

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 100 mg filmtabletta
Bosulif 400 mg filmtabletta
Bosulif 500 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Bosulif 100 mg filmtabletta

100 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Bosulif 400 mg filmtabletta

400 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként

Bosulif 500 mg filmtabletta

500 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Bosulif 100 mg filmtabletta

Sárga színű, ovális (szélesség: 5,6 mm, hosszúság: 10,7 mm), mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „100” jelzéssel ellátva.

Bosulif 400 mg filmtabletta

Sárga színű, ovális (szélesség: 8,8 mm, hosszúság: 16,9 mm), mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „400” jelzéssel ellátva.

Bosulif 500 mg filmtabletta

Vörös színű, ovális (szélesség: 9,5 mm, hosszúság: 18,3 mm), mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „500” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bosulif felnőtt betegek kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú (CP), Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemiában (Ph+ CML).
- előzetesen egy vagy több tirozinkináz-gátlóval (TKI) kezelt CP, akcelerált fázisú (AP), illetve blasztos fázisú (BP), Ph+ CML-ben, amikor az imatinib, a nilotinib és a daszatinib nem tekinthető megfelelő terápiás lehetőségnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bosulif-terápiát a CML-es betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Újonnan diagnosztizált, CP Ph+ CML

Az ajánlott dózis naponta egyszer 400 mg bozutinib.

CP, AP vagy BP Ph+ CML a korábbi terápiával szembeni rezisztencia vagy intolerancia esetén

Az ajánlott dózis naponta egyszer 500 mg bozutinib.

Mindkét indikáció klinikai vizsgálataiban a bozutinib-kezelést a betegség progressziójáig, illetve a terápiával szembeni intolerancia kialakulásáig folytatták.

Dózismódosítások

A korábbi kezelésre rezisztens vagy azt nem toleráló CML-es betegekkel végzett I./II. fázisú klinikai vizsgálatban a dózis naponta egyszer 500 mg-ról 600 mg-ra való növelését engedélyezték étellel egyidejűleg bevéve olyan betegeknél, akiknél nem alakult ki teljes hematológiai válasz (complete haematologic response – CHR) a 8. hétig vagy teljes citogenetikai válasz (complete cytogenetic response – CCyR) a 12. hétig, valamint nem tapasztaltak potenciálisan a vizsgálati készítményhez kapcsolódó, 3. fokozatú vagy súlyosabb mellékhatásokat. Az újonnan diagnosztizált CP CML-ben szenvedő, 400 mg bozutinibbel kezelt betegek III. fázisú vizsgálatában lehetőség volt a dózis 100 mg-onként történő emelésére napi egyszeri, étellel egyidejűleg bevett 600 mg-os maximális adagig, ha a betegnél a 3. hónapban nem igazolták a töréspont klaszterrégió-Abelson (BCR-ABL) transzkriptumok $\leq 10\%$ -os arányát, a dóziseszkaláció idején nem jelentkezett nála 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás, valamint ha az összes 2. fokozatú nem hematológiai toxicitás legalább 1. fokozatúra enyhült.

A korábbi kezelésre rezisztens vagy azt nem toleráló, a kezelést ≤ 500 mg alkalmazásával kezdő CML-es betegek I./II. fázisú klinikai vizsgálatában 93 (93/558; 16,7%) betegnél emelték fel a dózist napi 600 mg-ra.

Az újonnan diagnosztizált CP CML-es, a bozutinib-kezelést 400 mg dózissal kezdő betegek III. fázisú vizsgálatában összesen 46 betegnél (17,2%) emelték fel a dózist 500 mg-ra. Továbbá a bozutinibet kapó kezelési csoportban a betegek 5,6%-ánál folytatták a dózis emelését 600 mg-ra.

A napi 600 mg-nál nagyobb dózisokat nem vizsgálták, így nem adhatók.

Dózismódosítások mellékhatások miatt

Nem haematológiai mellékhatások

Amennyiben klinikailag jelentős közepesen súlyos, illetve súlyos nem-haematológiai toxicitás alakul ki, a bozutinib alkalmazását meg kell szakítani, majd a toxicitás rendeződését követően a kezelés napi egyszeri, 100 mg-mal csökkentett dózissal tovább folytatható. Ha klinikailag megfelelő, mérlegelendő a dózis napi egyszeri, a dóziscsökkentés előtti adagra való újbóli emelése (lásd 4.4 pont). A betegeknél napi 300 mg alatti dózisokat is alkalmaztak, a hatásosságot azonban nem igazolták.

Emelkedett máj transzaminázszint: ha a máj transzaminázszint emelkedése több mint 5-szörösen meghaladja a helyi normálérték felső határát (ULN), a bozutinib-kezelést meg kell szakítani mindaddig, amíg az adott érték az ULN 2,5-szeresére vagy az alá nem csökken. Ezt követően a kezelés napi egyszeri 400 mg-mal folytatható. Ha az állapot rendeződése 4 hétnél tovább tart, mérlegelni kell a bozutinib alkalmazásának abbahagyását. Ha a transzaminázszint emelkedése az ULN 3-szorosa vagy annál nagyobb mértékű, a bilirubinszint az ULN kétszeresénél nagyobb, valamint az

alkalikus foszfatázszint az ULN 2-szeresénél kisebb egyidejű növekedésével, a bozutinib alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Hasmenés: NCI (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE) 3.-4. fokú hasmenés esetén a bozutinib alkalmazását fel kell függeszteni, majd a hasmenés \leq 1. fokúra történt javulása után a kezelés naponta egyszer 400 mg dózissal folytatható (lásd 4.4 pont).

Haematologiai mellékhatások

Súlyos, illetve tartósan fennálló neutropenia és thrombocytopenia esetén az 1. táblázatban megadott dóziscsökkentések ajánlottak:

1. táblázat: Dózismódosítások neutropenia és thrombocytopenia esetén

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy Vérlemezkeszám < 50 x 10 ⁹ /l	Ne alkalmazza a bozutinibet mindaddig, amíg az ANC értéke \geq 1,0 x 10 ⁹ /l és a vérlemezkeszám \geq 50 x 10 ⁹ /l nem lesz. Kezdje újra a bozutinib-kezelést ugyanazzal a dózissal, ha a beteg állapota 2 héten belül rendeződik. Ha a vérszámok több mint 2 héten át alacsonyak maradnak, ennek rendeződése után csökkentse 100 mg-mal a dózist, és folytassa a kezelést. Ha a cytopenia visszatér, akkor az állapot rendeződését követően csökkentse további 100 mg-mal a dózist, és folytassa a kezelést. A napi 300 mg-nál alacsonyabb dózisokat alkalmaztak, ugyanakkor hatásosságukat nem igazolták.
--	--

^aANC = abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count)

Speciális populációk

Időskorú betegek (\geq 65 éves)

Az időskorúaknál nincs szükség specifikus dózisajánlásra. Mivel korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az időskorúak esetében, ezeknél a betegeknél óvatosság szükséges.

Vesekárosodás

Az > 1,5 x ULN szérum kreatininszinttel rendelkező betegeket kizárták a CML-vizsgálatokból. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkkel végzett vizsgálatokban fokozódó expozíciót (görbe alatti terület [AUC]) figyeltek meg.

