

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane ovaalne (laius: 5,6 mm; pikkus: 10,7 mm) kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "100".

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž ovaalne (laius: 8,8 mm; pikkus: 16,9 mm) kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "400".

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ovaalne (laius: 9,5 mm; pikkus: 18,3 mm) kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "500".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bosulif on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on

- esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis (KF) Philadelphia kromosoom-positiivne krooniline müeloidne leukeemia (Ph+ KML);
- KF, aktseleeratsiooni faasis (AF) ja blastses faasis (BF) Ph+ KML, mida varem raviti ühe või enama türosiini kinaasi inhibiitoriga (TKI) ja kelle jaoks imatiniib, nilotiniib või dasatiniib ei ole sobivad ravivalikud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ainult arst, kellel on kogemusi kroonilise müeloidse leukeemia diagnoosimises ja ravis.

Annustamine

Esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML

Bosutiniibi soovitatav annus on 400 mg üks kord ööpäevas.

KF, AF või BF Ph+ KML, mille eelnev ravi oli resistentne või talumatu

Bosutiniibi soovitatav annus on 500 mg üks kord ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes jätkus mõlemal näidustusel ravi bosutiniibiga haiguse progresseerumiseni või ravitalumatuse tekkeni.

Annuse kohandamine

I/II faasi kliinilises uuringus KML-iga patsientidel, kellel eelnev ravi oli resistentne või talumatu, lubati annust suurendada 500 mg-lt 600 mg-le (üks kord ööpäevas koos toiduga) patsientidel, kellel ei õnnestunud saavutada 8. nädalaks täielikku hematoloogilist ravivastust (*complete haematologic response*, CHR) või 12. nädalaks täielikku tsütogeneetilist ravivastust (*complete cytogenetic response*, CcyR) ning kellel ei olnud 3. astme või raskemaid kõrvaltoimeid, mida oleks võinud seostada uuringuravimiga. Samas, III faasi uuringus esmakordselt diagnoositud KF KML-iga patsientidel, keda raviti bosutiniibiga annuses 400 mg, lubati annust suurendada 100 mg kaupa kuni 600 mg-ni (üks kord ööpäevas koos toiduga) juhul, kui patsiendi BCR-ABL-i (murdepunkti klastri piirkond – Abelsoni protoonkogeen) transkriptide arv ei olnud kolmandal kuul $\leq 10\%$, patsiendil puudusid ravimiannuse suurendamise ajal 3. või 4. astme kõrvaltoimed ning kõik 2. astme mittehematoloogilised toksilisused olid taandunud vähemalt 1. astmele.

I/II faasi kliinilises uuringus KML-iga patsientidel, kellel eelnev ravi oli resistentne või talumatu ning kelle ravi algannus oli ≤ 500 mg, suurendati 93 (93/558; 16,7%) patsiendil annus 600 mg-ni ööpäevas.

III faasi uuringus esmakordselt diagnoositud KF KML-iga patsientidel, kelle bosutiniibravi algannus oli 400 mg, suurendati kokku 46 (17,2%) patsiendil annus 500 mg-ni. Lisaks suurendati 5,6% bosutiniibi ravirühma patsientidest annus kuni 600 mg-ni.

Annuseid üle 600 mg ööpäevas ei ole uuritud ja seetõttu ei tohi neid manustada.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Kui tekib kliiniliselt oluline mõõdukas või raske mittehematoloogiline toksilisus, tuleb ravi bosutiniibiga katkestada ja seda võib jätkata 100 mg võrra väiksemas annuses üks kord ööpäevas pärast toksilisuse lahenemist. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda annuse uuesti suurendamist enne vähendamist kasutatud annuseni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Patsientidel on kasutatud annuseid alla 300 mg/ööpäevas, kuid nende efektiivsus ei ole tõestatud.

Maksa transaminaaside tõus: Kui esineb maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine üle 5 korra normi ülemisest piirist (*upper limit of normal*, ULN), tuleb bosutiniibi kasutamine katkestada kuni $\leq 2,5 \times$ ULN taastumiseni. Ravi bosutiniibiga võib seejärel jätkata annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Kui taastumine kestab üle 4 nädala, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Kui transaminaaside aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times$ ULN esineb koos bilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ ULN ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemisega $< 2 \times$ ULN, tuleb ravi bosutiniibiga lõpetada (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisus: NCI kõrvaltoimete terminoloogia ühtse kriteeriumi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) 3...4. astme kõhulahtisuse korral tuleb ravi bosutiniibiga katkestada ja seda võib jätkata annuses 400 mg üks kord ööpäevas pärast taastumist astmeni ≤ 1 (vt lõik 4.4).

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Raske või püsiva neutropeenia ja trombotsütopeenia puhul soovitatakse annuse vähendamist tabelis 1 kirjeldatu kohaselt:

Tabel 1 – Annuse kohandamine neutropeenia ja trombotsütopeenia puhul

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüdid < 50 x 10 ⁹ /l	Pidage vahet bosutiniibiga kuni ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 50 \times 10^9/l$. Jätkake ravi bosutiniibiga samas annuses, kui taastumine toimub 2 nädala jooksul. Kui vererakkude arv jääb väikseks > 2 nädala, vähendage taastumise järel annust 100 mg võrra ja jätkake ravi. Tsütopeenia retsidiivi korral vähendage taastumise järel annust veel 100 mg võrra ja jätkake ravi. Annuseid alla 300 mg ööpäevas on kasutatud, kuid nende efektiivsus ei ole tõestatud.
--	--

^a ANC = neutrofiilide absoluutarv

Erirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 aasta)

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Teave eakate patsientide kohta on piiratud ja seepärast tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Patsiente seerumi kreatiniinisaldusega > 1,5 x ULN KML-i uuringutesse ei kaasatud. Uuringute käigus täheldati plasmakontsentratsiooni (kõvera aluse pindala, [AUC]) suurenemist mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel.

Esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML

Bosutiniibi soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens [CL_{Cr}] 30...50 ml/min, arvatuna Cockrofti-Gaulti valemi järgi) on 300 mg ööpäevas koos toiduga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Bosutiniibi soovitatav annus raske neerukahjustusega patsientidele (CL_{Cr} < 30 ml/min, arvatuna Cockrofti-Gaulti valemi järgi) on 200 mg ööpäevas koos toiduga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annuse suurendamist mõõduka neerukahjustusega patsientidel 400 mg-ni üks kord ööpäevas (koos toiduga) või raske neerukahjustusega patsientidel 300 mg-ni üks kord ööpäevas võib kaaluda patsientide puhul, kellel ei ole tekkinud raskeid ega püsivaid mõõdukaid kõrvaltoimeid ning kes ei ole saavutanud piisavat hematoloogilist, tsütogeneetilist ega molekulaarset ravivastust.

KF, AF või BF Ph+ KML, mille eelnev ravi oli resistentne või talumatu

Bosutiniibi soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega patsientidele (CL_{Cr} 30...50 ml/min, arvatuna Cockrofti-Gaulti valemi järgi) on 400 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Bosutiniibi soovitatav annus raske neerukahjustusega patsientidele (CL_{Cr} < 30 ml/min, arvatuna Cockrofti-Gaulti valemi järgi) on 300 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annuse suurendamist mõõduka neerukahjustusega patsientidel 500 mg-ni üks kord ööpäevas või raske neerukahjustusega patsientidel 400 mg-ni üks kord ööpäevas võib kaaluda patsientide puhul, kellel ei

ole tekkinud raskeid ega püsivaid mõõdukaid kõrvaltoimeid ning kes ei ole saavutanud piisavat hematoloogilist, tsütogeneetilist ega molekulaarset ravivastust.

Südamehäired

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ravile allumatu või väljendunud südamehaigusega (nt hiljutine müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus või ebastabiilne stenokardia) patsiente. Vastavate südamehäiretega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Hiljutine või olemasolev kliiniliselt oluline seedetrakti häire

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud hiljutise või olemasoleva kliiniliselt olulise seedetrakti häirega (nt raske oksendamine ja/või kõhulahtisus) patsiente. Hiljutiste või olemasolevate kliiniliselt oluliste seedetrakti häiretega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Bosutiniibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Bosulifi tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Kui vahelejäädud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsiendile anda lisaannust. Patsient peab võtma tavapärase määratud annuse järgmisel päeval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Maksakahjustus (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvalekalded maksafunktsioonis

Ravi bosutiniibiga on seotud seerumi transaminaaside (alaniinaminotransferaas [ALAT], aspartaataminotransferaas [ASAT]) aktiivsuse suurenemisega.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines tavaliselt ravi varases staadiumis (patsientidest, kellel esines ükskõik millise astme transaminaaside aktiivsuse suurenemine, esines > 80%-l esimene juhtum esimese 3 kuu jooksul). Bosutiniibi saavatel patsientidel tuleb kontrollida maksafunktsiooni enne ravi alustamist ja ravi esimese 3 kuu jooksul kord kuus ning kliinilise näidustuse puhul.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide bosutiniibravi tuleb ajutiselt katkestada (kaaludes pärast taastumist annuse vähendamist 1. astme või esialgsete väärtusteni), ja/või lõpetada bosutiniibravi. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine, eriti koos samaaegse bilirubiinisalduse suurenemisega, võib olla varane ravimist põhjustatud maksakahjustuse näitaja ja neid patsiente tuleb vastavalt ravida (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõhulahtisus ja oksendamine

Ravi bosutiniibiga on seotud kõhulahtisuse ja oksendamisega, seetõttu peavad patsiendid, kellel on hiljuti esinenud või esineb kliiniliselt oluline seedetrakti häire, kasutama seda ravimit ettevaatlikult ning alles pärast hoolikat kasu ja riski hindamist, sest vastavad patsiendid arvati välja kliinilistest uuringutest. Patsiente, kellel esineb kõhulahtisust ja oksendamist, tuleb ravida tavapärase raviga, sealhulgas kõhulahtisuse vastaste või antiemeetiliste ravimite ja/või vedeliku asendamisega.

Kõhulahtisust ja oksendamist saab ravida ka bosutiniibravi ajutise katkestamise, annuse vähendamise ja/või bosutiniibravi lõpetamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Oksendamisvastane preparaat domperidoon võib QT intervalli (QTc) pikendada ja põhjustada *torsade de pointes*'i tüüpi rütmihäireid; seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist koos domperidooniga. Seda tuleb kasutada ainult juhul, kui teised ravimid ei anna tulemust. Sellistes olukordades on kohustuslik individuaalse kasu ja riski hindamine ning patsiente tuleb jälgida QTc pikendamise suhtes.

