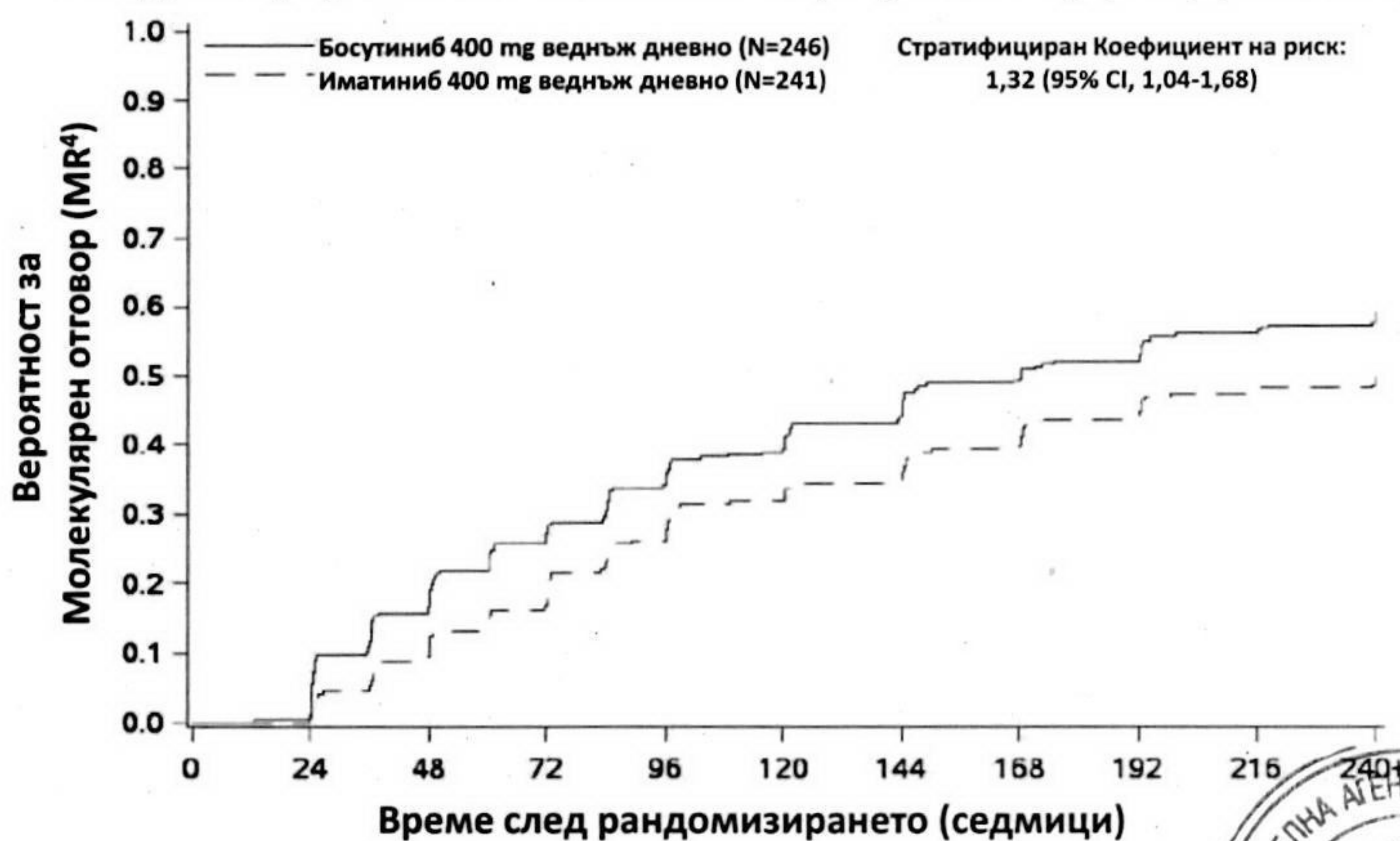
Фигура 1. Кумулативна честота на MMR (mITT популация)



Брой пациенти в риск (Кумулативни събития):

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

Фигура 2. Кумулативна честота на Молекулярен отговор (MR⁴) (mITT популация)

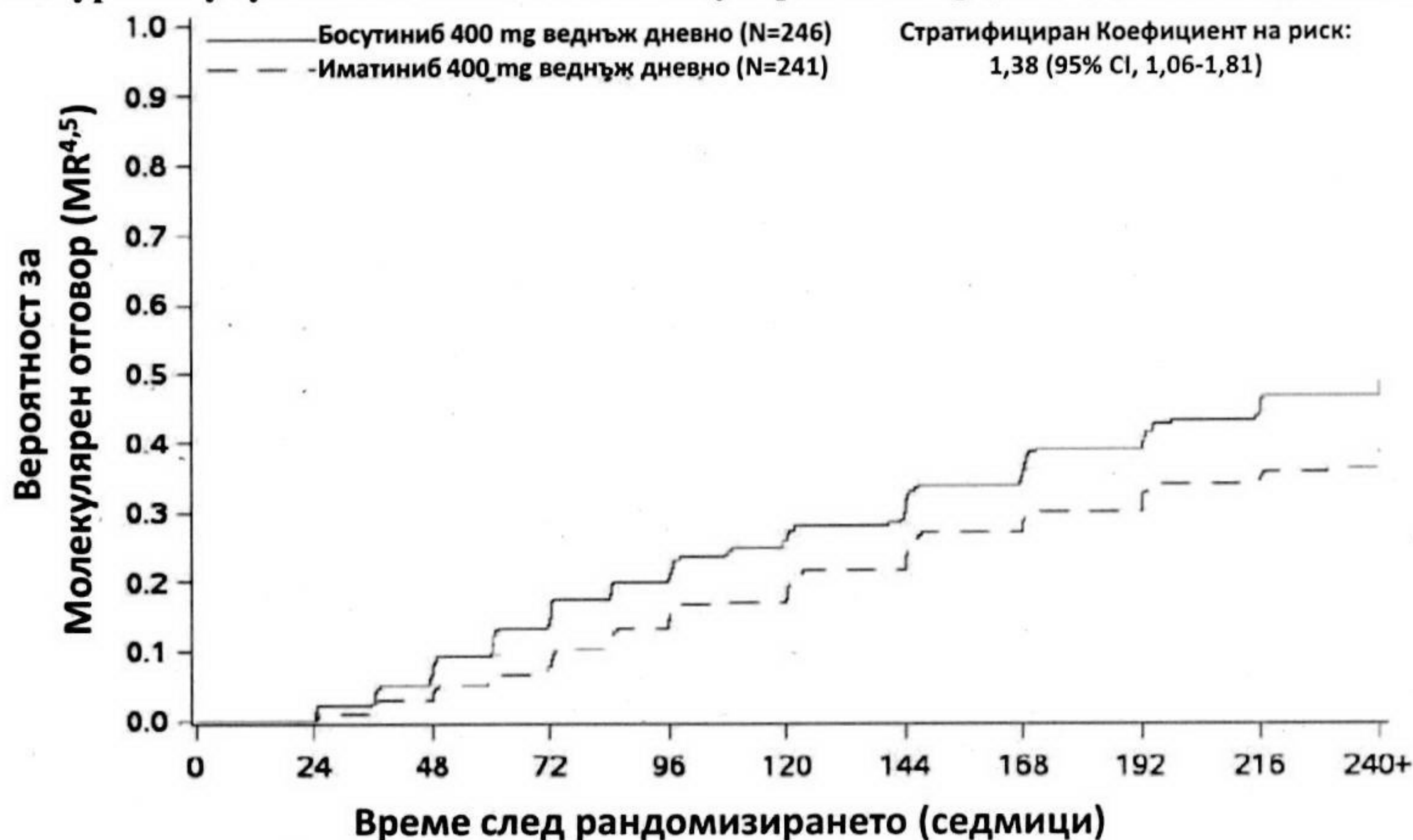


Брой пациенти в риск (Кумулативни събития):

Босутиниб:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Иматиниб:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	26(120)



Фигура 3. Кумулативна честота на Молекулярен отговор (MR^{4,5}) (mITT популация)



Брой пациенти в риск (Кумулативни събития):

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

В mITT популацията, сред пациентите, които са постигнали CCyR, оценката на Kaplan-Meier за поддържане на отговора през година 4 е 97,4% (95% CI: 93,9%, 98,9%) и 93,7% (95 % CI: 88,9%, 96,5%) в групите с босутиниб и иматиниб (Коефициент на риск (HR) 0,39 [95% CI: 0,14, 1,13]), съответно. Сред пациентите, които са постигнали MMR, оценката на Kaplan-Meier за поддържане на отговор през година 4 е 92,2% (95% CI: 86,8%, 95,4%) и 92,0% (95% CI: 85,9% , 95,5%) в групите на босутиниб и иматиниб (HR 1,09 [95% CI: 0,49, 2,44]), съответно.