Újonnan diagnosztizált CP Ph+ CML

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a Cockcroft–Gault-képlet alapján becsült kreatinin-clearance [CL_{Cr}] 30-50 ml/perc) a bozutinib javasolt adagja napi 300 mg, -étellel egyidejűleg bevéve (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (Cockcroft–Gault-képlet alapján becsült kreatinin-clearance [CL_{Cr}] < 30 ml/perc) a bozutinib javasolt adagja napi 200 mg étellel egyidejűleg bevéve (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A dózis közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél napi egyszer 400 mg-ra, illetve a dózis súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél napi egyszer 300 mg-ra történő növelése

mérleghető azoknál a betegeknél, akik nem tapasztaltak súlyos vagy tartós, közepesen súlyos mellékhatásokat, és akiknél nem alakult ki megfelelő hematológiai, citogenetikai vagy molekuláris válasz.

CP, AP vagy BP Ph+ CML a korábbi terápiával szembeni rezisztencia vagy intolerancia esetén

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (a Cockcroft-Gault képlettel kiszámított CL_{Cr} 30–50 ml/min) esetében a bozutinib ajánlott napi adagja 400 mg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (a Cockcroft-Gault képlettel kiszámított CL_{Cr} < 30 ml/min) esetében a bozutinib ajánlott napi adagja 300 mg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A dózis közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél napi egyszer 500 mg-ra, illetve a dózis súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél napi egyszer 400 mg-ra történő növelése mérleghető azoknál a betegeknél, akik nem tapasztaltak súlyos, vagy tartós, közepesen súlyos mellékhatásokat, valamint akik nem értek el megfelelő hematológiai, citogenetikai vagy molekuláris választ.

Szívbetegségek

A klinikai vizsgálatokból kizárták a kezeletlen, illetve jelentős szívbetegségben (pl. közelmúltbeli szívinfarktus, pangásos szívelégtelenség, illetve instabil angina) szenvedő betegeket. Óvatosság ajánlott a releváns szívbetegségekben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Közelmúltbeli vagy jelenleg fennálló, klinikailag jelentős gastrointestinalis rendellenesség

A klinikai vizsgálatokból kizárták a közelmúltbeli vagy jelenleg fennálló, klinikailag jelentős gastrointestinalis rendellenességben (pl. erős hányás és/vagy hasmenés) szenvedő betegeket. Óvatosság ajánlott a közelmúltbeli vagy jelenleg fennálló, klinikailag jelentős gastrointestinalis rendellenességben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A bozutinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Bosulif-et *per os*, naponta egyszer, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). Ha egy adag bevétele legalább 12 órát késik, a betegnek nem szabad további adagot adni. A betegnek a szokásos, rendelt adagot kell bevenni a következő napon.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Májkárosodás (lásd 5.1 és 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májfunkció rendellenességek

A bozutinib-kezelés összefüggést mutat a szérum transzaminázszintek (alanin-aminotranszferáz [ALT], aszpartát-aminotranszferáz [AST]) emelkedésével.

A transzaminázszint-emelkedés általában a kezelés korai időszakában következik be (a bármely fokú transzaminázszint-emelkedést mutató betegek több, mint 80%-a esetében az első epizódra az első 3 hónapon belül került sor). A bozutinibet szedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően havonta kell májfunkciós vizsgálatokat végezni a kezelés első 3 hónapjában, valamint akkor, ha az klinikailag indokolt.

A transzaminázszint-emelkedést mutató betegeket a bozutinib-kezelés átmeneti felfüggesztésével (mérlegelve az 1. fokozatra vagy a kiindulási értékre történő javulást követő dóziscsökkentést) és/vagy a bozutinib-kezelés abbahagyásával kell kezelni. A transzaminázszintek növekedése, különösen a bilirubinszint egyidejű emelkedése esetén, korai indikátora lehet a gyógyszer által kiváltott májkárosodásnak, és ezeknek a betegeknél megfelelő kezelést kell biztosítani (lásd 4.2 és 4.8. pont).

Hasmenés és hányás

A bozutinib-kezelés hasmenéssel és a hányással jár, ezért a közelmúltban vagy aktuálisan klinikailag jelentős gastrointestinalis betegségben szenvedő betegek csak óvatosan, és az előny-kockázat arány gondos értékelését követően szedhetik ezt a gyógyszert, mivel az ilyen betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. Hasmenés és hányás esetén a betegeket a szokásos kezelésben kell részesíteni, beleértve a hasfogó és a hányáscsillapító gyógyszereket és/vagy a folyadékpótlást. Ezen felül a hasmenés és hányás a bozutinib-kezelés átmeneti felfüggesztésével, dóziscsökkentéssel és/vagy a bozutinib adásának abbahagyásával is kezelhetők (lásd 4.2 és 4.8. pont). A domperidon hányáscsillapító gyógyszer QT-intervallumot (QTc) megnyújtó és „torsade de pointes” arrhythmákat kiváltó potenciállal rendelkezik, ezért a domperidonnal való egyidejű alkalmazást kerülni kell. Csak akkor használható, ha egyéb gyógyszerek nem hatásosak. Ilyen helyzetekben kötelező az előny-kockázat arány egyénre szabott értékelése, és a betegeknél ellenőrizni kell a QTc-megnyúlás kialakulását.

Myelosuppressio

A bozutinib-kezelés összefüggést mutat a myelosuppressió-val, értve ez alatt az anaemiát, a neutropeniát és a thrombocytopeniát. A kezelés első hónapjában heti, ezt követően havi gyakorisággal vagy akkor, ha az klinikailag indokolt, teljes vérképvizsgálatokat kell végezni. A myelosuppressio a bozutinib-kezelés átmeneti felfüggesztésével, dóziscsökkentéssel és/vagy a bozutinib adásának abbahagyásával kezelendő/kezelhető (lásd 4.2 és 4.8. pont).

Folyadékretenció

A bozutinib-kezelés összefüggésben állhat a folyadékretenciával, beleértve a pericardialis folyadékgyülemet, a pleurális folyadékgyülemet, a tüdőoedemát és/vagy a perifériás oedemát. A betegeket rendszeres megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos kezelésben kell részesíteni. Ezen felül a folyadékretenció a bozutinib-kezelés átmeneti felfüggesztésével, dóziscsökkentéssel és/vagy a bozutinib adásának abbahagyásával kezelendő/kezelhető (lásd 4.2 és 4.8. pont).

Szérum lipázszint

Megfigyelték a szérum lipázszint emelkedését. Óvatosság ajánlott olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pancreatitis szerepel. Amennyiben a lipázszint-emelkedés hasi tünetekkel együtt jelentkezik, a bozutinib-kezelést meg kell szakítani, és megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat kell mérlegelni a pancreatitis kizárására (lásd 4.2. pont).

Fertőzések

A bozutinib hajlamosíthatja a betegeket a bakteriális, gombás, virális és protozoon fertőzésekre.

Arrhythmogen potenciál

Az EKG-n QTc-megnyúlást figyeltek meg egyidejűleg jelentkező arrhythmia nélkül. A bozutinibet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében QTc-megnyúlás szerepel, illetve akik kezeletlen vagy jelentős szívbetegségben szenvednek, beleértve a közelmúltban történt szívinfarktust, a pangásos szívelégtelenséget, az instabil anginát vagy a klinikailag jelentős bradycardiát, illetve azoknál, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén megnyújtják a

QTc-t (pl. antiarrhythmias gyógyszerek és egyéb hatóanyagok, amelyek QTc-megnyúlást okozhatnak [4.5 pont]). A hypokalaemia és a hypomagnesaemia fennállása tovább fokozhatja ezt a hatást.