Müelosupressioon

Ravi bosutiniibiga on seotud müelosupressiooniga, mis väljendub aneemia, neutropeenina ja trombotsütopeeniana. Ravi esimese kuu jooksul tuleb määrata täielik verepilt kord nädalas ning seejärel kord kuus või kliinilise näidustuse puhul. Müelosupressiooni võib/saab ravida bosutiniibravi ajutise katkestamise, annuse vähendamise ja/või bosutiniibravi lõpetamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vedelikupeetus

Ravi bosutiniibiga võib olla seotud vedelikupeetusega, sealhulgas perikardiefusiooni, pleuraefusiooni, kopsuturse ja/või perifeerse ödeemiga. Patsiente tuleb jälgida ja ravida tavapärase raviga.

Vedelikupeetust saab ravida ka bosutiniibravi ajutise katkestamise, annuse vähendamise ja/või bosutiniibravi lõpetamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Seerumi lipaasisaldus

On täheldatud seerumi lipaasisalduse suurenemist. Pankreatiidi anamneesiga patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Kui lipaasisalduse suurenemisega kaasnevad abdominaalsed sümptomid, tuleb ravi bosutiniibiga katkestada ja kasutada sobivaid diagnostilisi meetmeid pankreatiidi välistamiseks (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

Bosutiniib võib soodustada patsientidel bakterite, seente, viiruste või algloomade poolt põhjustatud infektsioonide teket.

Proarütmiline potentsiaal

On täheldatud EKG-s QTc piknemist ilma kaasneva arütmia. Bosutiniibi tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esineb anamneesis soodumus QTc piknemiseks, kellel on ravile allumatu või väljendunud südamehaigus, sealhulgas hiljutine müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, ebastabiilne stenokardia või kliiniliselt oluline bradükardia või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc-d [st arütmiaavastased ravimid ja teised ravimid, mis võivad pikendada QTc-d (vt lõik 4.5)]. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia esinemine võib seda toimet veelgi süvendada.

Soovitav on jälgida ravimi toimet QTc-le ja teha elektrokardiogramm (EKG) enne ravi alustamist bosutiniibiga ja kliinilisel näidustusel. Hüpokaleemia või hüpomagneseemia tuleb korrigeerida enne bosutiniibi manustamist ja neid seisundeid tuleb ravi ajal perioodiliselt jälgida.

Neerukahjustus

Ravi tulemusena bosutiniibiga võib KML-iga patsientide neerufunktsioon kliiniliselt olulisel määral halveneda. Kliinilistes uuringutes on bosutiniibiga ravitud patsientidel täheldatud hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) vähenemist aja jooksul. Esmakordselt diagnoositud KF KML-iga patsientidel, keda raviti annusega 400 mg, oli eGFR-i vähenemise mediaan algtasemega võrreldes pärast 3-kuulist ravi 4,9 ml/min/1,73 m², pärast 6-kuulist ravi 9,2 ml/min/1,73 m² ja pärast 12-kuulist ravi 11,1 ml/min/1,73 m². Varem mitteravitud KLM-iga patsientidel, keda raviti annusega 500 mg, oli eGFR-i vähenemise mediaan pärast 3-kuulist ravi 5,1 ml/min/1,73 m², pärast 12-kuulist ravi 9,2 ml/min/1,73 m² ning ravil olevate patsientide kuni 5-aastase jälgimisperioodi ajal kuni 16,3 ml/min/1,73 m² eelnevalt ravitud ja kaugelearenenud KLM-iga patsientidel, keda raviti annusega 500 mg, oli eGFR-i vähenemise mediaan pärast 3-kuulist ravi 5,3 ml/min/1,73 m², pärast 12-kuulist ravi 7,6 ml/min/1,73 m² ja pärast kuni 4-aastast ravi kuni 10,9 ml/min/1,73 m². Tähtis on hinnata neerufunktsiooni enne ravi alustamist ja bosutiniibravi ajal patsiente hoolikalt jälgida, pöörates erilist tähelepanu neile, kellel on olemasolev neerukahjustus või neerude funktsioonihäirete tekkimise riskitegureid, sealhulgas potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite, näiteks diureetikumide, angiotensiini konverteeritava ensüümi (AKE) inhibiitorite, angiotensiini retseptori blokaatorite ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegne kasutamine.

Neerukahjustuse uuringus suurenes mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel bosutiniibi kontsentratsioon. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Uuringutesse ei kaasatud patsiente seerumi kreatiniinisaldusega $> 1,5 \times \text{ULN}$ KML-i. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel täheldati mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel uuringute käigus ravi algul ekspositsiooni (AUC) suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Piiratud kliinilisi andmeid ($n = 3$) on mõõduka neerukahjustusega KML-i patsientide kohta, kellele manustati bosutiniibi suurendatud annus 600 mg.

Rasked nahareaktsioonid

Bosutiniib võib põhjustada raskeid nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Patsientidel, kellel esineb ravi ajal raske nahareaktsioon, tuleb bosutiniibi kasutamine alaliselt lõpetada.

Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) võimaliku esinemise tõttu on enne bosutiniibi kasutamise alustamist soovitatav korrigeerida kliiniliselt olulist dehüdratsiooni ja ravida kõrget kusihappe sisaldust (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi reaktiveerumine

Patsientidel, kes on B-hepatiidi (HBV) viiruse kroonilised kandjad, on pärast BCR-ABL-i TKI-ide manustamist tekkinud selle reaktiveerumine. Mõnel juhul oli tagajärjeks äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri.

Enne bosutiniibravi alustamist tuleb patsiente HBV infektsiooni suhtes testida. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed HBV seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning HBV ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni testi tulemus on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning HBV ravi spetsialistidega. Bosutiniibravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Tsütokroom P-450 (CYP)3A inhibiitorid

Bosutiniibi kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 4.5).

Võimaluse korral on soovitatav valida mõni teine ravim, millel ei ole või on minimaalne CYP3A inhibeeriv toime.

Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit tuleb manustada bosutiniibravi ajal, tuleb kaaluda bosutiniibravi katkestamist või bosutiniibi annuse vähendamist.

CYP3A indutseerijad

Bosutiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni vähenemine (vt lõik 4.5).

Toidu toime

Greipfruuditooteid, sealhulgas greibiimahla ja teisi teadaolevalt CYP3A-d inhibeerivaid toiduaineid tuleb vältida (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed bosutiniibile

CYP3A inhibiitorid

Bosutiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (sealhulgas, kuid mitte ainult, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, mibefradiil, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, botsepreviir, telapreviir, greipfruuti sisaldavad tooted, sealhulgas greipfruudimahla) või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega

(sealhulgas, kuid mitte ainult, flukonasool, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil, amprenaviir, atasanaviir, darunaviir/ritonaviir, fosamprenaviir, aprepitant, krisotiniib, imatiniib) tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine.

Nõrkade CYP3A inhibiitorite kasutamisel koos bosutiniibiga tuleb olla ettevaatlik.

Võimaluse korral on soovitatav valida mõni teine ravim, millel ei ole või on minimaalne CYP3A ensüümi inhibeeriv toime.

Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit tuleb manustada bosutiniibravi ajal, peab kaaluma bosutiniibravi katkestamist või bosutiniibi annuse vähendamist.

24 osalejaga tervetel läbi viidud uuringus, kus manustati ööpäevas 400 mg ketokonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) 5 annust koos 100 mg bosutiniibi üksikannusega tühja kõhu peale, suurendas ketokonasool bosutiniibi C_{max} -i 5,2 korda ja bosutiniibi AUC-d 8,6 korda võrreldes ainult bosutiniibi manustamisega.

Tervetel läbi viidud 20 osalejaga uuringus, kus 125 mg aprepitanti (mõõdukas CYP3A inhibiitor) manustati üksikannusena koos 500 mg bosutiniibi üksikannusega täiskõhu tingimustes, suurendas aprepitant bosutiniibi C_{max} -i 1,5 korda ja bosutiniibi AUC-d plasmas 2,0 korda võrreldes ainult bosutiniibi manustamisega.

CYP3A indutseerijad

Bosutiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult, karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna) või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult, bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni vähenemine.

Bosutiniibi manustamisel koos rifampitsiiniga tekkinud bosutiniibi plasmakontsentratsiooni olulise vähenemise alusel ei ole tõenäoline, et bosutiniibi annuse suurendamine manustamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega kompenseerib piisavalt plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Nõrkade CYP3A indutseerijate kasutamisel koos bosutiniibiga tuleb olla ettevaatlik.

Pärast bosutiniibi üksikannuse samaaegset manustamist koos kuue 600 mg rifampitsiini ööpäevase annusega 24 tervele täis kõhuga katseisikule vähenes bosutiniibi plasmataase (C_{max} ja AUC plasmas) vastavalt 14% ja 6% võrreldes üksnes 500 mg bosutiniibi manustamisega.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Bosutiniibi manustamisel koos PPI-dega tuleb olla ettevaatlik. Lühikese toimeajaga antatsiide tuleb kaaluda alternatiivina PPI-dele ning bosutiniibi ja antatsiide tuleb võimaluse korral manustada eraldi aegadel (st bosutiniibi võtta hommikul ja antatsiide õhtul). Bosutiniibi *in vitro* lahustuvus vees sõltub pH-st. Kui 24 tervele vabatahtlikule manustati tühja kõhuga bosutiniibi suukaudne üksikannus (400 mg) koos lansoprasooliga (60 mg ööpäevas mitmel järjestikusel päeval), vähenesid bosutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 54% ja 74% võrreldes üksnes bosutiniibi (400 mg) manustamisega.

Bosutiniibi toime teistele ravimitele

Tervetel läbi viidud kahekümne seitsme osalejaga uuringus, kus 500 mg bosutiniibi manustati üksikannusena koos 150 mg dabigatraaneteksilaadiga mesülaadi vormis [P-glükoproteiini (P-gp) substraat] üksikannusega täiskõhu tingimustes, ei suurendanud bosutiniib dabigatraani C_{max} -i ega AUC-d plasmas võrreldes ainult dabigatraaneteksilaadi mesülaadi vormis manustamisega. Uuringutulemused näitavad, et bosutiniibil ei ilmne kliiniliselt olulisi P-gp-d inhibeerivaid toimeid.

In vitro uuring viitab sellele, et terapeutilistes annustes tõenäoliselt ei teki ravimitevahelisi koostoimeid ravimitega, mis on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 substraadid kuna bosutiniib ei indutseeri neid ensüüme.

In vitro uuringud viitavad sellele, et terapeutilistes annustes tõenäoliselt ei teki ravimitevahelisi koostoimeid ravimitega, mis on CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 substraadid kuna bosutiniib ei inhibeeri neid ensüüme.

In vitro uuringud viitavad sellele, et kliiniliselt olulistest annustes manustatud bosutiniib võib vähesel määral inhibeerida rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP, süsteemselt), orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 ja OATP1B3, orgaaniliste aniooni transporterite (*organic anion transporter*, OAT)1, OAT3, orgaaniliste katiooni transporterite (*organic cation transporter*, OCT)2 toimet, kuid võib inhibeerida BCRP-d seedetraktis ja transporterit OCT1.