Към месец 60, 43,9% (95% CI: 37,7%, 50,1%) и 38,6% (95% CI: 32,4%, 44,7%) от лекуваните с босутиниб и иматиниб пациенти (съответно със Съотношение на вероятностите (OR) 1,24 [95% CI: 0,87, 1,78]) в mITT популацията са имали устойчив MR⁴, определен от следните критерии: лечение в продължение на най-малко 3 години с постигнат MR⁴ най-малко при всички оценки по време на 1-годишен период.

Кумулативната честота на EFS събития по време на лечението на 60-ия месец в mITT популацията е 6,9% (95% CI: 4,2%, 10,5%) в групата на босутиниб и 10,4% (95% CI: 6,9%, 14,6%) в групата на иматиниб (HR 0,64, 95% CI: 0,35, 1,17).

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

В ретроспективен анализ, сред подлежащите на оценка пациенти в ITT популацията, повече пациенти в групата на босутиниб: 200/248 (80,6%), са постигнали ранен молекулярен отговор (BCR-ABL транскрипти $\leq 10\%$ в месец 3) в сравнение с пациентите в групата на иматиниб: 153/253 (60,5%), OR 2,72 (95% CI: 1,82, 4,08). MMR и EFS в месец 60 при пациенти с босутиниб с и без ранен молекулярен отговор са обобщени в Таблица 8.



Таблица 8. Резултати в месец 60 при пациенти на босутиниб с BCR-ABL $\leq$ 10% спрямо > 10% в месец 3 в ITT популацията

Босутиниб (N=248)	Пациенти с BCR-ABL $\leq$ 10% в месец 3 (N=200)	Пациенти с BCR-ABL > 10% в месец 3 (N=48)	Коефициент на риск (95% CI)*
Кумулативна честота на MMR, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Кумулативна честота на EFS събития, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Съкращения: BCR-ABL = Клъстерен регион на точка на прекъсване-Abelson;

CI = доверителен интервал; ITT = Популация, подложена на лечение;

MMR = Голям молекулярен отговор; EFS = Преживяемост без събития;

N/n = брой пациенти с $\geq$ 3 000 ABL копия в месец 3.

* Коригиран за географски регион и скор по Sokal при рандомизирането.

По-малко пациенти в рамото на босутиниб [6 (2,4%) босутиниб и 12 (5,0%) иматиниб] са имали новооткриваеми мутации на 60-ия месец в mITT популацията.

Клинично проучване фаза 1/2 при иматиниб-резистентна или нетолерантна ХМЛ в хронична фаза, фаза на акселерация и бластна фаза

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

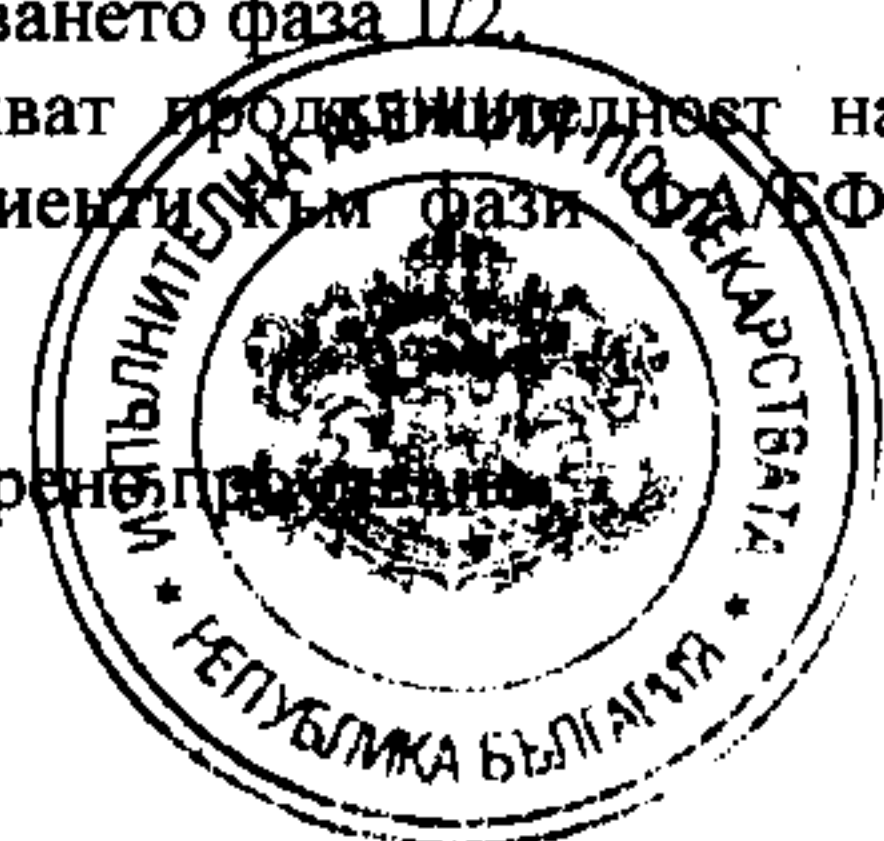
В това проучване е имало 570 пациенти, лекувани с босутиниб, включително пациенти с ХМЛ в ХФ, вече лекувани само с 1 ТКИ (иматиниб), пациенти с ХМЛ в ХФ, вече лекувани с иматиниб и най-малко 1 допълнителен ТКИ (дазатиниб и/или нилотиниб), пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация или бластна фаза, вече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

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е степен на голям цитогенетичен отговор (MCyR) през Седмица 24 при пациенти с иматиниб-резистентна ХМЛ в ХФ, вече лекувани само с 1 ТКИ (иматиниб). Другите крайни точки за ефикасност включват кумулативната честота на цитогенетичния и молекулярния отговор, времето до и продължителността на цитогенетичния и молекулярния отговор, отговор при мутациите на изходно ниво, трансформация на пациенти към фази ФА/БФ, преживяемост без прогресия и обща преживяемост за всички кохорти.

Пациенти, които все още са получавали босутиниб в края на проучването фаза 1/2 и са имали полза от лечението с босутиниб според преценката на изследователя, както и тези пациенти, които вече са прекратили приема на босутиниб като част от проучването фаза 1/2 и са били в дългосрочно проследяване за преживяемост или са завършили проучването фаза 1/2, са отговаряли на условията за включване в разширеното проучване. Всеки пациент е оставал в разширеното проучване, или на лечение с босутиниб, или при дългосрочно проследяване на преживяемостта, докато последният пациент не достигне 10 години проследяване, изчислено от датата на неговата/нейната първа доза босутиниб, приложена в проучването фаза 1/2.

Крайните точки за ефикасност на разширеното проучване включват продължителността на цитогенетичните и молекулярни отговори, трансформация на пациенти към фази ФА/БФ, преживяемост без прогресия и обща преживяемост.

Анализите на ефикасността включват данни от това завършено разширено проучване.



Пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ)

Резултатите за ефикасност при пациенти с Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани преди това с иматиниб и с поне 1 допълнителен ТКИ (минимално проследяване: 120 месеца, медиана на продължителността на лечението: 9 месеца (диапазон: от 0,23 до 164,28 месеца) и 20,2% и 7,6% пациенти, все още продължаващи лечението, съответно на 60 и 120 месеца) и резултатите за пациенти с Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани преди това само с иматиниб (минимално проследяване: 120 месеца, медиана на продължителността на лечението: 26 месеца (диапазон: 0,16 до 170,49 месеца) и 40,5% и 19,4% пациенти, все още продължаващи лечението, съответно на 60 и 120 месеца) са представени в Таблица 9.

Пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация (ФА) и в Блестна фаза (БФ)

Резултатите от ефикасността за ФА (минимално проследяване: 120 месеца, медиана на продължителността на лечението: 10 месеца (диапазон: от 0,10 до 156,15 месеца) и 12,7% и 7,6% пациенти, все още продължаващи лечението, съответно в месец 60 и 120) и за БФ (минимално проследяване: 120 месеца, медиана на продължителността на лечението: 2,8 месеца (диапазон: от 0,03 до 71,38 месеца) и 3,1% и 0% пациенти, все още продължаващи лечението, съответно в месец 60 и 120). Пациентите с Ph+ ХМЛ са представени в Таблица 9.

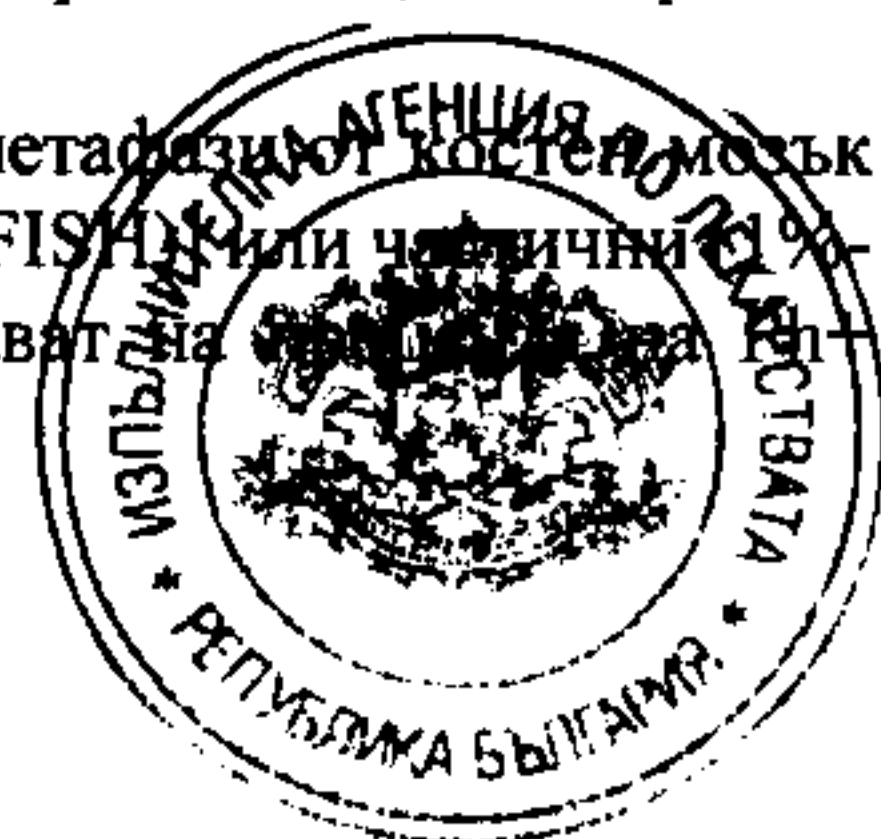
Таблица 9. Резултати от ефикасността при вече лекувани пациенти с ХМЛ в хронична фаза и във фаза на акселерация*

	Ph+ ХМЛ в ХФ с предходно лечение само с иматиниб	Ph+ ХМЛ в ХФ с предходно лечение с иматиниб, дазатиниб или нилотиниб	Фаза на акселерация с предходно лечение най- малко с иматиниб	Блестна фаза с предходно лечение най- малко с иматиниб
Кумулативен цитогенетичен отговор^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% CI)	59,9 (53,7;	42,0 (32,7; 51,7)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95% CI)	65,9) 49,6 (43,4;	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
	55,8)			
Кумулативен молекулярен отговор^a	N=197	N=107	N=54	N=48
MMR, % (95% CI)	42,1 (35,1;	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
MR ⁴ , % (95% CI)	49,4) 37,1 (30,3;	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
	44,2)			
Време до MCyR само при пациенти с проявен отговор на терапията⁶, медиана (диапазон), седмици	12,3 (4,0;	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
	346,0)			
Продължителност на MCyR⁶	N=157	N=47	N=29	N=20
К-М в година 5, % (95% CI)	70,7 (63,1;	66,6 (51,5; 81,7)	40,8 (20,9; 60,7)	21,2 (0,1; 42,3)
К-М в година 10, % (95% CI)	78,3) 65,3 (56,6;	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	N/E
Медиана, седмици (95% CI)	74,0) N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Време до CCyR само при пациенти с проявен отговор на терапията⁶, медиана (диапазон), седмици	24,0 (7,7;	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,8)	8,4 (3,9; 125,1)
	240,6)			
Продължителност на CCyR⁶	N=130	N=36	N=22	N=15

	Ph+ ХМЛ в ХФ с предходно лечение само с иматиниб	Ph+ ХМЛ в ХФ с предходно лечение с иматиниб, дазатиниб или нилотиниб	Фаза на акселерация с предходно лечение най- малко с иматиниб	Бластна фаза с предходно лечение най- малко с иматиниб
К-М в година 5, % (95% CI)	69,7 (61,3; 78,2)	54,4 (36,7; 72,1)	40,0 (18,5; 61,5)	24,9 (0,9; 48,9)
К-М в година 10, % (95% CI)	63,4 (54,0; 72,8)	40,8 (22,0; 59,6) 252,0	40,0 (18,5; 61,5)	N/E
Медиана, седмици (95% CI)	N/R	(24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	20,0 (9,1; 29,6)
Време до MMR само при пациенти с проявен отговор на терапията ⁶ , медиана (диапазон), седмици	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Продължителност на MMR ⁶ К-М в година 5, % (95% CI)	N=83 74,1 (64,2; 83,9)	N=19 70,0 (47,5; 92,5)	N=9 66,7 (35,9; 97,5)	N=5 60,0
К-М в година 10, % (95% CI)	63,4 (50,2; 76,6)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	(17,1; 100,0)
Медиана, седмици (95% CI)	N/R	N/R	N/R	N/E N/R
Време до MR ⁴ само при пациенти с проявен отговор на терапията ⁶ , медиана (диапазон), седмици	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Продължителност на MR ^{4/6} К-М в година 5, % (95% CI)	N=73 74,7 (64,2; 85,2)	N/A	N/A	N/A
К-М в година 10, % (95% CI)	60,8 (46,1; 75,4)			
Медиана, седмици (95% CI)	N/R			
Трансформация към ФА/БФ ^a	N=284	N=119	N=79	N/A
Трансформация по време на лечението, n	15	5	3	
Преживяемост без прогресия ^a	N=284	N=119	N=79	N=64
Кумулативна честота в година 5, % (95% CI) ^g	19,7 (15,6; 24,9)	24,4 (17,8; 33,4)	41,8 (32,2; 54,2)	67,2 (56,6; 79,7)
Кумулативна честота в година 10, % (95% CI) ^g	23,9 (19,5; 29,5)	26,9 (20,0; 36,2)	41,8 (32,2; 54,2)	N/E
Обща преживяемост ^a К-М в година 5, % (95% CI)	N=284 83,5 (78,7; 88,3)	N=119 74,1 (64,8; 83,4)	N=79 58,5 (46,9; 70,2)	N=64 22,5 (7,1; 37,9)
К-М в година 10, % (95% CI)	71,5 (64,4; 78,7)	60,4 (47,2; 73,7)	50,7 (36,5; 65,0)	22,5 (7,1; 37,9)
Медиана, месеци (95% CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

Дата на засичане на данните и оценяване: Проучване фаза 1/2, 02 октомври 2015 г., Разширено проучване 02 септември 2020 г.