Tanácsos a QTc-re gyakorolt hatás monitorozása, és javasolt egy kiindulási elektrokardiogramm (EKG) készítése a bozutinib-terápia megkezdése előtt, majd ahogy az klinikailag indokolt. A bozutinib szedésének megkezdése előtt rendezni kell a hypokalaemiát vagy a hypomagnesaemiát, amit a kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Vesekárosodás

A bozutinib-kezelés a vesefunkció klinikailag jelentős mértékű csökkenését okozhatja CML-ben szenvedő betegeknél. Klinikai vizsgálatokban bozutinibbel kezelt betegeknél idővel a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) csökkenését figyelték meg. A 400 mg-os dózissal kezelt, újonnan diagnosztizált CP CML-ben szenvedő betegeknél az eGFR értékének a kiinduláshoz képest bekövetkezett csökkenésének medián értéke 3 hónap után 4,9 ml/min/1,73 m², 6 hónap után 9,2 ml/min/1,73 m², 12 hónap után pedig 11,1 ml/min/1,73 m² volt. 500 mg dózissal-kezelt, korábbi kezelést nem kapott, CP CML-ben szenvedő betegeknél a kiinduláshoz képest bekövetkezett csökkenés medián értéke 3 hónap után 5,06 ml/min/1,73 m², 12 hónap után 9,18 ml/min/1,73 m², a kezelt betegek 5 éves minimális követése után pedig legfeljebb 12,38 ml/min/1,73 m² volt. Korábban már kezelt és előrehaladott stádiumú CML-es betegeknél 500 mg vizsgálata esetén a kiinduláshoz képest a csökkenés medián értéke 3 hónap után 5,29 ml/min/1,73 m², 12 hónap után 7,55 ml/min/1,73 m², legfeljebb 4 év után pedig 10,51 ml/min/1,73 m² volt. Fontos a vesefunkció meghatározása a kezelés megkezdése előtt, és rendszeres ellenőrzése a bozutinib-kezelés közben, különös tekintettel azokra a betegekre, akiknél már eleve beszűkült a veseműködés, vagy akiknél veseműködési zavarra hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, többek között az esetleg nephrotoxicitást kifejtő gyógyszerek, így a diuretikumok, az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-gátlók, az angiotenzin-receptor blokkolók és a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-szerek) egyidejű alkalmazása.

Egy, vesekárosodásban szenvedő betegeket tanulmányozó vizsgálatban megállapították, hogy a közepesen súlyos vagy súlyosan károsodott vesefunkciójú betegeknél fokozott a bozutinib-expozíció. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az ULN 1,5-szeresénél nagyobb szérumszintű betegeket kizárták a CML vizsgálatokból. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a kezelés kezdetekor közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél emelkedett az expozíció (AUC) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A CML-es, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a növelt dózisu, napi 600 mg bozutinibbel való kezelésről korlátozott mennyiségű klinikai adat (n = 3) áll rendelkezésre.

Súlyos bőrreakciók

A bozutinib súlyos bőrreakciókat, például Stevens–Johnson-szindrómát és toxicus epidermalis necrolyst okozhat. A bozutinib alkalmazását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél súlyos bőrreakciót tapasztalnak a kezelés alatt.

Tumor-lízis szindróma

A tumor-lízis szindróma (TLS) lehetséges előfordulása miatt a bozutinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős dehidratáltság megszüntetése, és a magas húgysavszint kezelése (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő a krónikus vírus hordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL TKI-t kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett.

A bozutinib-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a HBV-kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív HBV szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. A bozutinib-kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Citokróm P450 (CYP)3A-gátlók

Kerülni kell a bozutinib egyidejű alkalmazását erős, illetve közepesen erős CYP3A-gátlókkal, mert a bozutinib plazmakoncentrációjának emelkedése fog bekövetkezni (lásd 4.5 pont).

Ha lehetséges, ajánlott olyan egyidejűleg alkalmazott alternatív gyógyszer kiválasztása, amelynek nincs vagy csak minimális a CYP3A-gátló potenciálja.

Ha a bozutinib-kezelés során erős vagy közepesen erős CYP3A-gátló alkalmazása szükséges, mérlegelni kell a bozutinib -terápia megszakítását vagy a dózis csökkentését.

CYP3A-induktorok

Kerülni kell a bozutinib egyidejű alkalmazását erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal, mert a bozutinib plazmakoncentrációjának csökkenése fog bekövetkezni (lásd 4.5 pont).

Élelmiszerek hatása

Kerülni kell a grépfrútot tartalmazó termékeket, köztük a grépfrútlét és egyéb élelmiszereket, amelyek ismertén gátolják a CYP3A-t (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a bozutinibre

CYP3A-gátlók

Kerülni kell a bozutinib egyidejű alkalmazását erős CYP3A-gátlókkal (beleértve, de nem kizárólagosan a következőket: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, boceprevir, telaprevir, grépfrút-tartalmú termékek, beleértve a grépfrútlét is), vagy közepesen erős CYP3A-gátlókkal (beleértve, de nem kizárólagosan a következőket: flukonazol, ciprofloxacin, eritromicin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fozamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib), mert a bozutinib plazmakoncentrációjának emelkedése fog bekövetkezni.

A gyenge CYP3A-gátlók és a bozutinib egyidejű alkalmazása esetén óvatosság szükséges.

Ha lehetséges, akkor gyenge vagy CYP3A-gátló hatással nem rendelkező, egyidejűleg alkalmazott alternatív gyógyszer választása ajánlott.

Ha a bozutinib-kezelés során erős vagy közepesen erős CYP3A-gátló alkalmazása szükséges, mérlegelni kell a bozutinib-terápia megszakítását vagy a Bosulif dózisának csökkentését.

Egy, 24 egészséges alanyon végzett vizsgálatban, akiknek éhgyomorra naponta ötször 400 mg ketokonazol (erős CYP3A-gátló) dózist adtak egyidejűleg egyszeri 100 mg bozutinibbel, a ketokonazol az önmagában adott bozutinibhez képest a bozutinib C_{max} -értékét 5,2-szeresére, míg plazma AUC-értékét 8,6-szeresére növelte.

Egy, 20, egészséges vizsgálati alannal végzett vizsgálatban, akiknek étkezés után egyszeri 125 mg aprepitant (közepesen erős CYP3A-gátló) dózist adtak egyidejűleg egyszeri 500 mg bozutinibbel, az aprepitant az önmagában adott bozutinibhez képest a bozutinib C_{max} -értékét 1,5-szeresére, míg plazma AUC-értékét 2,0-szeresére növelte.

CYP3A-induktorok

Kerülni kell bozutinib egyidejű alkalmazását erős CYP3A-induktorokkal (beleértve, de nem kizárólagosan a következőket: karbamazepin, fenitoin, rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű) vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal (beleértve, de nem kizárólagosan a következőket: boszentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin), mert a bozutinib plazmakoncentrációjának csökkenése fog bekövetkezni.

Annak alapján, hogy a bozutinib expozíció nagymértékű csökkenése következett be a bozutinib és a rifampicin egyidejű alkalmazása esetén, a bozutinib dózisának emelése erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén nem valószínű, hogy megfelelő mértékben kompenzálná az expozíció csökkenését.