Antiarütmilised ravimid ja muud ained, mis võivad QT-d pikendada

Bosutiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb või võib tekkida QT pikenedamine, sealhulgas patsientidel, kes võtavad antiarütmilisi ravimeid (nagu amiodaroon, disopüramiid, prokainamiid, kinidiin ja sotalool) või teisi ravimeid, mis võivad viia QT pikenedamisele (nagu klorokiin, halofantriin, klaritromütsiin, domperidooni, haloperidool, metadoon ja moksiflokatsiin) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised/rasestumisvastased vahendid

Viljakas eas naistele tuleb soovitada kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältida rasestumist ravi ajal bosutiniibiga. Peale selle tuleb patsienti nõustada, et oksendamise või kõhulahtisus võivad vähendada suukaudsete kontratseptiivide efektiivsust, takistades ravimi täielikku imendumist.

Rasedus

Bosutiniibi kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3). Bosutiniibi kasutamine ei ole soovitatav raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui bosutiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub bosutiniibi võtmise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas bosutiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Radioaktiivse [¹⁴C]-ga märgistatud bosutiniibi uuring rottidel näitas bosutiniibist pärineva radioaktiivsuse eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Võimalikku riski imikule ei saa välistada. Ravi ajal bosutiniibiga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste leidude alusel võib bosutiniib häirida inimestel reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust (vt lõik 5.3). Meestel, keda ravitakse bosutiniibiga, tuleb soovitada enne ravi alustamist küsida nõu sperma säilitamise kohta, kuna bosutiniib-ravi võib vähendada viljakust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bosutiniib ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski, kui bosutiniibi võtval patsiendil esineb pearinglus, kurnatus, nägemishäired või muud kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet, peab patsient neist tegevustest hoiduma, kuni kõrvaltoimed mööduvad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kokku 1272 leukeemia patsienti said monoterapiiana vähemalt ühe annuse bosutiniibi. Ravi kestuse mediaan oli 13,8 kuud (vahemik: 0,03...123,3 kuud). Neil patsientidel oli kas esmakordselt diagnoositud KF KML või raviresistentne KF, AF või BF KML või akuutne lümfoblastne Ph+

leukeemia (ALL) või nad ei talunud varasemat ravi. Neist patsientidest 268 (algannus 400 mg) ja 248 (algannus 500 mg) on kahest III faasi uuringust, kes saavad esimest korda KML-i ravi, 570 ja 63 on kahest I/II faasi uuringutest varem ravitud Ph+ leukeemiaga ning 123 patsienti IV faasi uuringust varem ravitud KML-iga. Ravi kestuse mediaan oli vastavalt 14,1 kuud (vahemik: 0,3...24,7 kuud), 61,6 kuud (vahemik: 0,03...99,6 kuud), 11,1 kuud (vahemik: 0,03...123,3 kuud), 30,2 kuud (vahemik: 0,3...85,6 kuud) ja 5,7 kuud (vahemik: 0,07...17,8 kuud). Ohutusanalüüsi olid kaasatud käimasoleva jätku-uuringu andmed.

Vähemalt üks ükskõik millise toksilisuse astmega kõrvaltoime esines 1240 patsiendil (97,5%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 20\%$ -l patsientidest, olid kõhulahtisus (78,1%), iiveldus (40,8%), trombotsütopeenia (34,9%), ülakõhuvalu (34,0%), oksendamine (33,0%), lööve (31,5%), aneemia (25,6%), püreksia (21,8%), väsimus (21,4%) ja ALAT aktiivsuse suurenemine (25,0%). Vähemalt ühest 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimest teatati 814 patsiendil (63,9%). 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 5\%$ -l patsientidest, olid trombotsütopeenia (20,3%), aneemia (10,2%), neutropeenia (10,5%), ALAT aktiivsuse suurenemine (12,7%), kõhulahtisus (9,6%), lööve (5,0%), lipaasi aktiivsuse suurenemine (8,2%) ja ASAT aktiivsuse suurenemine (5,8%).

Kõrvaltoimete loetelu

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati bosutiniibi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel (tabel 2). Kõrvaltoimete hindamisel kasutati andmeid, mis koguti 1272 patsiendilt, kellel oli kas äsja diagnoositud KF KML või KF, AF või BF KML või Ph+ ALL; kes olid varasema ravi suhtes resistentsed või ei talunud seda ja kes said monoterapiiana vähemalt ühe annuse bosutiniibi. Need kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi ja sageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järekorras.

Tabel 2 - Kõrvaltoimed bosutiniibiga

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Hingamisteede infektsioon (sh alumiste hingamisteede infektsioon, viiruslik hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon), nasofarüüngiit
Sage	Pneumoonia (sh atüüpiline pneumoonia), gripp, bronhiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom**
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Trombotsütopeenia (sh trombotsüütide arvu vähenemine), neutropeenia (sh neutrofiilide arvu vähenemine), aneemia (sh hemoglobiinisisalduse langus)
Sage	Leukopeenia (sh leukotsüütide arvu vähenemine)
Aeg-ajalt	Febriilne neutropeenia, granulotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Anafülaktiline šokk, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu langus
Sage	Dehüdratsioon, hüperkaleemia, hüpofosfateemia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	Pearinglus, düsgeusia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	Tinnitus
Südame häired	
Sage	Perikardiefusioon, QTc pikenemine elektrokardiogrammil (sh pika QTc sündroom)
Aeg-ajalt	Perikardiit

Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon (sh vererõhu tõus, süstoolse vererõhu tõus, essentsiaalne hüpertensioon, hüpertensiivne kriis)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Düspnoe, köha
Sage	Pleuraefusioon
Aeg-ajalt	Pulmonaalne hüpertensioon, hingamispuudulikkus, äge kopsuturse
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu (sh ebamugavustunne kõhus, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhupiirkonna tundlikkus, valu seedetraktis)
Sage	Gastriit, seedetrakti verejooks (sh anaalne verejooks, maoverejooks, verejooks soolestikus, verejooks seedetrakti alaosas, rektaalne verejooks)
Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh äge pankreatiit)
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Sage	Hepatotoksilisus (sh hepatiit, toksiline hepatiit, maksahäired), kõrvalekalded maksafunktsioonis (sh kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, maksafunktsiooni kiirenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine), vere bilirubiinisalduse suurenemine (sh hüperbilirubineemia), gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	Maksakahjustus (sh ravimist tingitud maksakahjustus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve (sh üldine lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve)
Sage	Urtikaaria, akne, pruritus
Aeg-ajalt	Eksfoliativne lööve, ravimlööve
Harv	Mitmekujuline erüteem
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom**, epidermise toksiline nekrolüüs**
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Artralgia, seljavalu
Sage	Müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Äge neerukahjustus, neerupuudulikkus, neerufunktsiooni kahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Pürektsia, astenia, ödeem (sh näo ödeem, lokaliseerunud ödeem, perifeerne ödeem), väsimus (halb enesetunne)
Sage	Valu rindkeres (sh ebamugavustunne rindkeres), valu
Uuringud	
Väga sage	Lipaasisalduse suurenemine (sh hüperlipaseemia)
Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, amülaasisalduse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasisalduse suurenemine

** Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alltoodud kirjeldused põhinevad 1272 patsiendist koosneval ohutuspopulatsioonil, kes said vähemalt ühe annuse bosotiniibi kas esmakordselt diagnoositud KF KML-i raviks või kellel KF, AF, BF KML-i või Ph+ ALL-i eelnev ravi oli resistentne või talumatu.

Vere ja lümfisüsteemi häired

297-st (23%) aneemia kõrvaltoimega patsiendist kolm katkestas ravi bosotiniibiga aneemia tõttu. Nendest patsientidest esines 1. või 2. astme maksimaalne toksilisus 174 patsiendil (58%), 3. astme toksilisus 96 patsiendil (32%) ja 4. astme toksilisus 27 patsiendil (9%). Patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 28 päeva (vahemik: 1...2633 päeva) ja sündmuse kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik 1...1529 päeva).

197-st (15%) neutropeenia kõrvaltoimetega patsiendist 15 katkestas ravi bosutiniibiga neutropeenia tõttu. Maksimaalne 1. ja 2. raskusastme toksilisus esines 63 patsiendil (32%). 3. astme maksimaalse toksilisusega neutropeenia esines 90 patsiendil (46%) ja 4. astme oma 44 patsiendil (22%). Aja mediaan esimese sündmuseni oli 59 päeva (vahemik 27...505 päeva) ja sündmuse kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik 1...913 päeva).

445-st (35%) trombotsütopeenia kõrvaltoimetega patsiendist 41 patsienti (9%) katkestas ravi bosutiniibiga trombotsütopeenia tõttu. Maksimaalne 1. ja 2. raskusastme toksilisus esines 186 patsiendil (42%). 3. astme maksimaalse toksilisusega trombotsütopeenia esines 161 patsiendil (36%) ja 4. astme oma 98 patsiendil (22%). Trombotsütopeenia kõrvaltoimetega patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 28 päeva (vahemik: 1...1688 päeva) ja sündmuse kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik: 1...1762 päeva).

Maksa ja sapiteede häired

Nendel patsientidel, kellel kõrvaltoimetena teatati ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest (kõik astmed), oli täheldatud algusaja mediaan ALAT-i ja ASAT-i puhul 29 päeva, vahemikus 1...2465 päeva. Sündmuse kestuse mediaan oli ALAT-i puhul 18 päeva (vahemik: 1...775 päeva) ja ASAT-i puhul 15 päeva (vahemik: 1...803 päeva).

Kogu arengukavas esinesid samaaegne transaminaaside aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiinisalduse suurenemine $> 2 \times \text{ULN}$ koos aluselise fosfataasiga $< 2 \times \text{ULN}$ alternatiivse põhjuseta ühel 1611-st ($< 0,1\%$) bosutiniibiga ravitud uuringus osalejast. Selline tulemus saadi metastaatilise rinnavähiga patsiendil bosutiniibi ja letrosooli kombinatsiooni uuringus.

B-hepatiidi reaktiveerumine

Seoses BCR-ABL TKI-dega on teatatud B-hepatiidi reaktiveerumisest. Mõnel juhul oli tagajärjeks äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

994-st (78%) kõhulahtisusega patsiendist kümme katkestas selle tõttu ravi bosutiniibiga. Kõhulahtisuse raviks manustati samal ajal ravimeid 662 patsiendile (66%). Kõhulahtisuse 1. ja 2. astme maksimaalne toksilisus esines 88%-l patsientidest, 3. aste 12%-l patsientidest; 1-l patsiendil ($< 1\%$) esines 4. astme toksilisus. Kõhulahtisusega patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 2 päeva (vahemik: 1...2415 päeva) ja ükskõik millise astme kõhulahtisuse kestuse mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1...2511 päeva).

994-st kõhulahtisusega patsiendist katkestati ravi 180 patsiendil (18%) ja neist 170-l (94%) taasalustati ravi bosutiniibiga. Neist, kellel taasalustati ravi, ei esinenud 167 patsiendil (98%) uut kõhulahtisuse juhtumit või ei katkestanud nad ravi bosutiniibiga järgneva kõhulahtisuse tõttu.