Критерии за цитогенетичен отговор: МСyR включва пълни [0% Ph+ метафазни клетки от костен мозък или < 1% положителни клетки от флуоресцентна in situ хибридизация (FISH)] или частични (1% - 35%) цитогенетични отговори. Цитогенетичните отговори се основават на средно 20 метафазни клетки сред ≥ 20 метафазни клетки във всяка проба от костен мозък.



Ако няма налични ≥ 20 метафази, може да се използва FISH анализ (≥ 200 клетки) за цитогенетични оценки след изходното ниво. В разширеното проучване CCyR е изведен от MMR, ако не е налична валидна цитогенетична оценка на конкретна дата.

Критерии за молекулярен отговор: В проучване фаза 1/2, MMR/MR⁴ се определя като $\leq 0,1/0,01\%$ BCR-ABL транскрипти, оценени от централна лаборатория (не по международната скала). В разширеното проучване, пациентите с проявен отговор на терапията са имали MMR/MR⁴, обозначени във формуляра за докладване на случая, оценени от местна лаборатория.

Съкращения: ФА = фаза на акселерация; БФ = бластна фаза; Ph+ = положителна за филаделфийска хромозома; ХФ = хронична фаза; XML = Хронична миелоидна левкемия; К-М=Каплан-Майер; N/n = брой пациенти; N/A = неприложимо; N/R = не е достигнато при минимално проследяване; N/E = не може да се оцени; CI = доверителен интервал; МСyR = Голям цитогенетичен отговор; CCyR = Пълен цитогенетичен отговор; MMR = Голям молекулярен отговор; BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region -Abelson.

^a Включва пациенти (N) с валидна оценка на изходно ниво за цитогенетичен отговор и пациенти, които не са от Китай, Южна Африка, Индия или Русия за молекулярен отговор, тъй като пробите не могат да бъдат експортирани за молекулярна оценка в тези страни. Анализите позволяват на пациентите с проявен отговор на терапията на изходно ниво, които поддържат отговор след изходното ниво, да участват в проучването. Минимално време за проследяване (време от първата доза на последния пациент до датата на засичане на данните и оценяване) от 120 месеца.

^b Включва пациенти (N), които са постигнали или поддържат отговор на терапията.

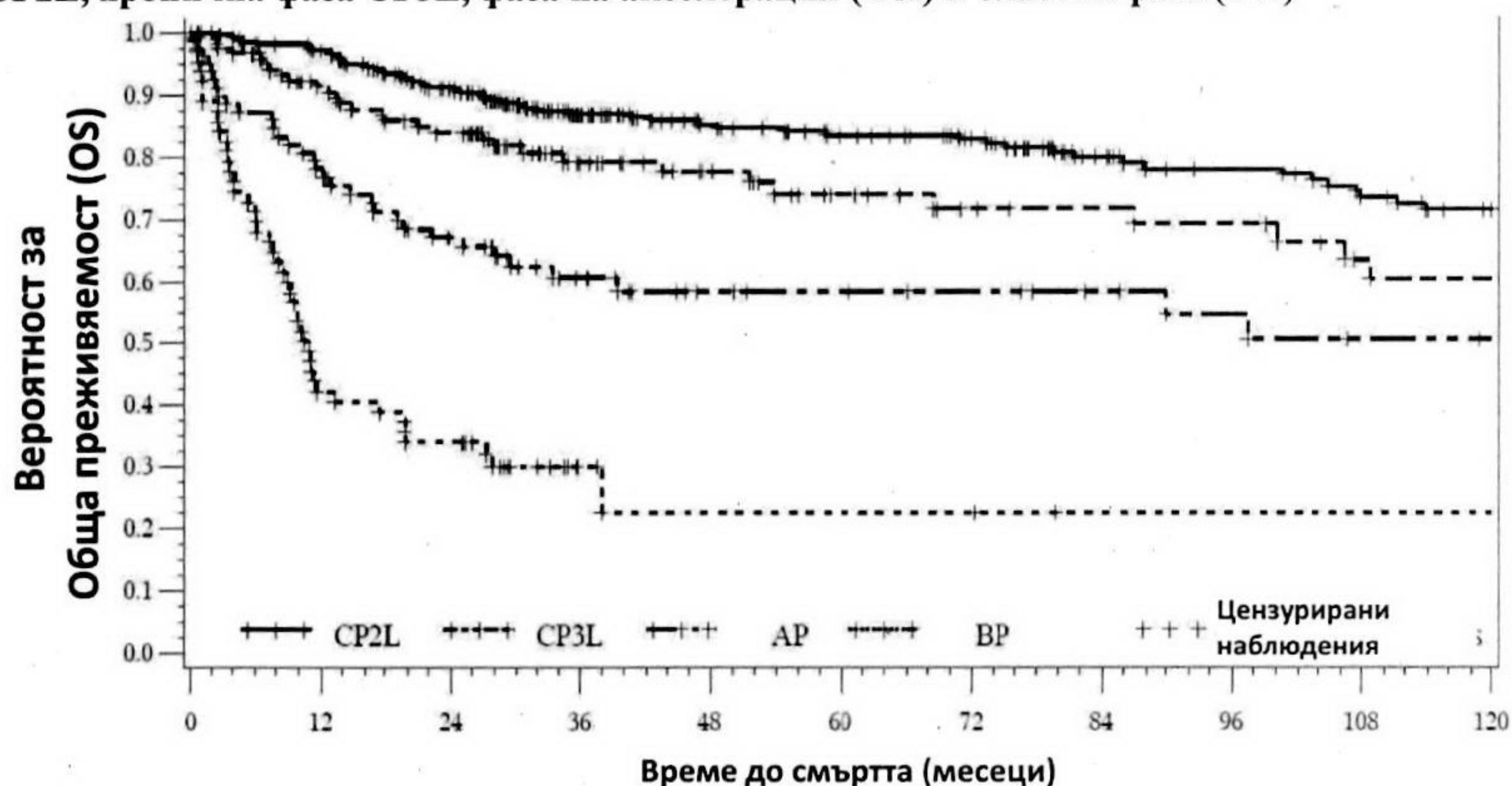
^b Включително пациенти (N), които са получили поне 1 доза босутиниб.

^c Кумулативен анализ на честотата, коригиращ алтернативния риск от прекратяване на лечението без събитието.

^d Не се анализира за групи с ограничен брой пациенти.

Общата преживяемост в кохортите ХФ, ФА и БФ е показана графично на Фигура 4.

Фигура 4 - Оценка на общата преживяемост (OS) по Kaplan-Meier при хронична фаза CP2L, хронична фаза CP3L, фаза на акселерация (ФА) и бластна фаза (БФ)



Брой пациенти в риск / Кумулативни събития (n)

ХФ CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
ХФ CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
ФА	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
БФ	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44



На базата на ограничената клинична информация от проучването фаза 1/2 са наблюдавани някои доказателства за клинична активност при пациенти с мутации BCR-ABL (вж. Таблица 10).

Таблица 10. Отговор по мутационен статус на BCR-ABL на изходното ниво на подлежащата на оценяване популация с ХМЛ в ХФ: предшестваш иматиниб и дазатиниб и/или нилотиниб (трета линия)

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

Дата на засичане на данните и оценяване: Проучване фаза 1/2, 02 октомври 2015 г., Разширено проучване 02 септември 2020 г.

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

Съкращения: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region -Abelson; ХФ = хронична фаза; ХМЛ = Хронична миелоидна левкемия; МСyR = Голям цитогенетичен отговор; N/n = брой пациенти; Отг. = отговорили; Оцен. = оценяеми.

^a Процентните стойности са въз основа на броя на пациентите с оценка за мутация на изходно ниво.

⁶ Популацията, подлежаща на оценка, включва пациенти, които имат валидна оценка на заболяването на изходно ниво.

^a 2 пациента са имали повече от 1 мутация в тази категория.