A gyenge CYP3A-induktorok és a bozutinib egyidejű alkalmazása esetén óvatosság szükséges.

A bozutinib egyszeri dózisának 600 mg rifampicin 6napi dózisával történt egyidejű alkalmazását követően 24 egészséges alanynál telt gyomorra, a bozutinib expozíció a C_{max} vonatkozásában 14%-kal, míg a plazma AUC vonatkozásában 6%-kal csökkent ahhoz képest, mint amikor 500 mg bozutinibet adtak önmagában.

Protonpumpagátlók (PPI-k)

A bozutinib és a protonpumpagátlók egyidejű alkalmazása esetén óvatosság szükséges. Rövid hatástartamú antacidok alkalmazását kell mérlegelni a PPI-k alternatívájaként, és, ha lehetséges, a bozutinib, valamint az antacidok bevitelének időpontjait szét kell választani egymástól (pl. a bozutinib bevitelére reggel, míg az antacidokéra este kerüljön sor). A bozutinib *in vitro* pH-függő kioldódást mutat. Amikor egy 24 egészséges alanyon éhgyomorra végzett vizsgálatban a bozutinib egyszeri *per os* dózisát (400 mg) adták egyidejűleg lanzoprazol többszöri *per os* (60 mg) dózisaival, a bozutinib C_{max} -értéke 54%-kal, míg AUC-értéke 74%-kal csökkent azokhoz az értékekhez képest, amiket a (400 mg) bozutinib önmagában történt alkalmazásakor észleltek.

A bozutinib hatása egyéb gyógyszerekre

Egy, 27, egészséges vizsgálati alannal végzett vizsgálatban, akiknek étkezés után egyszeri 500 mg bozutinib dózist adtak egyidejűleg egyszeri 150 mg dabigatrán-etexilát-meziláttal (ez egy P-glikoprotein [P-gp]szubsztrát), a bozutinib az önmagában adott dabigatrán-etexilát-meziláthoz képest nem növelte a dabigatránnak sem a C_{max} -értékét, sem a plazma AUC-értékét. A vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a bozutinib nem fejt ki klinikailag jelentős P-gp-gátló hatást.

Egy, *in vitro* vizsgálat azt mutatta, hogy terápiás dózisok alkalmazása esetén nem valószínű gyógyszerkölcsonhatások előfordulása a bozutinib olyan gyógyszerek metabolizmusára gyakorolt induktor hatása eredményeként, amelyek a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C9, a CYP2C19, illetve a CYP3A4 szubsztrátjai.

Egy, *in vitro* vizsgálat azt mutatta, hogy terápiás dózisok alkalmazása esetén nem valószínű gyógyszerkölcsonhatások előfordulása a bozutinib olyan gyógyszerek metabolizmusára gyakorolt gátló hatása eredményeként, amelyek a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, illetve a CYP3A4/5 szubsztrátjai.

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a bozutinibnek klinikailag releváns koncentrációkban alacsony az emlőrák-rezisztenciafehérje- (BRCP, szisztémásan), a szerves anionszállító polipeptid (OATP)1B1-, az OATP1B3-, a szerves anionszállító (OAT)1-, az OAT3-, a szerves kationszállító (OCT)2-gátló potenciálja, mindazonáltal gátolhatja a BRCP-t a gastrointestinalis traktusban, valamint az OCT1-et.

Antiarrhythmias gyógyszerek és egyéb, esetlegesen QT-megnyúlást okozó hatóanyagok

A bozutinib óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél QT-megnyúlás áll fenn vagy alakulhat ki, beleértve azokat, akik antiarrhythmias gyógyszereket (pl. amiodaront, dizopiramidot, prokainamidot, kinidint és szotalolt), illetve esetlegesen QT-megnyúlást okozó hatóanyagokat (pl.

klorokint, halofantrint, klaritromicint, domperidont, haloperidolt, metadont és moxifloxacint) szednek (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a bozutinib szedése alatt alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást, és kerüljék a teherbeesést. Ezen felül a betegeknek el kell magyarázni, hogy a hányás, illetve a hasmenés a teljes mértékű felszívódás megakadályozásával csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatásosságát.

Terhesség

A bozutinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A bozutinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ha a bozutinibet terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a kezelés alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzati károsodás veszélyéről.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bozutinib és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Egy vizsgálatban, amelyben [¹⁴C]-jelzett bozutinibet adtak patkányoknak, kimutatták a bozutinibből származó radioaktivitás tejbe történő kiválasztódását (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A bozutinib alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A nem klinikai eredmények alapján a bozutinib rendelkezik a humán reprodukív funkciót és termékenységet károsító potenciállal (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bozutinib nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban, ha a bozutinibet szedő betegek olyan szédülést, fáradtságot, látásromlást vagy egyéb olyan nemkívánatos hatásokat tapasztalnak, amelyek potenciálisan hatást gyakorolnak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre, tartózkodniuk kell ezektől a tevékenységektől mindaddig, amíg a nemkívánatos hatások fennállnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 1272 leukaemiás beteg kapott legalább 1 adag önmagában alkalmazott bozutinibet. A kezelés medián időtartama 13,8 hónap volt (tartomány: 0,03–123,3 hónap). Ezek a betegek vagy újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedtek, vagy olyan krónikus, akcelerált, illetve blasztos fázisú CML-es, vagy Ph + akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegek voltak, akik rezisztensek vagy intoleránsak voltak az előzetes kezelésekre. Ezek közül a betegek közül 268-an (400 mg kezdőadag) és 248-an (500 mg kezdőadag) az előzetesen nem kezelt CML-es betegekkel végzett két fázis 3 vizsgálatból, 570-en, illetve 63-an az előzetesen kezelt Ph + leukaemiás betegekkel végzett két fázis I./II. vizsgálatból kerültek ki, 123-an pedig a korábban kezelt CML fázis IV. vizsgálatában vettek részt. A kezelés időtartamának középpértéke 14,1 hónap (tartomány: 0,3–24,7 hónap), 61,6 hónap (0,03–99,6 hónap), 11,1 hónap (tartomány: 0,03–123,3 hónap), 30,2 hónap (tartomány: 0–85,6 hónap) és 5,7 hónap (tartomány: 0,07–17,8 hónap) volt. A biztonságossági elemzésekben egy folyamatban levő kiterjesztés vizsgálatból származó adatok is szerepeltek.

Legalább 1, bármely toxicitási fokozatú mellékhatást 1240 betegnél (97,5%) jelentettek. A leggyakrabban jelentett mellékhatások közé a betegek $\geq 20\%$ -ánál előforduló hasmenés (78,1%), hányinger (40,8%), thrombocytopenia (34,9%), hasi fájdalom (34,0%), hányás (33,0%), bőrkiütés (31,5%), anaemia (25,6%), láz (21,8%), fáradtság (21,4%) és emelkedett ALT (25,0%) tartozott.