Südamehäired

Neljal patsiendil (0,3%) esines QTcF intervalli pikenedamine (üle 500 ms). Üheksal patsiendil (0,8%) esines QTcF intervalli üle 60 ms pikenedamist algväärtusest. Ravile allumatu või väljendunud kardiovaskulaarse haigusega, sealhulgas QTc pikenedamisega patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemus bosutiniibi üleannustamisega piirdus kliinilistes uuringutes üksikute juhtudega. Patsiente, kes võtavad bosutiniibi üleannuse, tuleb jälgida ja rakendada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE14.

Toimemehhanism

Bosutiniib kuulub ravimite farmakoloogilisse klassi, mida nimetatakse kinaasi inhibiitoriteks. Bosutiniib inhibeerib hálbinud BCR-ABL-i kinaasi, mis soodustab KML-i. Mudeluuringud viitavad sellele, et bosutiniib seostub BCR-ABL-i kinaasi domeeniga. Bosutiniib on samuti Src kinaaside perekonna (kuhu kuuluvad Src, Lyn ja Hck) inhibiitor. Bosutiniib inhibeerib minimaalselt trombotsüütide kasvufaktori (*platelet-derived growth factor*, PDGF) retseptorit ja c-Kit-i.

In vitro uuringutes inhibeerib bosutiniib välja kujunenud KML-i rakuliinide, Ph+ ALL rakuliinide ja patsientidelt saadud esmaste primitiivsete KML-i rakkude proliferatsiooni ning elulemust. Bosutiniib inhibeeris 18-st hiire müeloidsetel rakuliinidel ekspresseeritud BCR-ABL-i imatiniibresistentset vormist 16. Ravi bosutiniibiga vähendas karvututel hiirtel kasvavate KML-i kasvajate suurust ja inhibeeris BCR-ABL-i imatiniibresistentseid vorme ekspresseerivate hiire müeloidsete kasvajate kasvu. Bosutiniib inhibeerib samuti retseptor-türosiinkinaasi c-Fms-i, EphA ja B retseptoreid, Trk perekonna kinaase, Axl-i perekonna kinaase, Tec perekonna kinaase, mõningaid ErbB perekonna liikmeid, mitteretseptor-türosiinkinaasi Csk, Ste20 perekonna seriini/treoniini kinaase ja kaht kalmoduliinsõltuvat proteiini kinaasi.

Farmakodünaamilised toimed

500 mg bosutiniibi toimet QTc-le hinnati randomiseeritud, üksikannusega, topeltpimedas (bosutiniibi suhtes), ristuvast, platseebo ja moksifloksatsiiniga kontrolliga avatud uuringus tervetel katseisikutel.

Sellest uuringust pärinevad andmed näitavad, et tervetel isikutel ei pikenda bosutiniib QTc-d annuses 500 mg ööpäevas koos toiduga ja tingimustes, mis tekitavad supratherapeutilisi plasmakontsentratsioone. Pärast bosutiniibi 500 mg üksikannuse (terapeutilise annuse) ja bosutiniibi 500 mg annuse manustamist koos 400 mg ketokonasooliga (bosutiniibi supratherapeutiliste kontsentratsioonide saavutamiseks) tervetele katseisikutele oli QTc keskmise muutuse ühepoolse 95% usaldusvahemiku (CI) ülemine piir alla 10 ms kõigil ajahetkedel pärast bosutiniibi manustamist. Ei täheldatud mingeid kõrvaltoimeid, mis viitaksid QTc pikenedamisele.

Uuringus maksakahjustusega patsientidel täheldati QTc pikenedamise > 450 ms sagedamat esinemist koos maksatalitluse halvenemisega. I/II faasi kliinilises uuringus varem ravitud Ph+ leukeemiatega patsientidel täheldati QTcF-i intervalli muutusi > 60 ms võrreldes lähteväärtusega kuuel (1,1%) patsiendil 562-st. III faasi kliinilises uuringus esmakordselt diagnoositud KF KML-iga patsientidel, keda raviti bosutiniibiga annuses 400 mg, ei olnud bosutiniibi ravirühmas ühtegi patsienti, kelle Fridericia valemi põhjal kohandatud QT-intervall (QTcF) oleks suurenenud > 60 ms võrreldes lähteväärtusega. III faasi kliinilises uuringus äsja diagnoositud Ph+KF KML-iga patsientidel, keda raviti bosutiniibiga annuses 500 mg, täheldati QTcF-i intervalli muutusi > 60 ms võrreldes lähteväärtusega kahel (0,8%) patsiendil 248-st bosutiniibi saanud patsiendist. Bosutiniibi proarütmilist toimet ei saa välistada.

Kliiniline efektiivsus

Kliiniline uuring varem mitteravitud KF KML-iga

Bosutiniibi 400 mg uuring

Kahe ravirühmaga mitmekeskuselises avatud III faasi paremusuuringus võrreldi bosutiniibi 400 mg (üks kord ööpäevas) monoterapiat efektiivsust ja ohutust imatiniibi 400 mg (üks kord ööpäevas) monoterapiaga esmakordselt diagnoositud Ph+ KF KML-iga täiskasvanud patsientidel. Uuringusse

randomiseeriti 536 patsienti (kumbagi ravirühma 268 patsienti), kellel oli esmakordselt diagnoositud Ph+ või Ph- Kf KML (ravikavatsuslik [*intent-to-treat*, ITT] populatsioon); neist 487 patsiendil oli b2a2 ja/või b3a2 tüüpi transkriptidega Ph+ KML ning ravieelne BCR-ABL-i koopiite arv > 0 (modifitseeritud ravikavatsuslik [*modified intent-to-treat*, mITT] populatsioon).

Esmane tulemusnäitaja oli olulise molekulaarse ravivastusega (*major molecular response*, MMR) patsientide osakaal 12. kuul (48 nädalat) bosutiniibi ravirühmas võrreldes imatiniibi ravirühmaga mITT populatsioonis. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkripti olemasolu (kesklabori hinnangul). Teised tulemusnäitajad olid MMR 18. kuul, MMR-i kestus, CCyR 12. kuul, CCyR-i kestus, tüsistusteta elulemus (*event-free survival*, EFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Täielik tsütogeneetiline ravivastus 12. kuuks (teisene tulemusnäitaja) defineeriti kui Ph+ metafaaside puudumine kromosoomide märgistusanalüüsis, millega uuriti luuüdi aspiraadist saadud ≥ 20 metafaasi, või MMR, kui piisav tsütogeneetiline hindamine ei olnud võimalik. P-väärtused on kohandatud mitmekordseks võrdluseks ainult järgmistel tulemusnäitajatel: MMR 12. kuul ja CCyR 12. kuul.

mITT populatsiooni lähteväärtused olid kahe ravirühma võrdluses vanuse (vanuse mediaan oli bosutiniibirühmas 52 aastat ja imatiniibirühmas 53 aastat, 65-aastaste või vanemate patsientide osakaal oli vastavalt 19,5% ja 17,4%), soo (naisi vastavalt 42,3% ja 44,0%) ja rassi (europiide vastavalt 77,6% ja 77,2%, mongoliide 12,2% ja 12,4%, negriide 4,1% ja 4,1% ning muid rasse 5,7% ja 5,8%); lisaks oli igas rühmas üks teadmata päritolu patsient) osas hästi tasakaalustatud.

Pärast mITT populatsiooni vähemalt 12-kuulist jälgimisperioodi said 77,6% bosutiniibravi saanud patsientidest (N = 241) ja 72,4% imatiniibiga ravitud patsientidest (N = 239) ikka veel esmavaliku ravi.

Pärast mITT populatsiooni vähemalt 12-kuulist jälgimisperioodi oli haiguse AF või BF KML-iks progresseerumise tõttu ravi katkestanute osakaal bosutiniibravi rühmas 0,4% vs. 1,7% imatiniibiga ravitud patsientidest. Viiel bosutiniibravi saanud patsiendil ja seitsmel imatiniibiga ravitud patsiendil teises haigus kas AF KML-iks või BF KML-iks. Mittoptimaalse ravivastuse või ravi ebaõnnestumise (uuringuarsti hinnangu põhjal) tõttu ravi katkestanute osakaal oli bosutiniibravi rühmas 2,0% vs. 6,3% imatiniibiga ravitud patsientidest. Üks bosutiniibirühma patsientidest ja seitse imatiniibravi saanud patsienti surid uuringus osalemise ajal.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 3.

Tabel 3 – MMR 12. kuul ja 18. kuul ning CCyR 12. kuuks – kokkuvõtlikud tulemused võetud mITT populatsiooni ravirühmade kaupa

Ravivastus	Bosutiniib (N = 246)	Imatiniib (N = 241)	Ühepoolne p-väärtus
Oluline molekulaarne ravivastus (n, %)			
MMR 12. kuul (95% CI)	116 (47,2) ^a (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 ^a
MMR 18. kuul (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 ^b
Täielik tsütogeneetiline ravivastus 12. kuuks (n, %)			
CCyR (95% CI)	190 (77,2) ^a (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 ^a

Märkus. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkripti olemasolu (kesklabori hinnangul). Täielik tsütogeneetiline ravivastus defineeriti kui Ph+ metafaaside puudumine kromosoomide märgistusanalüüsis, millega uuriti luuüdi aspiraadist saadud ≥ 20 metafaasi, või MMR, kui piisav tsütogeneetiline hindamine ei olnud võimalik.

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni protoonkogeen; CI = usaldusintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = täielik tsütogeneetiline ravivastus; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; N/n = patsientide arv; Ph+ = Philadelphia kromosoomiga.

^a Statistiliselt oluline võrdlus varem kindlaksmääratud olulisustasemel; tugineb randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skoori järgi stratifitseeritud CMH-analüüsil.

^b Tugineb randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skoori järgi stratifitseeritud CMH-analüüsil.

12. kuul oli MR⁴ määr (defineeritud kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i [mis vastab vähenemisele ≥ 4 logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud lähteväärtustest] ning vähemalt 9800 ABL-i transkripti olemasolu) mITT populatsioonis bosutiniibravi rühmas kõrgem kui imatiniibravi rühmas (vastavalt 20,7% [95% CI: 15,7%; 25,8%] vs. 12,0% [95% CI: 7,9%; 16,1%], ühepoolne p-väärtus = 0,0052).

3., 6. ja 9. kuul oli MMR-i saavutanud patsientide osakaal bosutiniibravi rühmas suurem kui imatiniibravi rühmas (tabel 4).

Tabel 4 – MMR-i võrdlus 3., 6. ja 9. kuul mITT populatsiooni ravirühmade kaupa

Aeg	MMR-i saavutanud osalejate arv (%)		Ühepoolne p-väärtus ^a
	Bosutiniib (N = 246)	Imatiniib (N = 241)	
3. kuu (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
6. kuu (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
9. kuu (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Märkus. Osakaalud tuginevad igas ravirühmas osalenud patsientide arvil. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkripti olemasolu (kesklabori hinnangul).