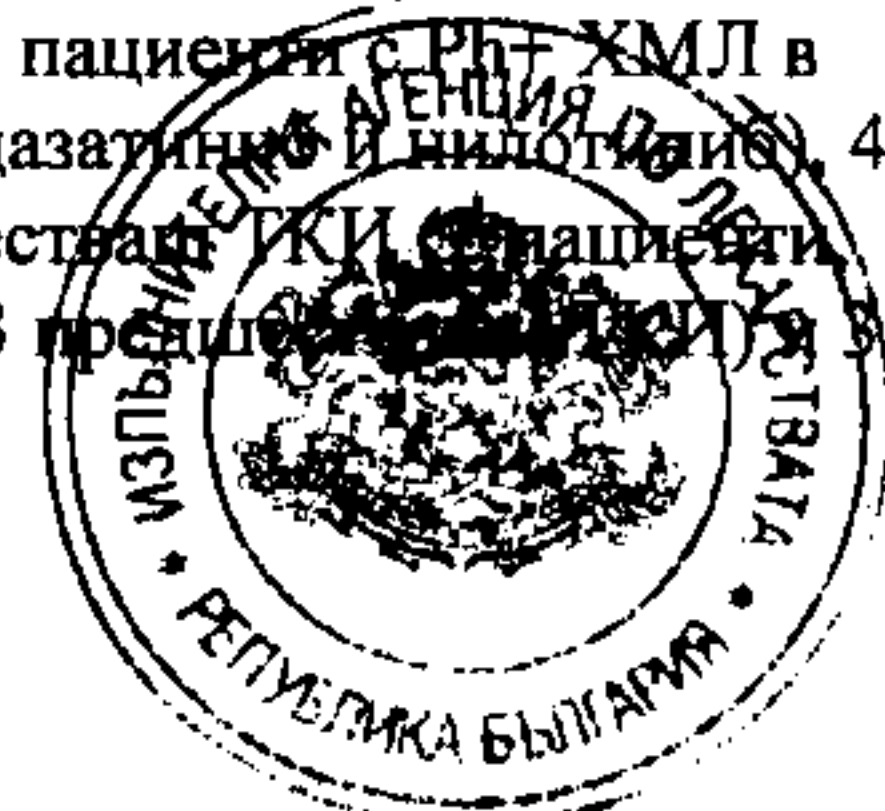
Един пациент с мутацията E255V, с предшестващо лечение с нилотиниб, е постигнал CHR като най-добър отговор.

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

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

Проведено е отворено, нерандомизирано, многоцентрово проучване с едно рамо, фаза 4, за оценка на ефикасността и безопасността на босутиниб 500 mg веднъж дневно при пациенти с резистентна или непоносима към ТКИ ХМЛ с отделни кохорти за заболяване във ХФ, ФА или БФ, вече лекувано с 1 или повече ТКИ.

По време на проучването, 163 пациенти са подложени на терапия с босутиниб, включително 46 пациенти с Ph+ ХМЛ в ХФ, които вече са били лекувани с 1 предшестваш ТКИ (иматиниб, дазатиниб или нилотиниб), 61 пациенти с Ph+ ХМЛ в ХФ, които вече са били лекувани с 2 предшестващи ТКИ (иматиниб и/или дазатиниб и /или нилотиниб), 49 пациенти с Ph+ ХМЛ в ХФ, които вече са били лекувани с 3 предшестващи ТКИ (иматиниб, дазатиниб и нилотиниб), 4 пациенти с Ph+ ХМЛ във ФА, които вече са били лекувани с 1 предшестваш ТКИ, 3 пациенти, вече лекувани с 2 предшестващи ТКИ, и 2 пациенти, вече лекувани с 3 предшестващи ТКИ, и 3 пациенти с Ph- ХМЛ, лекувани с поне 1 предшестваш ТКИ.



Първичната крайна точка за ефикасност е кумулативно потвърден МСyR до година 1 (седмица 52) при пациенти с Rh+ ХМЛ в ХФ, вече лекувани с 1 или 2 предшестващи ТКИ, и пациенти с Rh+ ХМЛ в ХФ, вече лекувани с 3 предшестващи ТКИ. За пациенти с Rh+ ХМЛ във ФА и БФ, вече лекувани ТКИ, първичната крайна точка за ефикасност е кумулативен потвърден общ хематологичен отговор (OHR) до 1 година (седмица 52). Други крайни точки за ефикасност при пациенти с Rh+ ХМЛ в ХФ включват кумулативен цитогенетичен и молекулярен отговор, продължителността на цитогенетичните и молекулярните отговори, отговор при мутации на изходно ниво, трансформация на пациенти до ХМЛ във ФА/БФ, преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Допълнителни крайни точки в кохортата Rh+ ХМЛ във ФА/БФ включват кумулативни нива на цитогенетичен и молекулярен отговор, преживяемост без прогресия и обща преживяемост.

Пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ)

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

Допълнителните резултати за ефикасност при приключване на проучването, след минимално проследяване от 3 години, при пациенти с Rh+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 1 предшестващ ТКИ (медиана на продължителност на лечението: 47,5 месеца (диапазон: от 0,9 до 50,1 месеца) и 60,9% пациенти, които все още на лечение), 2 предшестващи ТКИ (средна продължителност на лечението: 41,9 месеца (диапазон: от 0,4 до 48,9 месеца) и 45,9% пациенти, които все още на лечение) и 3 предшестващи ТКИ (средна продължителност на лечението: 20,0 месеца (диапазон: от 0,2 до 48,9 месеца) и 38,8% пациенти, които все още на лечение) са представени в таблица 11.

Таблица 11. Резултати за ефикасност при вече лекувани пациенти с Rh+ ХМЛ в хронична фаза

	Rh+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 1 предшестващ ТКИ	Rh+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 2 предшестващи ТКИ	Rh+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 3 предшестващи ТКИ	Общо кохорта Rh+ ХМЛ в ХФ
Кумулативен потвърден МСyR ^a след 1 година, % (95% CI)	N=43 83,7 (69,3; 93,2)	N=55 70,9 (57,1; 82,4)	N=45 62,2 (46,5; 76,2)	N=143 72,0 (63,9; 79,2)
Кумулативен цитогенетичен отговор ^{a,б} МСyR, % (95% CI) CCyR, % (95% CI)	N=43 88,4 (74,9; 96,1) 86,0 (72,1; 94,7)	N=55 85,5 (73,3; 93,5) 83,6 (71,2; 92,2)	N=45 77,8 (62,9; 88,8) 73,3 (58,1; 85,4)	N=143 83,9 (76,9; 89,5) 81,1 (73,7; 87,2)
Кумулативен молекулярен отговор ^{a,б} MMR, % (95% CI) MR ⁴ , % (95% CI) MR ^{4,5} , % (95% CI)	N=46 82,6 (68,6; 92,2) 73,9 (58,9; 85,7) 58,7 (43,2; 73,0)	N=55 76,4 (63,0; 86,8) 63,6 (49,6; 76,2) 50,9 (37,1; 64,6)	N=48 56,3 (41,2; 70,5) 41,7 (27,6; 56,8) 35,4 (22,2; 50,5)	N=149 71,8 (63,9; 78,9) 59,7 (51,4; 67,7) 48,3 (40,1; 56,6)
Време до цитогенетичен отговор само при пациенти с проявен отговор на терапията ^б , месеци ^с МСyR CCyR	3,0 (1,0; 11,8) 3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4) 2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,0; 11,8) 3,0 (1,0; 17,6)	3,0 (1,0; 11,8) 3,0 (1,0; 17,6)



	Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 1 предшест- ващ ТКИ	Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 2 предшест- ващи ТКИ	Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 3 предшест- ващи ТКИ	Общо кохорта Ph+ ХМЛ в ХФ
Продължителност на цитогенетичния отговор⁶				
MCyR, К-М в година 3, % (95% CI)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, К-М в година 3, % (95% CI)	94,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0;100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Време до молекулярен отговор само при пациенти с проявен отговор на терапията, медiana (диапазон), месеци				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR^{4,5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
Продължителност на молекулярен отговор⁶				
MMR, К-М в година 3, % (95% CI)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, К-М в година 3, % (95% CI)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Дата на засичане на данните и оценка: 23 ноември 2020 г.