Legalább egy 3. vagy 4. fokozatú mellékhatást 814 betegnél (63,9%) jelentettek. A betegek $\geq 5\%$ -ánál előforduló 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások közé a thrombocytopenia (20,3%), az anaemia (10,2%), a neutropenia (10,5%), az ALT (12,7%), a hasmenés (9,6%), a bőrkiütés (5,0%), az emelkedett lipázszint (8,2%) és az AST (5,8%) tartozott.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A bozutinibbel végzett klinikai vizsgálatokba bevont betegeknél az alábbi mellékhatásokat jelentették (2. táblázat). Ezek 1272, olyan beteg mellékhatás adatainak értékelését reprezentálják, vagy újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML vagy krónikus, akcelerált vagy blasztos fázisú CML kezelésére, és az előzetesen alkalmazott kezelésekre rezisztensek vagy intoleránsak voltak, vagy Ph+ ALL kezelésére legalább 1, önmagában alkalmazott bozutinib dózist kaptak. Ezek a mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek ismertetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A bozutinib mellékhatásai*

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	Légúti fertőzés (beleértve: alsó légúti fertőzés, légúti vírusfertőzés, felső légúti fertőzés, felső légúti vírusfertőzés), nasopharyngitis
Gyakori	Pneumonia (beleértve az atípusos pneumóniát is), influenza, bronchitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Nem gyakori	Tumorfelújulás-szindróma**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Thrombocytopenia (beleértve a csökkent vérlemezkeszámot is), neutropenia (beleértve a csökkent neutrofilszámot), anaemia (beleértve a csökkent hemoglobint)
Gyakori	Leukopenia (beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését)
Nem gyakori	Láz, neutropenia, granulocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Anafilaxiás shock, hypersensitivitas
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
Gyakori	Dehydratio, hyperkalaemia, hypophosphataemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés, dysgeusia
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Pericardialis folyadékgyülem, QT-megnyúlás az EKG-n (beleértve a hosszú QTc-szindrómát)
Nem gyakori	Pericarditis
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Hypertonia (beleértve az emelkedett vérnyomást, az emelkedett szisztolés vérnyomást, az essentialis hypertóniát, a hypertóniás krízist)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Dyspnoe, köhögés
Gyakori	Pleuralis folyadékgyülem
Nem gyakori	Pulmonalis hypertonia, légzési elégtelenség, akut tüdőoedema
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom (beleértve a hasi diszkomfortot,

	alhasi fájdalmat, felhasi fájdalmat, hasi érzékenységet, gastrointestinalis fájdalmat)
Gyakori	Gastritis, gastrointestinalis haemorrhagia (beleértve a végbélvérzést, a gyomorvérzést, intestinalis haemorrhagiát, a tápcsatorna alsó részéről eredő vérzést, rectalis haemorrhagiát)
Nem gyakori	Pancreatitis (beleértve az akut pancreatitist)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon gyakori	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát aminotranszferáz-szint
Gyakori	Hepatotoxicitás (beleértve a hepatitist, a toxikus hepatitist, a májbetegséget), kóros májfunkció (beleértve a kóros májfunkciós vizsgálatot, a májfunkciós vizsgálat eredményének emelkedését, a transzaminázszintek emelkedését), emelkedett bilirubinszint a vérben (beleértve a hyperbilirubinaemiát), emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint
Nem gyakori	Májkárosodás (beleértve a gyógyszer okozta májkárosodást is)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Kiütés (beleértve a generalizált kiütést, a maculosus kiütést, a maculopapulosus kiütést, a papulosus kiütést, a viszkető kiütést)
Gyakori	Urticaria, acne, pruritus
Nem gyakori	Exfoliatív bőrkiütés, gyógyszer okozta eruptio
Ritka	Erythema multiforme
Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ^{**} , toxicus epidermalis necrolysis ^{**}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Arthralgia, hátfájdalom
Gyakori	Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Akut vesekárosodás, veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz, asthenia, oedema (beleértve az arc-oedemát, a lokalizált oedemát, a peripheriás oedemát), fáradtság (beleértve a rossz közérzetet)
Gyakori	Mellkasi fájdalom (beleértve a mellkasi diszkomfortot), fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Emelkedett lipázsztint (beleértve a hyperlipasaemiát)
Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett amidázsztint, emelkedett kreatin-foszfokinázsztint a vérben

^{**} A forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatás.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi leírások egy, 1272 betegből álló gyógyszer-biztonságossági populáción alapulnak, akik legalább 1, önmagában alkalmazott bozutinib adagot kaptak újonnan diagnosztizált CP CML-kezelésre, vagy akiknél rezisztencia vagy intolerancia alakult ki a korábbi kezelésre CP, AP vagy BP CML, illetve Ph + ALL esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A 297 (23%) olyan betegből, akiknél anaemia mellékhatást jelentettek, 3 hagyta abba a bozutinib szedését anaemia miatt. Ezek közül a betegek közül 174-nél (58%) észleltek legfeljebb 1. vagy 2. fokozatú toxicitást, 96-nál (32%) 3. fokozatút, míg 27-nél (9%) 4. fokozatút. Ezeknél a betegeknél az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 28 nap (tartomány: 1–2633 nap), míg az epizódok hosszának középértéke 15 nap (tartomány: 1–1529 nap) volt.

Abból a 197 (15%) betegből, akiknél neutropenia mellékhatást jelentettek, 15 hagyta abba neutropenia miatt a bozutinib szedését. Legfeljebb 1. vagy 2. fokozatú epizódot 63 (32%) betegnél észleltek. Legfeljebb 3. fokozatú neutropenia toxicitást 90 (46%) betegnél, míg 4. fokozatút 44 (22%) betegnél észleltek. Az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 59 nap (tartomány: 27–505 nap), míg az epizódok hosszának középértéke 15 nap (tartomány: 1–913 nap) volt.

Abból a 445 (35%) betegből, akiknél thrombocytopenia mellékhatást jelentettek, 41 (9%) hagyta abba thrombocytopenia miatt a bozutinib-kezelést. Legfeljebb 1. vagy 2. fokozatú epizódot 186 (42%) betegnél észleltek. Legfeljebb 3. fokozatú thrombocytopenia toxicitást 161 (36%) betegnél, míg 4. fokozatú 98 (22%) betegnél észleltek. A thrombocytopenia reakciót mutató betegeknél az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 28 nap (tartomány: 1–1688 nap), míg az epizódok hosszának középértéke 15 nap (tartomány: 1–1762 nap) volt.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Azoknál a betegeknél, akiknél (összes fokozatú) ALT- vagy AST-szint emelkedés mellékhatást jelentettek, a mellékhatás kialakulásáig eltelt, megfigyelt időtartam középértéke 29 nap, a mellékhatás kialakulásáig eltelt időtartomány az ALT és az AST esetében 1–2465 nap volt. Az egyes események időtartamának középértéke az ALT esetében 18 nap (tartomány: 1–775 nap), míg az AST esetében 15 nap (tartomány: 1–803 nap) volt.

A teljes fejlesztési programban az $ULN \geq 3$ -szorosát kitevő transzaminázszint- és az $ULN > 2$ -szeresét kitevő bilirubinszint-emelkedés az $ULN < 2$ -szeresét kitevő alkalikus foszfatázszint egyidejű emelkedésével minden alternatív ok nélkül a bozutinibbel kezelt 1611 beteg közül 1-nél fordult elő ($< 0,1\%$). Ezt az eredményt egy bozutinibet letrozollal kombinálva alkalmazó vizsgálatban észlelték, egy metasztázisos emlőrákos betegnél.