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klastri piirkond – Abelsoni protoonkogeen; CI = usaldusintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; KML = krooniline müeloidne leukeemia; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; Ph+ = Philadelphia kromosoomiga.

^a. p-väärtus tugineb randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skoori järgi stratifitseeritud CMH-analüüsil.

MRR-i kumulatiivne esinemissagedus pärast kohandamist enne MMR-i saavutamist ravi katkestamise konkureeriva riskiga oli mITT populatsiooni bosutiniibravi rühmas suurem kui imatiniibravi rühmas (48. nädalal vastavalt 45,1% [95% CI: 38,8%; 51,2%] vs. 33,7% [95% CI: 27,8%; 39,6%]; riskitiheduste suhe [*hazard ratio*, HR] stratifitseeritud proportsionaalse alajaotustega riskimudeli põhjal: 1,35 [95% CI: 1,07; 1,70]; ühepoolne p-väärtus = 0,0086). Ravivastusega patsientide mediaanaeg MMR-i saavutamiseni oli mITT populatsiooni bosutiniibravi rühmas 24,7 nädalat võrreldes 36,3 nädalaga imatiniibravi rühmas.

CCyR-i kumulatiivne esinemissagedus pärast kohandamist enne CCyR-i saavutamist ravi katkestamise konkureeriva riskiga oli mITT populatsioonis bosutiniibravi rühmas suurem kui imatiniibravi rühmas (48. nädalal vastavalt 79,1% [95% CI: 73,4%; 83,7%] vs. 67,3% [95% CI: 60,9%; 72,8%]; HR: 1,38 [95% CI: 1,13; 1,68], ühepoolne p-väärtus = 0,0003). Mediaanaeg CCyR-i saavutamiseni (ainult ravivastusega patsientidel) oli bosutiniibravi rühmas 23,9 nädalat võrreldes 24,3 nädalaga imatiniibravi rühmas.

Kaplani-Meieri järgi oli OS 48. nädalal mITT populatsioonis bosutiniibi ja imatiniibi saanud patsientidel vastavalt 99,6% (95% CI: 97,1%; 99,9%) ja 97,9% (95% CI: 95,0%; 99,1%).

ITT populatsioonis uusi surmajuhtumeid ega haiguse teisenemisi ei esinenud.

Kliiniline uuring imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvaltel KF, AF ja BF KML-iga patsientidel

I/II faasi ühe rühmaga avatud mitmekeskuseline uuring viidi läbi, et hinnata üks kord ööpäevas manustatava bosutiniibi 500 mg annuse efektiivsust ja ohutust KML-iga patsientidel, kes olid imatiniibi suhtes resistentsetel või ei talunud seda, ning erinevatesse kohortidesse jaotatud KF, AF ja BF haigusega patsientidel, keda on varem ravitud ühe TKI-ga (imatiniib) või enam kui ühe TKI-ga (imatiniib, millele järgnes dasatiniib ja/või nilotiniib).

Selles uuringus raviti bosutiniibiga 570 osalejat, sealhulgas KF KML-iga patsiente, keda oli varem ravitud ainult ühe TKI-ga (imatiniib), KF KML-iga patsiente, keda oli varem ravitud imatiniibi ja veel vähemalt ühe TKI-ga (dasatiniib ja/või nilotiniib), AF või BF KML-iga patsiente, keda oli varem ravitud vähemalt ühe TKI-ga (imatiniib), ja Ph+ ALL-iga patsiente, keda oli varem ravitud vähemalt ühe TKI-ga (imatiniib).

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli olulise tsütogeneetilise vastuse (*major cytogenetic response*, MCyR) tase 24. nädalal imatiniibiresistentse KF KML-iga patsientidel, keda oli varem ravitud ainult ühe TKI-ga (imatiniib). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kumulatiivne MCyR-i tase, aeg MCyR-ini ja MCyR-i kestus ning aeg CHR-ini ja CHR-i kestus KF KML-iga patsientidel, keda oli varem ravitud ainult ühe TKI-ga (imatiniib). Patsientidel, keda oli varem ravitud nii imatiniibi kui ka vähemalt veel ühe TKI-ga, kuulusid efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kumulatiivne MCyR-i tase, aeg MCyR-ini ja MCyR-i kestus ning aeg CHR-ini ja CHR-i kestus. AF ja BF KML-iga patsientidel, keda oli varem ravitud vähemalt ühe TKI-ga (imatiniib), olid tulemusnäitajad kumulatiivne üldine hematoloogiline vastus (*overall haematologic response*, OHR) ja aeg OHR-ini ning OHR-i kestus. Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid üleminek AF/BF, progressioonivaba elulemus ja OS kõigis kohortides.

KF

Varem imatiniibi ja vähemalt veel ühe TKI-ga ravitud Ph+ KF KML-iga patsientide (minimaalne jälgimisaeg 48 kuud, ravi kestuse mediaan 9 kuud ja 24,4% 48. kuul jätkuvalt ravil) ning varem ainult imatiniibiga ravitud Ph+ KF KML-iga patsientide (minimaalne jälgimisaeg 60 kuud, ravi kestuse mediaan 26 kuud ja 40,5% 60. kuul jätkuvalt ravil) ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 5.

AF ja BF KML-iga patsiendid

AF (minimaalne jälgimisaeg 48 kuud, ravi kestuse mediaan 10 kuud ja 17,7% 48. kuul jätkuvalt ravil) ja BF (minimaalne jälgimisaeg 48 kuud, ravi kestuse mediaan 2,8 kuud ja 3,1% 48. kuul jätkuvalt ravil) Ph+ KML-iga patsientide ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 5.

Tabel 5 - Efektiivsuse tulemused kroonilises ja kaugelearenenud faasis KML-iga varem ravitud patsientidel*

	Ph+ KF KML Varasem ravi ainult imatiniibiga	Ph+ KF KML Varasem ravi imatiniibi ja dasatiniibi või nilotiniibiga	Aktseleratsioonif aas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga	Blastne faas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga
Kumulatiivne tsütogeneetilise vastus^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (95% CI)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95% CI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Aeg MCyR-ni ainult ravile reageerijatel^b, nädalat (95% CI)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
MCyR-i kestus^b	N = 156	N = 45	N = 29	N = 20
K-M 1./2. aastal % (95% CI) ^c	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
K-M 4./5. aastal % (95% CI) ^c	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
Mediaan, nädalat (95% CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Kumulatiivne hematoloogiline vastus^d	N = 283	N = 117	N = 72	N = 60
Üldine, % (95% CI)	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Oluline, % (95% CI)	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Täielik, % (95% CI)	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
Aeg OHR-ni ainult ravile reageerijatel, nädalat (95% CI)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
CHR-i/OHR-i kestus^e	N = 245	N = 86	N = 41	N = 17
K-M 1./2. aastal % (95% CI) ^c	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)

	Ph+ KF KML Varasem ravi ainult imatiniibiga	Ph+ KF KML Varasem ravi imatiniibi ja dasatiniibi või nilotiniibiga	Aktseleratsioonif aas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga	Blastne faas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga
K-M 4./5. aastal % (95% CI)^c Mediaan, nädalat (95% CI)	66,0 (58,8; 72,3) N/R	62,9 (50,1; 73,3) N/R	52,0 (32,3; 68,5) 207,0 (63,1; N/E)	19,0 (3,3; 44,5) 32,0 (29,0; 54,6)
Üleminek aktseleratsioonifaasi/ blastsesse faasi^f Raviaegne üleminek, n	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	N/A
Progressioonivaba elulemus^f K-M 1./2. aastal % (95% CI)^c K-M 4./5. aastal % (95% CI)^c Mediaan, kuud (95% CI)	N = 284 80,0 (73,9; 84,8) 72,5 (65,6; 78,2) N/R	N = 119 75,1 (64,6; 82,9) 65,1 (53,1; 74,8) N/R	N = 79 66,8 (53,4; 77,1) 40,8 (26,6; 54,5) 22,1 (14,6; N/E)	N = 64 16,1 (6,6; 29,3) 8,0 (1,7; 21,2) 4,4 (3,2; 8,5)
Üldine elulemus^f K-M 1./2. aastal % (95% CI)^c K-M 4./5. aastal % (95% CI)^c Mediaan, kuud (95% CI)	N = 284 91,2 (87,1; 94,0) 83,1 (77,5; 87,4) N/R	N = 119 91,3 (84,5; 95,2) 77,0 (66,9; 84,4) N/R	N = 79 78,1 (67,1; 85,8) 58,4 (45,6; 69,1) N/R	N = 64 42,1 (29,7; 53,9) 20,1 (6,2; 39,8) 10,9 (8,7; 19,7)

* Kinnitatud näidustusele vastanud patsientide alarühma efektiivsuse tulemused, vt ülalpool.

Andmete kogumise kuupäev: 02. oktoober 2015

Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid: oluline tsütogeneetiline vastus sisaldas täielikku [0% Ph+ metafaase luuüdist või < 1% positiivseid rakke fluorestseeruvast *in situ* hübriidsatsioonist (FISH)] või osalist (1...35%) tsütogeneetilist vastust. Tsütogeneetilised vastused põhinesid Ph+ metafaaside protsendil (≥ 20 metafaasis rakust) igas luuüdi proovis. FISH-i analüüsi (≥ 200 raku) võidi kasutada uuringu käigus tsütogeneetiliseks hindamiseks, kui ≥ 20 metafaasi ei olnud kättesaadavad.

Üldine hematoloogiline vastus (OHR) = oluline hematoloogiline vastus (täielik hematoloogiline vastus + leukeemia tõendite puudumine) või tagasipöördumine kroonilisse faasi (RCP). Kõik vastused kinnitati 4 nädala pärast. Täielik hematoloogiline vastus (CHR) AF ja BF KML-i puhul: leukotsüütide arv alla või võrdne normi ülemise piiriga (ULN), trombotsüüdid $100\ 000/\text{mm}^3$ või üle selle ja alla $450\ 000/\text{mm}^3$, absoluutne neutrofiilide arv (ANC) $1,0 \times 10^9/\text{l}$ või suurem, blastide või promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, alla 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte luuüdis, alla 20% basofiile perifeerses veres ja ekstramedullaarse haaratuse puudumine. Leukeemia tõendite puudumine (*no evidence of leukaemia*, NEL): vastab kõigile muudele CHR-i kriteeriumidele, välja arvatud see, et võib esineda trombotsütopeenia (trombotsüüte $20\ 000/\text{mm}^3$ või rohkem ja alla $100\ 000/\text{mm}^3$) ja/või neutropeenia (ANC $0,5 \times 10^9/\text{l}$ või suurem ja alla $1,0 \times 10^9/\text{l}$). Tagasipöördumine kroonilisse faasi (*return to chronic phase*; RCP) = omaduste kadumine, mis määratlevad AF või BF, kuid ikka veel KF.