Съкращения: Ph+ = Положителна за филаделфийска хромозома; ХФ = хронична фаза; ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; К-М = Kaplan Meier; N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; MCyR = голям цитогенетичен отговор; CCyR = пълен цитогенетичен отговор; MMR = голям молекулярен отговор; MR⁴ = ≥ 4 log – понижение в BCR-ABL транскрипти от стандартизираното изходно ниво; MR^{4,5} = $\geq 4,5$ log – понижение в BCR-ABL транскрипти от стандартизираното изходно ниво.

Кумулативно потвърдени критерии за MCyR: Отговорът се потвърждава с 2 последователни оценки с интервал от най-малко 28 дни.

За да се счита за отговорил на лечението, пациентът трябва да е поддържал изходно ниво на отговор за най-малко 52 седмици или отговорът да се е подобрил от изходното ниво. Пациентите с частичен цитогенетичен отговор (PCyR) на изходно ниво трябва да постигнат CCyR по време на лечението, за да се считат за постигнали цитогенетичен отговорил. Пациенти с постигнат най-малко MMR и молекулярен отговор, по-дълбок от изходното ниво, се отчитат като потвърден CCyR.

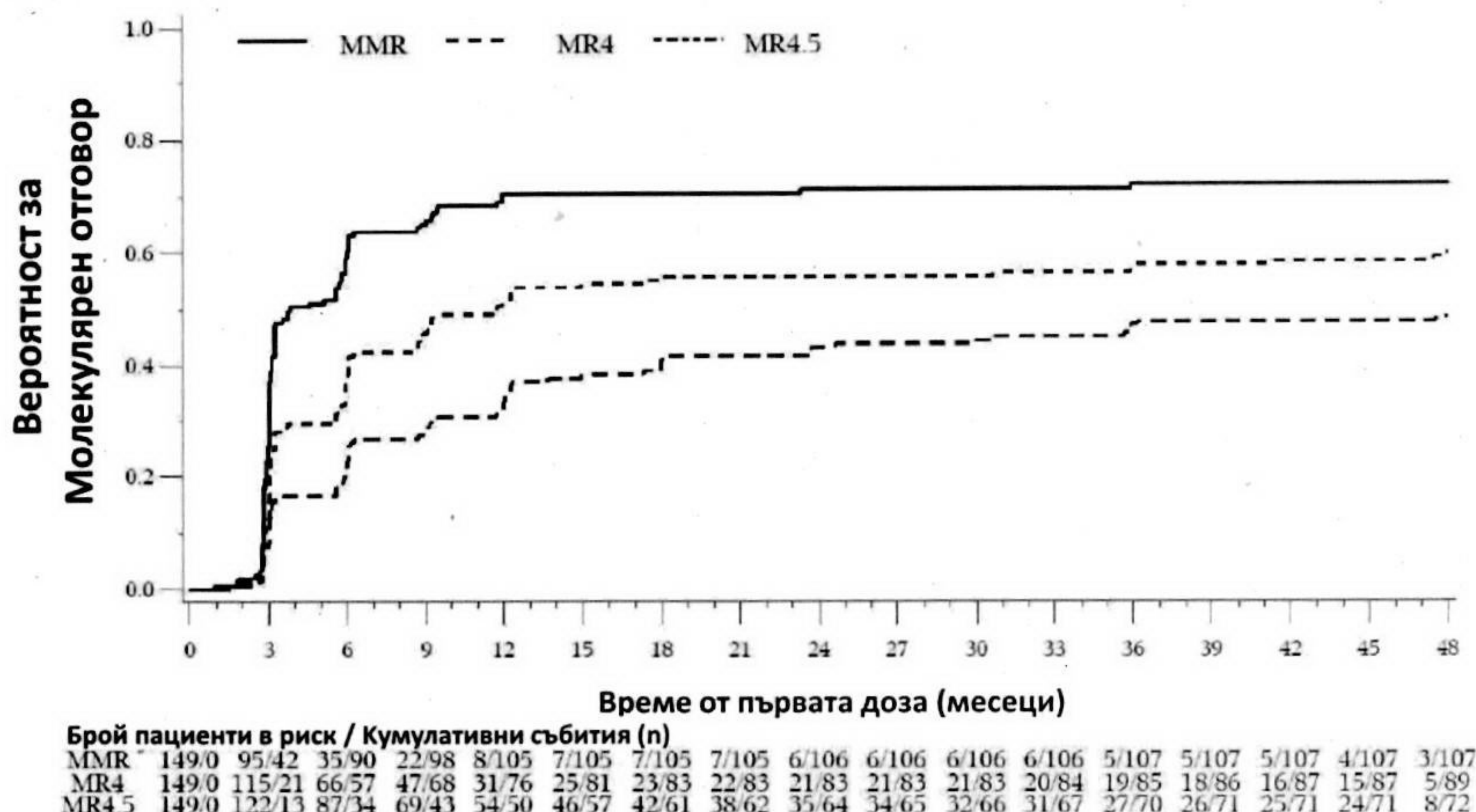
Критерии за кумулативен цитогенетичен отговор: Големият цитогенетичен отговор (MCyR) включва пълни цитогенетични отговори [0% Ph+ метафази от костен мозък или < 1% положителни клетки от флуоресцентна in situ хибридизация (FISH)] или частични цитогенетични отговори (1%-35%). Цитогенетичните отговори се основават на процента на Ph+ метафази сред ≥ 20 метафазни клетки във всяка проба от костен мозък. Ако не са налични ≥ 20 метафази може да се използва FISH анализ (≥ 200 клетки) за оценка на CCyR. Пациенти без валидна оценка на костен мозък или FISH и с постигнат най-малко MMR се броят като постигнали CCyR. Критерии за кумулативен молекулярен отговор: MMR, MR⁴ и MR^{4,5} са дефинирани съответно като $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на ≥ 3 , ≥ 4 , и $\geq 4,5$ log-понижение от стандартизирана изходна линия) със минимум 10 000 и 32 000 ABL транскрипта, оценени съответно от централната лаборатория.

^a Включва пациенти (N) с валидна оценка на изходно ниво. Минимално време за наблюдение (време от първата доза на последния пациент до датата на засичане на данните) е от 36 месеца.

⁶ Включва пациенти (N), които са постигнали или поддържат отговор на лечението.

Кумулативната честота на MMR, MR⁴ и MR^{4.5}, коригирани за алтернативния риск от прекъсване на лечението без събитието са показани на Фигура 5.

Фигура 5. Кумулативна честота на Молекулярен отговор (Оценяема популация в хронична фаза (ХФ))



Постигнатите молекулярни отговори по метод на лечение са показани в таблица 12.

Таблица 12. Постигнати молекулярни отговори

	Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 1 предшест- ващ ТКИ	Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 2 предшест- ващи ТКИ	Ph+ ХМЛ в ХФ, лекувани с 3 предшест- ващ ТКИ	Общо кохорта Ph+ ХМЛ в ХФ
Пациенти без MMR на изходно ниво^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95% CI)	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
Пациенти без MR⁴ на изходно ниво^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95% CI)	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
Пациенти без MR^{4.5} на изходно ниво^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4.5}, % (95% CI)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
Пациенти с MMR на изходно ниво^a	N=21	N=27	N=22	N=70
По-дълбок MR, % (95% CI)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)

Дата на засичане на данните и оценка: 23 ноември 2020 г.

Съкращения: Ph+ = Положителна за филаделфийска хромозома; ХФ = хронична фаза;

ХМЛ = хронична миелоидна левкемия; N = брой пациенти; CI = доверителен интервал;

MMR = голям молекулярен отговор; MR = молекулярен отговор; MR⁴ = ≥ 4 логаритмично

понижение в BCR-ABL транскрипти от стандартизираното изходно ниво; MR^{4.5} = $\geq 4,5$ log

понижение в BCR-ABL транскрипти от стандартизираното изходно ниво

^a Включва пациенти (N) с валидна оценка на изходно ниво. За да се считат за отговорили на лечението, пациентите трябва да са постигнали подобрен отговор спрямо изходното ниво.*

Критерии за молекулярен отговор: MMR, MR⁴ и MR^{4.5} са дефинирани съответно като $\leq 0,1\%$, $\leq$

0,01% и $\leq 0,0032\%$ от съотношението BCR-ABL/ABL по международната скала (съответстващо на ≥ 3 , ≥ 4 и $\geq 4,5 \log$ – понижение от стандартизираното изходно ниво) с минимум 10 000, 10 000 и 32 000 ABL транскрипта, оценени съответно от централната лаборатория.