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hasmenést tapasztaló 994 (78%) beteg közül 10 beteg hagyta abba a bozutinib szedését hasmenés miatt. A betegek közül 662 (66%) kapott egyidejű gyógyszeres kezelést a hasmenés ellen. A betegek 88%-ánál legfeljebb 1. vagy 2. toxicitási fokozatú hasmenés, 12%-uknál 3. fokozatú, míg 1 betegnél ($< 1\%$) 4. fokozatú hasmenést észleltek. A hasmenéses betegeknél az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 2 nap (tartomány: 1–2415 nap), míg a bármely fokozatú hasmenés időtartamának középértéke 2 nap (tartomány: 1–2511 nap) volt.

A 994 hasmenéses beteg közül 180-at (18%) kezeltek a terápia megszakításával, és közülük 170 (94%) esetében kezdték újra adni a bozutinibet. A kezelést újrakezdő betegek közül 167-nél (98%) nem fordult elő további epizód, illetve nem hagyta abba a bozutinib szedését további hasmenéses epizódok miatt.

Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek

Négy betegnél (0,3%) észlelték a QTcF-intervallum (500 ms-nél nagyobb) megnyúlását. Kilenc (0,8%) betegnél tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyított 60 ms-ot meghaladó QTcF-szakasz megnyúlást. A kezeletlen vagy jelentős cardiovascularis betegségben (beleértve a QTc kiindulási időpontban fennálló megnyúlását) szenvedők, nem kerültek bevonásra a klinikai vizsgálatokba (lásd 5.1 és 5.3 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A bozutinib túladagolásával kapcsolatos tapasztalat a klinikai vizsgálatokban elszigetelt esetekre korlátozódott. A bozutinibet túladagolva alkalmazó betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01XE14.

Hatásmechanizmus

A bozutinib a kinázgátlók néven ismert gyógyszer családba tartozik. A bozutinib gátolja a CML-ért felelős BCR-ABL kináz működését. Modellvizsgálatok azt jelzik, hogy a bozutinib a BCR-ABL kináz doménjéhez kötődik. A bozutinib az Src kinázcsalád, köztük az Src, a Lyn és a Hck inhibitora is. A bozutinib minimális mértékben gátolja a vérlemezke eredetű növekedési faktor- (PDGF-) receptort és a c-Kit-et.

In vitro vizsgálatokban a bozutinib gátolja a széles körben alkalmazott CML sejtvonalak, a Ph + ALL sejtvonalak és a betegekből származó primer, primitív CML sejtek osztódását és túlélését. A bozutinib a 18 murin myeloid sejtvonalakban expresszált imatinib-rezisztens BCR-ABL forma közül 16-ot gátolt. A bozutinib-kezelés csökkentette a kopasz egerekben növekvő CML-tumor méretét, és gátolta azoknak a murin myeloid tumoroknak a növekedését, amelyek imatinib-rezisztens BCR-ABL formákat expresszáltak. A bozutinib gátolja a c-Fms receptor tirozin-kinázokat, az EphA- és B-receptorokat, a Trk családba tartozó kinázokat, az A x 1 családba tartozó kinázokat, a Tec családba tartozó kinázokat, az ErbB család egyes tagjait, a nem-receptor tirozin-kináz Csk-t, az Ste 20 családba tartozó szerin/treonin-kinázokat és 2 kalmodulin-dependens protein-kinázt.

Farmakodinámiás hatások

Az 500 mg bozutinib alkalmazásának hatásait a korrigált QTc egy randomizált, egyszeri adagolású, (a bozutinib vonatkozásában) kettős-vak, keresztezett, placebo-kontrollos és nyílt elrendezésű, moxifloxacin-kontrollos vizsgálatban értékelték egészséges alanyoknál.

A vizsgálat adatai azt jelzik, hogy a bozutinib egészséges alanyoknál nem nyújtja meg a QTc-t napi 500 mg dózisonál, étellel egyidejűleg bevéve, és olyan körülmények mellett, amelyek szupraterápiás plazmakoncentrációkat eredményeznek. Egy, egyszeri per os 500 mg bozutinib dózis (terápiás dózis), és egy, 500 mg-os bozutinib dózis 400 mg ketokonazollal (a bozutinib szupraterápiás koncentrációinak elérése céljából) együtt történő bevétele után egészséges alanyoknál az egyoldalas 95%-os konfidencia intervallum (CI) felső korlátja a QTc-változás átlagértéke körül kevesebb, mint 10 ms volt minden adagolást követő időpontban, és nem figyeltek meg olyan mellékhatást, amely a QTc megnyúlására utalt volna.

Egy májkárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a májfunkció csökkenésének függvényében a 450 ms-nál nagyobb QTc-megnyúlás fokozódó gyakoriságát figyelték meg. A korábban kezelt Ph + leukaemiákban szenvedő betegekkkel végzett fázis I./II. klinikai vizsgálatban a kiindulási értékhez képest 60 ms-nál nagyobb QTcF-intervallum változásokat az 562 beteg közül 6 (1,1%) esetében figyeltek meg. A 400 mg bozutinibbel kezelt, CP CML-lel újonnan diagnosztizált betegek fázis III. klinikai vizsgálatában nem volt olyan beteg a bozutinib-kezelést kapó csoportban, akinél a Fridericia-képlet szerint korrigált QT-intervallum (QTcF) a kiindulási értékhez képest > 60 ms-mal emelkedett volna. Az 500 mg bozutinibbel kezelt, Ph + CP CML-lel újonnan diagnosztizált betegeknél a kiindulási értékhez képest 60 ms-nál nagyobb QTcF-intervallum változásokat a 248 bozutinibet kapó beteg közül 2-nél (0,8%) figyeltek meg. A bozutinib proarrhythmias potenciálja nem zárható ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Krónikus fázisú, korábban nem kezelt CML klinikai vizsgálata

A 400 mg bozutinib vizsgálata

2 karú, III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus superioritás vizsgálatot végeztek a naponta egyszer, önmagában alkalmazott 400 mg bozutinib biztonságosságának és hatásosságának értékelésére a naponta egyszer, önmagában alkalmazott 400 mg imatinibvel összehasonlítva újonnan diagnosztizált Ph+ CP CML-ben szenvedő felnőtt betegeknél. A vizsgálatba 536, Ph+ vagy Ph- újonnan diagnosztizált CP CML-es beteget (kezelési csoportonként 268 főt) randomizáltak (kezelési szándék szerinti [ITT] populáció), köztük 487, olyan Ph+ CML-es beteget, akik b2a2 és/vagy b3a2 transzkriptumokat hordoztak, és a kiindulási BCR-ABL kópiaszámuk > 0 volt (módosított kezelési szándék szerinti [mITT] populáció).

Az elsődleges hatásossági végpont azok aránya volt, akiknél major molekuláris választ (MMR) igazoltak 12 hónap (48 hét) elteltével a bozutinib kezelési csoportban az imatinib kezelési csoporttal összehasonlítva, az mITT populációban. A major molekuláris válasz meghatározása $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL arány nemzetközi skála szerint (ez ≥ 3 log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint legalább 3000 ABL-transzkriptummal. A másodlagos hatásossági végpontok a következők voltak: MMR 18 hónap után, az MMR időtartama, CCyR 12 hónap után, a CCyR időtartama, eseménymentes túlélés (EFS) és teljes túlélés (OS). A teljes citogenetikai válasz a 12. hónapban egy másodlagos végpont volt, meghatározása: a Ph + metafázisos hiánya ≥ 20 , csontvelő-aspirációval nyert metafázis kromoszóma-sávozásos elemzése során vagy, amennyiben nem állt rendelkezésre megfelelő citogenetikai értékelés, MMR. A 12 havi MMR és a 12. havi CCyR kivételével a végpontokhoz tartozó p-értékeket nem korrigálták a többszörös összehasonlításokra.