Lühendid: AF = aktseleratsioonifaas; BF = blastne faas; Ph+ = Philadelphia kromosoomiga; KF = krooniline faas; KML = krooniline müeloidne leukeemia; K-M = Kaplan-Meier; N/n = patsientide arv; N/A = ei kohaldu; N/R = minimaalse jälgimisperioodi seisuga saavutamata; N/E = ei saa hinnata; CI = usaldusintervall; MCyR = oluline tsütogeneetiline ravivastus; CCyR = täielik tsütogeneetiline ravivastus; OHR = üldine hematoloogiline ravivastus; CHR = täielik hematoloogiline ravivastus.

^a Hõlmab valiidses esialgse hindamisega patsiente (N). Analüüs võimaldab esialgu ravile vastanud ning jätkuva ravivastusega patsientide lisamist ravile vastanutena. Minimaalne jälgimisaeg (aeg viimase patsiendi esimesest annusest andmete kogumise kuupäevani) 60 kuud ainult imatiniibiga ravitud KF haiguse korral, 48 kuud KF haiguse korral, mida raviti imatiniibiga ja vähemalt veel ühe TKI-ga, AF ja BF haiguse puhul.

^b Hõlmab patsiente (N), kes saavutasid või säilitasid MCyR-i.

^c 2. aasta (24. kuu) ja 5. aasta (60 kuud): ainult imatiniibiga ravitud KF haigus; 1. aasta (12. kuu) ja 4. aasta (48 kuud): imatiniibi ja veel vähemalt ühe TKI-ga ravitud KF haigus, AF ja BF haigus.

^d Valimi suurus (N) hõlmab valiidses esialgse hematoloogilise hindamisega patsiente. Need analüüsid võimaldavad esialgu ravile reageerinud patsiendid, kellel ravivastus hiljem säilis, analüüsida kui ravile reageerinud.

^e Hõlmab patsiente (N), kes saavutasid või säilitasid CHR-i KF patsientide puhul ja OHR-i AF ja BF patsientide puhul.

^f Hõlmab vähemalt patsiente (N), kes said vähemalt ühe annuse bosutiniibi.

I/II faasi uuringust saadud piiratud kliinilise teabe alusel täheldati Bcr-Abl mutatsiooniga patsientidel mõningat kliinilist toimet (vt tabel 6).

Tabel 6 – Vastus BCR-ABL-i mutatsiooni staatuse algtaseme järgi KF KML-iga patsientidel hinnatavas populatsioonis: enne imatiniibi ja dasatiniibi ja/või nilotiniibi (kolmanda rea ravi)

BCR-ABL-i mutatsiooni staatus algtasemel	Sündmused algtaseme juures n (%) ^a	McyR saavutatud või säilitatud Ravile reageerijad/hinnatav ^b (%) N=112
Hinnatud mutatsioon	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Mutatsiooni puudumine	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Vähemalt 1 mutatsioon	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatiniibi suhtes resistentsed mutatsioonid	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotiniibi suhtes resistentsed mutatsioonid ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Andmete kogumise kuupäev: 02. oktoober 2015

Märkus: Algtaseme mutatsioonid tuvastati enne patsiendile esimese annuse uuringuravimi manustamist.

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klastriga piirkond – Abelsoni protoonkogeneen; KF = krooniline faas;

KML = krooniline müeloidne leukeemia; McyR = oluline tsütogeneetiline vastus; N/n = patsientide arv.

^a Protsent põhineb algtaseme mutatsiooniga patsientide arvu hindamisel.

^b Hinnatava populatsiooni hulka kuulusid patsiendid, kellel oli enne uuringu algust haigus advevaatselt hinnatud.

^c Selles kategoorias esines kahel patsiendil rohkem kui 1 mutatsioon.

Üks E255V mutatsiooniga patsient, keda oli varem ravitud nilotiniibiga, saavutas parima vastusena täieliku hematoloogilise vastuse.

In vitro testimine näitas, et bosutiniibil oli piiratud toime T315I või V299L mutatsioonile. Seega ei ole nimetatud mutatsioonidega patsientidel kliinilist toimet oodata.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Bosulifiga läbi viidud uuringute tulemused KML-iga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiitmine

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Raviamet vaatab vähemalt kord aastas läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast bosutiniibi üksikannuse (500 mg) manustamist koos toiduga tervetele katseisikutele oli absoluutne biosaadavus 34%. Imendumine oli suhteliselt aeglane, keskmine aeg maksimaalse kontsentratsioonini (t_{max}) oli üle 6 tunni. Bosutiniibi AUC ja C_{max} suurenes annusega proportsionaalselt annusevahemikus 200 mg kuni 600 mg. Toit suurendas bosutiniibi C_{max} -i 1,8 korda ja bosutiniibi AUC-d 1,7 korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Püsikontsentratsiooni seisundis oli KML-iga patsientide C_{max} (geomeetriline keskmine, variatsioonikoeffitsient [*coefficient of variation*, CV]%) ja AUC_{ss} (geomeetriline keskmine, CV%) pärast bosutiniibi manustamist annuses 400 mg (üks kord ööpäevas koos toiduga) vastavalt 145 (14) ng/ml ja 2700 (16) ng•h/ml. Pärast 500 mg bosutiniibi manustamist (üks kord ööpäevas koos toiduga) oli C_{max} 200 (6) ng/ml ja AUC_{ss} 3640 (12) ng•h/ml. Bosutiniibi lahustuvus sõltub pH-st ja imendumine on mao pH suurenemisel vähenenud (vt lõik 4.5).

Jaotumine

Pärast bosutiniibi intravenoosse üksikannuse 120 mg manustamist tervetele katseisikutele oli bosutiniibi keskmine (% variatsioonikordaja (*coefficient of variation*, CV)) jaotusruumala 2331 (32) l, mis viitab sellele, et bosutiniib jaotub ulatuslikult ekstravaskulaarsetesse kudedesse.

Bosutiniib oli suures ulatuses seotud inimese plasmavalkudega *in vivo* (94%) ja *ex vivo* tervetel isikutel (96%), see ei sõltunud kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud näitasid, et bosutiniib (lähteühend) metaboliseerub inimesel maksas. Pärast bosutiniibi üksik- ja korduvannuste (400 mg või 500 mg) manustamist inimestele, olid peamised tsirkuleerivad metaboliidid oksüdeklooritud (M2) ja *N*-desmetüülitud (M5) bosutiniib ning bosutiniibi *N*-oksiid (M6) oli väiksemas koguses esinev tsirkuleeriv metaboliit. *N*-desmetüülitud metaboliidi süsteemne plasmakontsentratsioon moodustas 25% lähteühendi omast, samas kui oksüdeklooritud metaboliidi oma moodustas 19% lähteühendi omast. Kõik kolm metaboliiti näitasid aktiivsust, mis oli $\leq 5\%$ bosutiniibi omast Src-transformeeritud fibroblastide ankurdamisest sõltumatu proliferatsiooni analüüsis. Väljaheites olid peamisteks ravimiga seotud komponentideks bosutiniib ja *N*-desmetüülbosutiniib. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et bosutiniibi metabolismis osalev peamine CYP isoensüüm on CYP3A4. Ravimi koostoimete uuringud on näidanud, et ketokonasoolil ja rifampitsiinil on väljendunud toime bosutiniibi farmakokineetikale (vt lõik 4.5). Bosutiniibi metabolismi ei täheldatud CYP-ide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A5-ga.

Eritumine

Tervetel katseisikutel, kellele manustati bosutiniibi intravenoosse üksikannusena 120 mg, oli keskmine (%CV) lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg 35,5 (24) tundi ja keskmine (%CV) kliirens oli 61,9 (26) l/h. Massi-tasakaalu uuringus suukaudse bosutiniibiga eritus keskmiselt 94,6% kogu annusest 9 päevaga; väljaheide (91,3%) oli peamiseks eritumisteks, 3,29% annusest eritus uriiniga. Seitsekümmend viis protsenti annusest eritus 96 tunniga. Muutumatu bosutiniibi eritumine uriiniga oli vähene (ligikaudu 1% annusest) nii tervetel katseisikutel kui ka kaugelearenenud pahaloomuliste soliid kasvajatega patsientidel.

Eritühmad

Maksakahjustus

Koos toiduga manustatud 200 mg bosutiniibi annust hinnati 18-l maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh' klassid A, B ja C) ning 9 sobitatud terve katseisiku kohordis. Bosutiniibi C_{max} plasmas suurenes vastavalt 2,4, 2 ja 1,5 korda Child-Pugh' klassides A, B ja C ning bosutiniibi AUC plasmas suurenes vastavalt 2,3, 2 ja 1,9 korda. Võrreldes tervete isikutega suurenes bosutiniibi $t_{1/2}$ maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse uuringus manustati 26 uuringus osalejale, kellel oli kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus, ja 8 sobitatud tervele vabatahtlikule, koos toiduga ühekordne annus 200 mg bosutiniibi. Neerukahjustuse aluseks võeti CL_{Cr} (arvutatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) < 30 ml/min (raske neerukahjustus), ≤ 30 $CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (mõõdukas neerukahjustus) või < 50 $CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (kerge neerukahjustus). Mõõduka ja raske neerukahjustusega uuringus osalejatel oli AUC võrreldes tervete vabatahtlikega vastavalt 35% ja 60% suurem. Maksimaalne kontsentratsioon C_{max} suurenes mõõduka ja raske neerukahjustusega rühmas vastavalt 28% ja 34%. Kerge neerukahjustusega uuringus osalejatel bosutiniibi kontsentratsioon ei suurenenud. Bosutiniibi eritumise poolväärtusaeg oli neerukahjustusega uuringus osalejatel sarnane tervete vabatahtlikega.

Neerukahjustuse korral kohandati annuseid selle uuringu tulemuste põhjal ning lähtudes bosutiniibi teadaolevast lineaarsest farmakokineetikast annusevahemikus 200...600 mg.

Vanus, sugu ja rass

Ametlikke uuringuid demograafiliste tegurite hindamiseks ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid Ph+ leukeemia või pahaloomuliste soliidtuumoritega patsientidel viitavad sellele, et vanusel, sool, kehakaalul ja rassist puudub kliiniliselt oluline mõju.

Lapsed

Bosulifi ei ole veel uuritud alla 18-aastastel lastel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bosutiniibi on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja fototoksilisuse uuringutes.