При пациентите в хронична фаза няма случаи на прогресия към ХМЛ във ФА или в БФ, настъпили по време на лечението.

Пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация (ФА)

При пациенти с Ph+ ХМЛ във ФА средната продължителност на лечението е 22,1 месеца (диапазон: от 1,6 до 50,1 месеца), кумулативно потвърденият ОНР до 1 година (52 седмици) е 75,0% (95% CI: 19,4, 99,4), каквато е и кумулативната честота на ССyR, като всичките 3 пациенти поддържат своя ССyR по време на лечението.

Отговор чрез BCR-ABL мутации на изходно ниво

Десет пациенти в кохортата на ХМЛ в хронична фаза са имали мутации на изходно ниво (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 всеки], Y253F и G250E [n=2 всеки]). Един пациент в кохортата на ХФ е имал мутация F359I, идентифицирана на 8-ия ден от проучването. Един пациент в групата на ХМЛ във ФА е имал 2 мутации (F311L и L387F) на изходно ниво. В кохортата на ХФ, сред пациентите с мутации, молекулярни отговори са наблюдавани при 4/11 (36,4%) пациенти, 1 пациент с мутация E255V е постигнал MMR и 3 пациенти, съответно с мутации F359I, Y253F и A365V, са постигнали MR^{4,5}. Пациентът с мутации в кохортата с ФА не е постигнал никакъв отговор.

Педиатрична популация

Ефикасността на босутиниб при педиатрични пациенти е оценена в изпитването BCHILD – “Проучване фаза I/II на босутиниб при педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph + ХМЛ в хронична фаза или с резистентност/непоносимост”.

Изпитването BCHILD е многоцентрово, международно, открито проучване фаза I/II с едно рамо, проведено за идентифициране на препоръчителна доза босутиниб, прилагана перорално веднъж дневно при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до < 18 години) с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в хронична фаза (НД ХМЛ) или Ph+ ХМЛ, получавали наймалко една предходна терапия с ТКІ (ХМЛ Р/Н) за предварителна оценка на безопасността, поносимостта и ефикасността, както и за оценка на фармакокинетиката на босутиниб при тази популация пациенти.

Педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в ХФ

Ефикасността на босутиниб при педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в ХФ е оценена като част от изпитването BCHILD. Във фаза II за разширяване на обхвата на дозата 30 пациенти с НД ХМЛ получават босутиниб в доза 300 mg/m² веднъж дневно. Медианата на продължителността на проследяването за обща преживяемост в цялата кохорта (N = 30) е 21,91 (1,08; 45,11) месеца при пациентите с НД ХМЛ, а медианата на продължителността на лечението е 13,68 (0,20; 43,70). Резюме на кумулативния цитогенетичен и молекулярен отговор по което и да е време при пациенти с НД ХМЛ е представено в таблица 14. При пациентите с отговор един пациент е със загуба на ССyR и МСyR.

При оценените НД пациенти (ABL копия $\geq 10\,000$) 81,08% (95% CI: 64,2; 97,7) са с BCR-ABL съотношение $\leq 10\%$ на 3 месеца и 62,5% (95% CI: 38,8; 86,2) са с BCR-ABL съотношение $\leq 1\%$ на 6 месеца.

В НД кохорта няма смъртни случаи и прогресия до ФА или БФ.

Педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ в ХФ с резистентност или непоносимост към илустиниб
Ефикасността на босутиниб при педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ с резистентност или непоносимост е оценена като част от изпитването BCHILD.



Във фаза I за повишаване на дозата 28 пациенти с ХМЛ с Р/Н получават босутиниб в доза от 300 до 400 mg/m² веднъж дневно. 6 пациенти са включени в частта фаза II (400 mg/m²).

Таблица 13 – Демографски характеристики на пациенти с ХМЛ

	Фаза 1: (300 mg/m ²) (N = 6)	Фаза 1: (350 mg/m ²) (N = 11)	Фаза 1: (400 mg/m ²) (N = 11)	Фаза 2 ХФ1L (300 mg/m ²) (N = 30)	Фаза 2 Р/Н (400 mg/m ²) (N = 6)
Възраст (години), n (%)					
>= 1-< 6	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
>= 6-< 12	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
>= 12-< 18	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Медиана (диапазон)	8,50 (1;17)	11,00 (4;17)	15,00 (6;17)	12,50 (5;17)	14.50 (11;16)
Пол, n (%)					
Мъже	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Жени	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Раса, n (%)					
Европейци	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Чернокожи и афроамериканци	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Азиатци	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Американски индианци или коренно население на Аляска	0	0	0	0	0
Местно население на Хавай или други тихоокеански острови	0	0	0	2 (6,7)	0
С неизвестна честота	6 (100,0)	4 (36,4)	0		



	Фаза 1: (300 mg/m ²) (N = 6)	Фаза 1: (350 mg/m ²) (N = 11)	Фаза 1: (400 mg/m ²) (N = 11)	Фаза 2 XФ1L (300 mg/m ²) (N = 30)	Фаза 2 P/H (400 mg/m ²) (N = 6)
Етнически произход, n (%)					
Испано- или латиноамериканци	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Различни от испано- или латиноамериканци	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
С неизвестна честота	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

Медианата на продължителността на проследяването за общата преживяемост в общата част фаза 1 (N = 28) е 29,27 месеца (15,21; 85,88) и в частта на фаза 2 (N = 6) е 9,66 (2,00; 15,54). Медианата на продължителността на лечението в частта фаза 1 е 17,26 месеца (диапазон 0,30 до 60,85) и 9,64 месеца (1,97; 15,54) в частта фаза 2.

В таблица 14 е представено резюме на кумулативния цитогенетичен и молекулярен отговор по което и да е време при пациентите с ХМЛ. Във фаза I при пациентите с отговор трима пациенти са със загуба на CCyR, а 2 пациенти са със загуба на MCyR. В частта фаза 1 вероятността от поддържане на MMR на 18 месеца е 92,3% (95% CI: 56,6; 98,8).

Няма прогресия до ФА или БФ.

Таблица 14 - Резултати за ефикасност при педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ с резистентност или непоносимост

	Фаза 1 общо (R/I) (N = 28)	Фаза 2 XФ1L (300 mg/m ²) (N = 30)	Фаза 2 P/H (400 mg/m ²) (N = 6)
Кумулативен MCyR, n% (95% CI)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Кумулативен CCyR, n% (95% CI)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Пациенти без MCyR на изходното ниво, N	4	N/A	1
MCyR, n% (95% CI)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Пациенти без CCyR на изходното ниво, N	9	N/A	