Az mITT populáció kiindulási jellemzői a 2 kezelési csoport között az életkor (a medián életkor a bozutinibcsoportban 52 év, az imatinibcsoportban 53 év volt, a 65 éves vagy idősebb betegek aránya 19,5% ill. 17,4% volt), a nem (a nők aránya 42,3% ill. 44,0%), valamint a rassz (fehér bőrűek aránya 77,6% ill. 77,2%, ázsiaiak aránya 12,2% ill. 12,4%, fekete bőrűek vagy afroamerikaiak aránya 4,1% ill. 4,1%, egyéb rasszok aránya 5,7% ill. 5,8%, mindkét csoportban 1-1 ismeretlennel) tekintetében jól kiegyensúlyozottak voltak. A kiindulási jellemzők hasonlóak voltak az ITT populációban.

Az mITT populációban legalább 12 havi követés után a bozutinibvel kezelt betegek 77,6%-a (N = 241) és az imatinibvel kezelt betegek 72,4%-a (N = 239) még mindig első vonalbeli kezelést kapott.

Az mITT populációban legalább 12 havi követés után a betegség AP- vagy BP CML-ig történő progressziója miatti abbahagyásának aránya a bozutinibvel kezelt betegeknél 0,4%-volt, míg az imatinibvel kezelt betegeknél 1,7%. Öt, bozutinibvel kezelt beteg és 7, imatinibvel kezelt beteg állapota alakult át AP CML-lé vagy BP CML-lé. A vizsgálóorvos megítélése szerinti szuboptimális válasz vagy a kezelés sikertelensége miatti abbahagyás a bozutinibvel kezelt csoport betegeinek 2,0%-ánál, míg az imatinibvel kezelt csoport 6,3%-ánál fordult elő. A vizsgálat során egy, bozutinibvel kezelt és 7, imatinibvel kezelt beteg halt meg.

A hatásossági eredményeket a 3. táblázat összesíti.

3. táblázat – A 12. és a 18. havi major molekuláris válasz (MMR), valamint a 12. havi teljes citogenetikai válasz (CCyR) összefoglalása kezelési csoportonként az mITT populációban

Válasz	Bozutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	1 oldalú p-érték
Major molekuláris válasz (n, %)			
MMR a 12. hónapban (95%-os CI)	116 (47,2) ^a (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	0,0100 ^a
MMR a 18. hónapban (95%-os CI)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	0,0208 ^b
Teljes citogenetikai válasz a 12. hónapra (n, %)			
CCyR (95%-os CI)	190 (77,2) ^a (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	0,0037 ^a

Megjegyzés: Az MMR meghatározása $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL arány nemzetközi skála szerint (ez ≥ 3 log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint legalább 3000 ABL-transzkriptummal. A teljes citogenetikai válasz meghatározása: a Ph + metafázisok hiánya ≥ 20 , csontvelő-aspirációval nyert metafázis kromoszóma-sávozásos elemzése során vagy, amennyiben nem állt rendelkezésre megfelelő citogenetikai értékelés, MMR.

Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidencia intervallum;

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CCyR = teljes citogenetikai válasz; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; MMR = major molekuláris válasz; N/ = betegszám; Ph+ = Philadelphia kromoszóma-pozitív.

^a Statisztikailag szignifikáns összehasonlítás az előre megadott szignifikanciaszinten; a randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint rétegezett CMH teszt alapján.

^b A randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint rétegezett CMH teszt alapján.

Az MMR aránya a 12. és a 18. hónapban minden randomizált résztvevőnél (ITT populáció) konzisztens volt az mITT populációval. A 12. hónapban az MMR aránya az ITT populációban 46,6% volt (95%-os CI: 40,7%, 52,6%) a bozutinib kezelési csoportban, az imatinib kezelési csoportban pedig 36,2% (95%-os CI: 30,4%, 41,9%), 1 oldalas p-érték = 0,0063. A 18. hónapban az MMR aránya az ITT populációban 56,7% volt (95%-os CI: 50,8%, 62,6%) a bozutinib kezelési csoportban, az imatinib kezelési csoportban pedig 46,6% (95%-os CI: 40,7%, 52,6%), 1 oldalas p-érték = 0,0099.

A 12. hónapban az MR⁴ aránya (meghatározása: $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [ez a standardizált kiindulási értékhez képest ≥ 4 log csökkenésnek felel meg]) legalább 9800 ABL transzkriptummal) magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban az mITT populációban (20,7% [95%-os CI: 15,7%, 25,8%], illetve 12,0% [95%-os CI: 7,9%, 16,1%], 1 oldalas p-érték = 0,0052).

A 3., 6. és 9. hónapban az MMR-rel rendelkező betegek aránya magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban (4. táblázat).

4. táblázat – A 3., 6. és 9. havi major molekuláris válasz (MMR) összehasonlítása kezelések szerint az mITT populációban

Idő	MMR-rel rendelkező résztvevők száma (%)		1 oldalas p-érték ^a
	Bozutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	
3. hónap (95%-os CI)	10 (4,1) (1,6, 6,5)	4 (1,7) (0,0, 3,3)	0,0578
6. hónap (95%-os CI)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	<0,0001
9. hónap (95%-os CI)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	0,0015

Megjegyzés: A százalékos arányok a betegek kezelési csoportonkénti számán alapulnak. Az MMR meghatározása $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL arány nemzetközi skála szerint (ez ≥ 3 log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint legalább 3000 ABL-transzkriptummal.

Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidencia intervallum;

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CML = krónikus myeloid leukémia; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; MMR = major molekuláris válasz; Ph+ = Philadelphia kromoszóma-pozitív.

^a A p-érték a randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint rétegzett CMH teszten alapul.

A kezelés MMR nélküli abbahagyásának versengő kockázatára korrigált MMR kumulatív előfordulási gyakorisága magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban az mITT populációban (45,1% [95%-os CI: 38,8%, 51,2%] illetve 33,7% [95%-os CI: 27,8%, 39,6%], a 48. héten; relatív hazard [HR] rétegzett arányos szubdisztribúciós hazardokat definiáló kockázatmodell alapján: 1,35 [95%-os CI: 1,07, 1,70], 1 oldalas p-érték = 0,0086). Az MMR-ig eltelt idő mediánja a válaszadóknál a bozutinib kezelési csoportban 24,7 hét, az imatinib kezelési csoportban 36,3 hét volt az mITT populációban.

A kezelés CCyR nélküli abbahagyásának versengő kockázata szerint módosított CCyR kumulatív előfordulási gyakorisága magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban az mITT populációban (79,1% [95%-os CI: 73,4%, 83,7%] illetve 67,3% [95%-os CI: 60,9%, 72,8%], a 48. héten; HR: 1,38 [95%-os CI: 1,13, 1,68], 1 oldalas p-érték = 0,0003). A CCyR-ig eltelt idő mediánja (csak válaszadók) a válaszadóknál a bozutinib kezelési csoportban 23,9 hét, az imatinib kezelési csoportban 24,3 hét volt.