Farmakoloogiline ohutus

Bosutiniibil puudus toime hingamisfunktsioonile. Kesknärvisüsteemi uuringus vähenes bosutiniibiga ravitud rottidel pupilli suurus ja esines kõnnaku häireid. Kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse tase (*no observed effect level*, NOEL) ei ole pupilli suuruse kohta kindlaks tehtud, kuid liikumishäirete korral ilmes NOEL vastavalt ravimi ligikaudu 11-kordse või 8-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil). Bosutiniibi aktiivsus *in vitro* hERG analüüsid näitas, et bosutiniib võib pikendada südame vatsakeste repolarisatsiooni (QTc). Suukaudselt manustatava bosutiniibi uuringus koertel ei põhjustanud bosutiniib vererõhu muutusi, kodade või vastakeste arütmiaid ega EKG-d PR-i, QRS-i või QTc pikendamist vastavalt ravimi 3-kordse või 2-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil). Tähtsamatuid südame löögisageduse suurenemise viivitust. Intravenoosse manustamise uuringus koertel tähtsamatuid südame löögisageduse mõõduvat suurenemist ja vererõhu langust ning minimaalset QTc pikendamist (< 10 ms) vastavalt ligikaudu 6...20-kordse või 4...15-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil). Seosed tähtsatud toimete ja medikamentoosse ravi vahel ei olnud veenvad.

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringud rottidel kuni kuue kuu jooksul ja koertel kuni 9 kuu jooksul näitasid, et bosutiniibi toksilisuse peamine sihtorgan on gastrointestinaalsüsteem. Toksilisuse nähtude hulka kuulusid fekaalide muutused; need olid seotud vähenenud toidutarbimise ja kehakaalu kaotusega, mis mõnikord viisid surmani või elektiivse eutanaasia kasutamiseni.

Histopatoloogiliselt tähtsamatuid täheldati valendiku dilateerumist, karikrakkude hüperplaasiat, verejooksu, erosioone ja sooletrakti turset ning mesenteriaalsetes lümfisõlmedes siinuste erütrotsütoosi ja verejooksu. Maks tuvastati sihtelundina ka rottidel. Toksilisust iseloomustas maksa kaalu suurenemine korrelatsioonis hepatotsellulaarse hüpertroofiaga, mis esines maksaensüümide aktiivsuse suurenemise või hepatotsellulaarse tsütotoksilisuse mikroskoopiliste nähtude puudumisel. Selle tähtsus inimesel ei ole teada. Plasmakontsentratsioonide võrdlused liikide vahel viitavad sellele, et kontsentratsioonid, mis ei põhjustanud kõrvaltoimeid 6- ja 9-kuulistest (vastavalt rottidel ja koertel) toksilisuse uuringutes,

olid sarnased inimestele mõeldud annustega (400 mg või 500 mg kliinilise annuse kasutamisel) (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel).

Genotoksilisus

Genotoksilisuse uuringud bakteriaalsetes *in vitro* süsteemides ning imetajate *in vitro* ja *in vivo* süsteemides koos metaboolse aktiveerimisega ja ilma ei näidanud mingeid tõendeid bosutiniibi mutageense potentsiaali kohta.

Reproduktsoonitoksilisus ja arengutoksilisus

Rottide viljakuse uuringus oli viljakus isasloomadel veidi vähenenud. Emasloomadel täheldati embrüote suurenenud resorptsiooni ning implantatsioonide ja eluvõimeliste embrüote arvu vähenemist. Annused, mille korral ei täheldatud reproduktiivseid kõrvaltoimeid isasloomadel (30 mg/kg ööpäevas) ega emasloomadel (3 mg/kg ööpäevas), andsid plasmakontsentratsioonid, mis võrdusid 0,6-kordse ja 0,3-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg annuse korral ning vastavalt 0,5-kordse ja 0,2-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 500 mg annuse korral (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel). Toimet meeste viljakusele ei saa välistada (vt lõik 4.6).

Tiinetele Sprague-Dawley rottidel läbi viidud platsenta läbimise uuringus näidati loote kokkupuudet bosutiniibist pärineva radioaktiivsusega tiinuse ajal. Eraldi uuringus manustati tiinetele rottidele organogeneesi perioodil suukaudselt bosutiniibi annustes 1, 3 ja 10 mg/kg ööpäevas. Uuringus tiinetele rottidele manustatud bosutiniibi annused ei olnud kõrvaltoimete täielikuks hindamiseks piisavad. Kүүлükute arengutoksilisuse uuringus emasloomadele toksiliste annuste juures täheldati loote anomaaliaid (rinnaku osade kokkukasvamine ja kahel lootel esinesid erinevad vistseraalsed kõrvalekalded) ja loote kehakaalu suurenemist. Kontsentratsioon suurima kүүлükutel testitud annuse korral (10 mg/kg), mis ei põhjustanud kõrvaltoimeid lootele, oli vastavalt 0,9-kordne ja 0,7-kordne inimestel esinev kontsentratsioon kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel).

Pärast [¹⁴C] radioaktiivselt märgistatud bosutiniibi suukaudset üksikannust (10 mg/kg) imetavatele Sprague-Dawley rottidele eritus radioaktiivsus rinnapiima juba 0,5 tundi pärast annustamist. Radioaktiivsuse kontsentratsioon piimas oli kuni 8 korda suurem kui plasmas. See põhjustas mõõdetavate radioaktiivsuse kontsentratsioonide esinemist plasmas emapiima saanud rotipoeagadel.

Kartsinogeensus

Bosutiniib ei olnud kartsinogeenne 2-aastases rottide kartsinogeensusu uuringus.

Fototoksilisus

Bosutiniib absorbeerib UV-B ja UV-A valgust ning see jaotub pigmenteerunud rottide nahka ja uveaaltrakti. Siiski ei näidanud bosutiniib naha või silmade fototoksilist toimet pigmenteerunud rottidel, kes puutusid kokku bosutiniibiga UV kiirguse juuresolekul bosutiniibi kontsentratsioonidel, mis ületasid vastavalt kuni 3- ja 2-kordselt 400 mg ja 500 mg kliinilise annusega saavutatava kontsentratsiooni inimesel (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Poloksameer 188

Povidoon (E1201)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk (E553b)

Lisaks Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tablettidel
Kollane raudoksiid (E172)

Lisaks Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tablettidel
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Lisaks Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tablettidel
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge läbipaistmatu kolmekihiline polüvinüülkloriid (PVC)/polüklorotrifluoroeteen/PVC blister, mis on kaetud läbisurutava fooliumkattega, sisaldades kas 14 või 15 tabletti.

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iga pakend sisaldab 28, 30 või 112 tabletti.

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iga pakend sisaldab 28 või 30 tabletti.

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iga pakend sisaldab 28 või 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. märts 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. veebruar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Läbi viia ühe rühmaga avatud mitmekeskuseline bosutiniibi efektiivsuse ja ohutuse uuring Philadelphia kromosoomiga kroonilise müeloidse leukeemiaga (Ph+ KML) patsientidel, keda varem raviti ühe või enama türosiini kinaasi inhibiitoriga ja kelle jaoks imatiniib, nilotiniib ning dasatiniib ei ole sobivad ravivalikud.	Lõplik kliinilise uuringu raport: 30. september 2018

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.
112 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/818/001 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/818/002 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/818/005 (112 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bosulif 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/818/006 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/818/007 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bosulif 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/818/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/818/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bosulif 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bosulif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist
3. Kuidas Bosulifi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bosulifi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bosulif ja milleks seda kasutatakse

Bosulif sisaldab toimeainena bosutiniibi. Seda kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud leukeemia tüüp, mida nimetatakse Philadelphia kromosoom-positiivseks (Ph-positiivseks) krooniliseks müeloidseks leukeemiaks (KML) või patsientidel, kellele varasemad KML-i ravimid ei ole toimunud või ei ole sobivad. Ph-positiivne KML on verevähk, mis paneb organismi tootma liiga palju teatud tüüpi valgeid vererakke, mida nimetatakse granulotsüütideks.

Kui teil on küsimusi, kuidas Bosulif toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist

Ärge võtke Bosulifi

- kui olete toimeaine (bosutiniibi) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie arst on teile öelnud, et teie maks on kahjustatud ega tööta normaalselt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bosulifi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- **kui teil on praegu või on varem esinenud maksaprobleeme.** Rääkige oma arstile, kui teil on varem esinenud maksaprobleeme, sealhulgas ükskõik millist hepatiiti (maksanakkus või - põletik) või on esinenud mis tahes järgnevatest maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest: sügelus, naha või silmade kollasus, tume uriin ning valu või ebamugavustunne paremal ülakõhus. Arst peab enne Bosulifiga ravi alustamist, esimese kolme kuu jooksul Bosulif-ravi ajal ja kliinilise näidustuse alusel tegema vereanalüüse teie maksafunktsiooni kontrollimiseks.

- **kui teil on kõhulahtisus ja oksendamine.** Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest: iste (roojamise) sageduse suurenemine päevas üle normaalse, oksendamisuhtude sagenemine, veri okses, roojas või uriinis, must (tõrvasarnane) väljaheide. Küsige oma arstilt, kas oksendamisvastane ravi võib põhjustada suuremat südame rütmihäirete riski. Te peate küsima eelkõige oma arstilt, kui te soovite kasutada iivelduse ja/või oksendamise raviks ravimit, mis sisaldab domperidooni. Iiveldus- või oksendamisvastaste ravimite kasutamine koos Bosulifiga võib suurendada ohtlike südame rütmihäirete riski.
- **kui teil on probleemid veritsemisega.** Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest või sümptomitest, nagu ebatavaline verejooks või verevalumite tekkimine ilma vigastuseta.
- **kui teil on infektsioon.** Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest, nagu palavik, urineerimisprobleemid nagu põletustunne urineerimisel, uus kõha või uus kurguvalu.
- **kui teil on vedelikupeetus.** Rääkige oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Bosulifiga mõni järgnevatest vedelikupeetuse nähtudest ja sümptomitest nagu pahklude, labajalgade või jalgade paistetus, hingamisraskused, valu rinnus või kõha (need võivad olla vedelikupeetuse nähuks kopsudes või rindkeres).
- **kui teil on südameprobleemid.** Rääkige oma arstile, kui teil esineb südamehäireid, nagu rütmihäired või normist kõrvalekalduv elektriline signaal, mida nimetatakse QT intervalli pikenedamiseks. See on alati oluline, kuid eriti siis, kui teil on tekkinud sage või pikaajaline kõhulahtisus nagu eespool kirjeldatud. Teatage kohe oma arstile, kui te minestate (kaotate teadvuse) või teil esineb ebaregulaarne südame töö Bosulifi võtmise ajal, sest see võib olla raske südamehaiguse tunnuseks.
- **kui teile on öeldud, et teil on probleeme neerudega.** Rääkige oma arstile, kui te urineerite sagedamini ja teil tekib suurem kogus heledat uriini või kui te urineerite harvemini ja teil tekib väiksem kogus tumedat värvi uriini. Rääkige samuti oma arstile, kui te kaotate kehakaalu või teil on esinenud labajalgade, hüppeliigeste, säärtede, käte või näo turseid.
- **kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon.** Bosulif võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- **kui teil on praegu või varem esinenud probleeme kõhunäärmega.** Rääkige oma arstile, kui teil tekib kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus.
- **kui teil esineb mõni järgnevatest sümptomitest: rasked nahareaktsioonid.** Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest: valulik punane või lillakaspunane lööve, mis levib ning muutub villiliseks ja/või limaskestal (nt suus ja huultel) ilmnevad muud kahjustused.
- **kui te märkate mõnda järgnevatest sümptomitest: küljepiirkonna valulikkus, veri uriinis või uriini koguse vähenemine.** Väga raske haigusseisundi korral ei suuda organism eritada kõiki jääkprodukte hävivatest vähirakkudest. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks ning see võib 48 tunni jooksul peale esimese Bosulifi annuse võtmist põhjustada neerupuudulikkust ja südameprobleeme. Teie arst on sellest teadlik ja püüab tagada, et oleksite piisavalt hüdreeritud, ning võib anda teile teisi ravimeid selle ärahoidmiseks.