	Фаза 1 общо (R/I) (N = 28)	Фаза 2 ХФ1L (300 mg/m ²) (N = 30)	Фаза 2 Р/Н (400 mg/m ²) (N = 6)
CCyR n% (95% CI)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Кумулативен MMR, n% (95% CI)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
Кумулативен MR4, n% (95% CI)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
Кумулативен MR4.5, n% (95% CI)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Съкращения: CCyR = пълен цитогенетичен отговор; CI = доверителен интервал; CML = хронична миелоидна левкемия; ХФ = хронична фаза; MCyR = голям цитогенетичен отговор; MMR = голям молекулярен отговор; MR = молекулярен отговор; N = брой пациенти; n = брой събития; Ph = филаделфийска хромозома; Р/Н = резистентност или непоносимост.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на босутиниб е оценена след перорално приложение с храна при възрастни пациенти с ХМЛ и е представена като средна геометрична стойност (CV%), освен ако не е посочено друго.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност, след приложение на единична доза босутиниб (500 mg) с храна при здрави доброволци, е 34%. Абсорбцията е относително бавна, с медиана на времето за достигане на пикова концентрация (t_{max}) от 6 часа. Босутиниб показва пропорционално на дозата повишение на AUC и C_{max} в дозовия диапазон от 100 до 600 mg. ФК параметри на босутиниб при възрастни са получени от популационен ФК анализ с използване на сборни данни от проучванията. В стационарно състояние C_{max} на босутиниб е 127 ng/ml (31%), C_{trough} е 68 ng/ml (39%), а AUC е 2 370 ng•h/ml (34%) след многократни перорални дози босутиниб 400 mg; в стационарно състояние C_{max} на босутиниб е 171 ng/ml (38%), C_{trough} е 91 ng/ml (42%) и AUC е 3 150 ng•h/ml (38%) след многократни перорални дози босутиниб 500 mg

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на босутиниб след приложение на босутиниб под формата на таблетки при една и съща доза след хранене. Разтворимостта на босутиниб е рН-зависима и абсорбцията намалява при увеличаване на рН на стомаха (вж. точка 4.5).

Ефект на храната

C_{max} на босутиниб се повишава 1,8 пъти, а AUC се повишава 1,7 пъти, когато босутиниб таблетки се прилагат с богата на мазнини храна при здрави участници в сравнение с приложение на гладно.



Разпределение

След приложение при здрави доброволци на единична интравенозна доза босутиниб от 120 mg, босутиниб има среден (% коефициент на вариация [CV]) обем на разпределение от 2 331 (32) l, което означава, че босутиниб се разпределя екстензивно в екстраваскуларните тъкани. Босутиниб се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини *in vitro* (94%) и *ex vivo* при здрави доброволци (96%), като свързването не е зависимо от концентрацията.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

При проучване за бъбречно увреждане, еднократна доза от 200 mg босутиниб е приложена с храна на 26 участници с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен и на 8 съответстващи им здрави доброволци. Бъбречното увреждане е на базата на CrCl (изчислен по формулата на Cockcroft-Gault) от < 30 ml/min (бъбречно увреждане в тежка степен), $30 \leq \text{CrCl} \leq 50$ ml/min (бъбречно увреждане в умерена степен), или $50 < \text{CrCl} \leq 80$ ml/min (бъбречно увреждане в лека степен). При пациентите с бъбречно увреждане в умерена и тежка степен е имало повишаване на AUC над тази при здрави доброволци със съответно 35% и 60%. Максималната експозиция C_{max} е нараснала съответно с 28% и 34% в групите с бъбречно увреждане в умерена и тежка степен. Експозицията на босутиниб не е била повишена при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен. Елиминационният полуживот на босутиниб при пациентите с бъбречно увреждане е било сходно на това при здравите доброволци.



Коригирането на дозата при бъбречно увреждане се основава на резултатите от това проучване и известната линейна фармакокинетика на босутиниб в дозовия диапазон от 200 до 600 mg.

Възраст, пол и раса

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

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на босутиниб при 41 новодиагностицирани педиатрични пациенти или такива с резистентност/непоносимост на възраст от 1 до < 18 години са оценени в рамките на дозовия диапазон от 300 mg/m² до 400 mg/m², приложени перорално веднъж дневно с храна. При педиатрични пациенти медианата на T_{max} се наблюдава приблизително 3 часа след приложение (диапазон от 1 до 8 часа след приложение). Експозициите се повишават пропорционално на дозата между 100 – 600 mg. Средните геометрични стойности на AUC_{tau} в кохортите на 300 mg/m² до 400 mg/m² е в рамките на диапазона (+/- 20%) на средните геометрични стойности на AUC_{tau} при дозовото ниво при възрастни при съответните показания – новодиагностицирана Ph+ ХМЛ и такава с резистентност или непоносимост, но C_{max} и клирънсът са по-високи, а C_{min} е по-ниска при педиатрични пациенти отколкото при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Фармакологични проучвания за безопасност

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

Токсичност при многократно прилагане

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове с продължителност до 12 месеца и при кучета с продължителност до 9 месеца показват, че стомашно-чревната система е главния прицелен орган на токсичността на босутиниб. Клиничните признаци на токсичност включват фекални промени и са свързани с понижен прием на храна и загуба на телесно тегло, което понякога води до смърт или елективна евтаназия.



Хистопатологично са наблюдавани дилатация на лумена, хиперплазия на гоблетовите клетки, кръвоизлив, ерозия и оток на чревния тракт, и синусова еритроцитоза и кръвоизлив в мезентериалните лимфни възли. Черният дроб също е идентифициран като прицелен орган при плъхове. Токсичността се характеризира с увеличаване на теглото на черния дроб в съответствие с хепатоцелуларната хипертрофия, която се появява при липса на повишени чернодробни ензими или микроскопски признаци на хепатоцелуларна цитотоксичност и е с неясно значение при хора. Сравняването на експозицията при различни животински видове показва, че експозицията, която не е предизвикала нежелани събития при 6- и 9-месечни проучвания за токсичност съответно при плъхове и кучета, е подобна на експозицията при хора, предизвикана от приема на клинична доза от 400 mg или 500 mg (на базата на AUC на свободната фракция при съответните видове).

Генотоксичност

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

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

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

Феталната експозиция на изотопно белязан босутиниб по време на бременност е доказана в проучване за преминаване през плацентата при бременни Sprague-Dawley плъхове. При проучване върху развитието на плъхове до и след раждането, се наблюдава намален брой малки, родени при ≥ 30 mg/kg/ден, и повишена честота на пълна загуба на котило, като намален растеж на новородените след раждането се наблюдава при 70 mg/kg/ден. Нивото, при което не се наблюдава нежелан ефект (10 mg/kg/ден) води до експозиции равни на 1,3 пъти и 1,0 пъти експозицията при хора след прием на клинична доза от съответно 400 mg и 500 mg (на базата на AUC на свободната фракция при съответните видове). В проучване за токсичност за развитието при зайци при прилагане на токсична за майката доза са наблюдавани фетални аномалии (слети примордиални стернални сегменти, а при два фетуса – различни висцерални находки), както и леко понижение на теглото на фетусите. Експозицията при най-високата изпитвана доза при зайци (10 mg/kg), която не води до нежелани ефекти върху фетуса, е 0,9 пъти и 0,7 пъти тази при хора при доза съответно от 400 mg и 500 mg (на базата на AUC на свободната фракция при съответните видове).

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

Карциногенност

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

Фототоксичност

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



хора след приема на клинична доза от съответно 400 mg или 500 mg (на базата на C_{max} на свободната фракция при съответните видове).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Босутиниб Зентива 100 mg филмирани таблетки

Поливинилов алкохол (E1203)

Макроголи

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Босутиниб Зентива 400 mg филмирани таблетки

Поливинилов алкохол (E1203)

Макроголи

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Босутиниб Зентива 500 mg филмирани таблетки

Поливинилов алкохол (E1203)

Макроголи

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в Alu/PVC/Alu/OPA блистери или в Alu/PVC/Alu/OPA перфорирани
еднодозови блистери.

Босутиниб Зентива 100 mg филмирани таблетки

Всяка картонена опаковка съдържа 28 или 112 таблетки

Всяка картонена опаковка съдържа 28x1 или 112x1 таблетки



Босутиниб Зентива 400 mg филмирани таблетки
Всяка картонена опаковка съдържа 28 таблетки
Всяка картонена опаковка съдържа 28x1 таблетки

Босутиниб Зентива 500 mg филмирани таблетки
Всяка картонена опаковка съдържа 28 таблетки
Всяка картонена опаковка съдържа 28x1 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Босутиниб Зентива 100 mg, Рег. №: 20240110
Босутиниб Зентива 400 mg, Рег. №: 20240111
Босутиниб Зентива 500 mg, Рег. №: 20240112

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

Дата на първо разрешаване: 07.05.2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.07.2026 г.