Lapsed ja noorukid

Bosulifi ei soovitata alla 18-aastastele. Seda ravimit ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Muud ravimid ja Bosulif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed preparaadid. Mõned ravimid võivad mõjutada Bosulifi sisaldust teie organismis. Teavitage oma arsti, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad allpool nimetatud toimeaineid:

Bosulifi kõrvaltoimete riski võivad suurendada järgmised toimeained:

- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja flukonasool, mida kasutatakse seennakkuste raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin ja tsiprofloksatsiin, mida kasutatakse nakkuste raviks.
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks.
- mibefradiil, diltiaseem ja verapamiil, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks kõrge vererõhuga inimestel.
- ritonaviir, lopinaviir/ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, atasanaviir, amprenaviir, fosaprenaviir ja darunaviir, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV)/AIDS-i raviks.
- botsepreviir ja telapreviir, mida kasutatakse C-hepatiidi raviks.
- aprepitant, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ning kontrolli all hoidmiseks.
- imatiniib, mida kasutatakse teatud tüüpi leukeemia raviks.
- krisotiniib, mida kasutatakse mitte-väikerakuliseks kopsuvähiks nimetatud kopsuvähi vormi raviks.

Bosulifi tõhusust võivad vähendada järgmised toimeained:

- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks.
- fenütoiin ja karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia raviks.
- bosentaan, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks kopsudes (kopsuarteri hüpertensioon).
- naftsilliin, antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks.
- naistepuna (taimne vahend ilma retseptita), mida kasutatakse depressiooni raviks.
- efavirens ja etraviriin, mida kasutatakse HIV/AIDS-i raviks.
- modafiniil, mida kasutatakse teatud tüüpi unehäirete raviks.

Bosulifi ravi ajal tuleb neid ravimeid vältida. Kui te võtate mõnda neist, rääkige sellest oma arstile. Teie arst võib muuta nende ravimite või Bosulifi annust või määrata teile teise ravimi.

Järgmised toimeained võivad mõjutada südamerütmi:

- amiodaroon, disopüramiid, prokainamiid, kinidiin ja sotalool, mida kasutatakse südamehaiguste raviks.
- klorokviin, halofantriin, mida kasutatakse malaaria raviks.
- klaritromütsiin ja moksifloksatsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks.
- haloperidool, mida kasutatakse psühhootilise haiguse, nagu skisofreenia raviks.
- domperidoon, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks või rinnapiima tootmise stimuleerimiseks.
- metadoon, mida kasutatakse valu raviks.

Bosulifi ravi ajal tuleb neid ravimeid võtta ettevaatusega. Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda neist.

Ülal loetletud ravimid ei pruugi olla ainukesed, mis võivad põhjustada koostoimeid Bosulifiga.

Bosulif koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Bosulifi koos greipfruudi või greipfruudimahlagaga, sest see võib suurendada võimalike kõrvaltoimete tekkeriski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Pidage sobiva rasedumisvastase vahendi osas nõu oma arstiga, kui on olemas võimalus, et te võite jääda rasedaks. Oksendamine või kõhulahtisus võib vähendada suukaudsete rasedumisvastaste vahendite tõhusust.

Bosulif võib kahjustada sündimata last, seega ei tohi seda kasutada raseduse ajal, v.a juhul kui seda peetakse vajalikuks. Kui te olete rase või kavatsete raseduda pidage, enne Bosulifi kasutamist nõu oma arstiga.

On oht, et ravi Bosulifiga vähendab viljakust ning te võite enne ravi alustamist küsida nõu sperma säilitamise kohta.

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga. Ravi ajal Bosulifiga ei tohi te last rinnaga toita, sest see võib kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil esineb pearinglus, nägemise ähmastumine või tunnete end ebatavaliselt väsinuna, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kuni need kõrvaltoimed ei ole kadunud.

3. Kuidas Bosulifi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ainult arst, kellel on kogemusi kasvavavastase ravi kasutamises määrab teile Bosulifi.

Annustamine ja manustamisviis

Esmakordselt diagnoositud KML-iga patsientidele soovitatav annus on 400 mg üks kord ööpäevas. Patsientidele, kellel varem kasutatud KML-i ravimid ei toimunud või ei sobinud, on soovitatav annus 500 mg üks kord ööpäevas. Kui teil on mõõdukad või rasked neeruhäired, vähendab teie arst teie annust mõõdukate neeruhäirete korral 100 mg võrra (annus manustatakse üks kord ööpäevas) ja raskete neeruhäirete korral veel 100 mg võrra (annus manustatakse üks kord ööpäevas). Teie arst võib annust kohandada, kasutades 100 mg tablette sõltuvalt teie tervislikust seisundist, teie ravivastusest ja/või kõrvaltoimetest, mis teil võivad esineda. Võtke tablett (tabletid) hommikul koos toiduga. Neelake tablett (tabletid) alla tervelt koos veega.

Kui te võtate Bosulifi rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või suurema annuse kui vaja, võtke ühendust oma arstiga. Võimaluse korral näidake arstile pakendit või seda infolehte. Te võite vajada meditsiinilist jälgimist.

Kui te unustate Bosulifi võtta

Kui vahelejäänud annusest on möödunud vähem kui 12 tundi, võtke oma tavapärane soovitatav annus. Kui vahelejäänud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi, võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Bosulifi võtmise

Ärge lõpetage Bosulifi võtmist, kuni arst ei ole seda soovitanud. Kui te ei saa seda ravimit võtta, nagu arst teile määras, või kui te arvate, et te ei vaja seda enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni neist tõsistest kõrvaltoimetest (vt lisaks lõik 2 “Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”):

Verehäired. Rääkige kohe oma arstile, kui teil esineb mõni neist sümptomitest: verejooks, palavik või kerge verevalumite tekkimine (teil võib olla vere või lümfisüsteemi häire).

Maksahäired. Rääkige kohe oma arstile, kui teil esineb mõni neist sümptomitest: sügelus, naha või silmade kollasus, tume uriin ja valu või ebamugavustunne paremal ülakõhus või palavik.

Mao/soolestiku häired. Rääkige oma arstile, kui teil tekib kõhuvalu, kõrvetised, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine.

Südameprobleemid. Rääkige oma arstile, kui teil esineb südamehäire, nagu normist kõrvalekalduv elektriline signaal, mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks, või kui te minestate (kaotate teadvuse) või teil esineb Bosulifi võtmise ajal ebaregulaarset südametööd.

B-hepatiidi reaktiveerumine. B-hepatiidi infektsiooni taasteke (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Masked nahareaktsioonid. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest sümptomitest: valulik punane või lillakaspunane lööve, mis levib ning muutub villiliseks ja/või limaskestal (nt suus ja huultel) ilmnevad muud kahjustused.

Kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Bosulifiga:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- vereliistakute, punaste vereliblede ja/või neutrofiilide (teatud tüüpi valgete vereliblede) arvu vähenemine.
- kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus.
- palavik, käte, näo või jalgade turse, väsimus, nõrkus.
- hingamisteede nakkus.
- nina-neelupõletik.
- muutused veretestides, mis määravad, kas Bosulif mõjutab teie maksa ja/või kõhunääret.
- söögiisu vähenemine.
- liigesevalu, seljavalu.
- peavalu.
- nahalööve, mis võib olla sügelev ja/või ulatuslik.
- köha.
- õhupuudus.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vähe vere valgeliblesid (leukopeenia).
- maoärritus (gastriit), mao või soolte verejooks.
- valu rinnus, valu.
- maksa toksiline kahjustus, maksafunktsiooni kõrvalekalded, sealhulgas maksahäire.
- kopsupõletik (pneumoonia), gripp, bronhiit.
- südamerütmi defekt, mis soodustab minestuse, pearingluse ja südamepekslemise teket.
- vererõhu tõus.
- suur kaaliumisisaldus veres, väike fosforisisaldus veres, ulatuslik kehavedeliku kaotus (dehüdratsioon).
- lihasevalu.
- tasakaalukaotuse tunne (pearinglus), maitsemeele muutused (düsgeusia).
- äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukahjustus.

- vedelik kopsudes (pleuraefusioon).
- vedelik südame ümbruses (perikardi efusioon).
- helin kõrvades (tinnitus).
- sügelus, urtikaaria (nõgestõbi), akne.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- palavik, mis on seotud vere valgeliblede väikese arvuga (febriilne neutropeenia).
- äge kõhunäärme põletik (äge pankreatiit).
- maksakahjustus.
- eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk).
- ebataoline vedeliku kogunemine kopsudes (äge kopsuturse).
- hingamispuudulikkus.
- allergiline reaktsioon.
- ebataoliselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes (arteriaalne pulmonaalhüpertensioon).
- nahalööve.
- südame paunataolise ümbrise põletik (perikardiit).
- granuloosüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) arvu märkimisväärne vähenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- allergilisest reaktsioonist tingitud rasked nahakahjustused (mitmekujuline erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekroolüs), ekfoliativne (ketendav, kooruv) lööve.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bosulifi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bosulif sisaldab

- Toimeaine on bosutiniib. Bosulifi õhukese polümeerikattega tabletid on erinevate tugevustega. Bosulif 100 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina). Bosulif 400 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg bosutiniibi (monohüdraadina). Bosulif 500 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg bosutiniibi (monohüdraadina).
- Teised abiained on: mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), poloksameer 188, povidoon (E1201), magneesiumstearaat (E470B). Tableti kate sisaldab: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172, Bosulif 100 mg ja 400 mg) või punane raudoksiid (E172, Bosulif 400 mg ja 500 mg).

Kuidas Bosulif välja näeb ja pakendi sisu

Bosulif 100 mg on kollane, ovaalne, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "100".

Bosulif 100 mg on saadaval blistrina, mis sisaldab kas 14 või 15 õhukese polümeerikattega tabletti karbis, milles on 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Bosulif 400 mg on oranž, ovaalne, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "400".

Bosulif 400 mg on saadaval blistrina, mis sisaldab kas 14 või 15 õhukese polümeerikattega tabletti 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Bosulif 500 mg on punane, ovaalne, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "500".

Bosulif 500 mg on saadaval blistrina, mis sisaldab kas 14 või 15 õhukese polümeerikattega tabletti 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.