A teljes túlélés Kaplan–Meier-becslése a 48. héten az mITT populációban bozutinibbel és imatinibbel kezelt betegeknél 99,6% (95%-os CI: 97,1%, 99,9%), illetve 97,9% (95%-os CI: 95,0%, 99,1%) volt.

Az ITT populációban nem következett be további halálozás vagy transzformáció.

Klinikai vizsgálat imatinib-rezisztens vagy intoleráns CML-ben CP, AP és BP során

Egy egykaros, fázis I/II., nyílt elrendezésű, multicentrumos vizsgálatot végeztek a napi egyszeri 500 mg bozutinib hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, CML-ben szenvedő betegek krónikus, akcelerált és blasztos fázisú betegségben szenvedők különálló kohorszában, akiket előzőleg egy tirozin-kináz gáttal (tyrosine kinase inhibitor – TKI) (imatinib) vagy egynél több TKI-vel (imatinib, utána dazatinib és/vagy nilotinib) kezelték.

Ebben a vizsgálatban 570, bozutinibbel kezelt beteg vett részt, beleértve az előzetesen csak egyetlen TKI-vel (imatinib) kezelt CP CML betegeket, az előzetesen imatinibbel és legalább 1 további TKI-vel (dazatinib és/vagy nilotinib) kezelt CP CML betegeket, az előzetesen legalább egy TKI-vel (imatinib) kezelt, akcelerált vagy blasztos fázisú CML betegeket és az előzetesen legalább egy TKI-vel (imatinib) kezelt betegeket, valamint az előzetesen legalább egy TKI-vel (imatinib) kezelt Ph + ALL betegeket.

A vizsgálat primer hatásossági végpontja a 24. héten megfigyelt major citogenetikai válaszarány (major cytogenetic response rate – MCyR-ráta) volt a korábban csak egy TKI-vel (imatinib) kezelt imatinib-rezisztens CP CML betegeknél. Az egyéb hatásossági végpontok magukban foglalják a kumulatív MCyR-rátát, az MCyR-hez szükséges időtartamot és az MCyR tartósságát, valamint a CHR-hez szükséges időtartamot és a CHR tartósságát. Az előzetesen legalább egy TKI-vel (imatinibbel) kezelt, AP-ben és BP CML-ben szenvedő betegek esetében a végpontok közé a kumulatív általános haematológiai válasz (OHR), valamint az OHR eléréséhez szükséges időtartam és az OHR tartóssága tartozik. Az egyéb hatásossági végpontok magukban foglalják az AP-be/BP-be való transzformációt, a progressziómentes túlélést és az OS-t az összes kohorszra.

CP

A korábban imatinibbel és legalább 1 további TKI-vel (legrövidebb követési időtartam 48 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 9 hónap és a 48. hónapban 24,4% még mindig kezelést kap) kezelt Ph + CP CML betegek hatásossági eredményeit és az előzetesen csak imatinibbel (legrövidebb követési időtartam 60 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 26 hónap és a 60. hónapban 40,5% még mindig kezelést kap) kezelt Ph + CP CML betegek eredményeit az 5. táblázat ismerteti.

AP és BP CML-es betegek

Az akcelerált (legrövidebb követési időszak 48 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 10 hónap és a 48. hónapban 17,7% még mindig kezelést kap) és a blasztos fázisú (legrövidebb követési időszak 48 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 2,8 hónap és a 48. hónapban 3,1% még mindig kezelést kap) Ph + CML betegek hatásossági eredményeit az 5. táblázat ismerteti.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a korábban kezelésben részesült krónikus és előrehaladott fázisú CML betegeknél*

	Ph + CP CML korábban csak imatinib kezeléssel	Ph + CP CML korábban imatinib és daszatinib vagy nilotinib kezeléssel	Akcelerált fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel	Blasztos fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel
Kumulatív citogenetikai válasz^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (95%-os 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%-os 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)
A McyR kialakulásáig eltelt időtartam csak a respondereknél^b, hét (95%-os 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)
A MCyR időtartama^b 1/2 éves K-M, % (95%-os CI)^c	N = 156 76,4 (68,5, 82,5)	N = 45 72,0 (55,1, 83,4)	N = 29 62,2 (41,1, 77,6)	N = 20 21,2 (5,2, 44,2)
4/5 éves K-M, % (95%-os CI)^c	71,1 (62,8, 78,0)	69,3 (52,3, 81,3)	46,7 (27,1, 64,1)	21,2 (5,2, 44,2)
Medián, hét (95%-os CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9, 38,3)

	Ph + CP CML korábban csak imatinib kezeléssel	Ph + CP CML korábban imatinib és dazatinib vagy nilotinib kezeléssel	Akcelerált fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel	Blasztos fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel
Kumulatív hematológiai válasz^d	N = 283	N = 117	N = 72	N = 60
Általános, % (95%-os CI)		N/A	56,9 (44,7, 68,6)	28,3 (17,5, 41,4)
Major, % (95%-os CI)	N/A	N/A	47,2 (35,3, 59,3)	18,3 (9,5, 30,4)
Teljes, % (95%-os CI)	N/A 86,6 (82,0, 90,3)	73,5 (64,5, 81,2)	33,3 (22,7, 45,4)	16,7 (8,3, 28,5)
Az OHR kialakulásáig eltelt időtartam csak a reszpondereknél, hét (95%-os CI)	N/A	N/A	12,0 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
A CHR/OHR időtartama^e	N = 245	N = 86	N = 41	N = 17
1/2 éves K-M % (95%-os 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)
4/5 éves K-M, % (95%-os CI)^c	66,0 (58,8, 72,3)	62,9 (50,1, 73,3)	52,0 (32,3, 68,5)	19,0 (3,3, 44,5)
Medián, hét (95%-os CI)	N/R	N/R	207,0 (63,1, N/E)	32,0 (29,0, 54,6)
Transzformáció AP-be/BP-be^f	N = 284	N = 119	N = 79	N/A
Kezelés közbeni transzformáció, n	15	5	3	
Progressziómentes túlélés^f	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
1/2 éves K-M, % (95%-os CI)^c	80,0 (73,9, 84,8)	75,1 (64,6, 82,9)	66,8 (53,4, 77,1)	16,1 (6,6, 29,3)
4/5 éves K-M, % (95%-os CI)^c	72,5 (65,6, 78,2)	65,1 (53,1, 74,8)	40,8 (26,6, 54,5)	8,0 (1,7, 21,2)
Medián, hónap (95%-os CI)	N/R	N/R	22,1 (14,6, N/E)	4,4 (3,2, 8,5)
Általános túlélés^f	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
1/2 éves K-M, % (95%-os CI)^c	91,2 (87,1, 94,0)	91,3 (84,5, 95,2)	78,1 (67,1, 85,8)	42,1 (29,7, 53,9)
4/5 éves K-M, % (95%-os CI)^c	83,1 (77,5, 87,4)	77,0 (66,9, 84,4)	58,4 (45,6, 69,1)	20,1 (6,2, 39,8)
Medián, hónap (95%-os CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7, 19,7)

* Az elfogadott indikációnak megfelelő betegek alcsoportjára vonatkozó hatásossági eredményeket lásd fentebb.

Az adatgyűjtés lezárásának időpontja: 2015. október 2.

Citogenetikai válaszkritériumok: major citogenetikai válasz, benne a teljes (0% Ph + metafázisok a csontvelőből vagy < 1% pozitív sejtek a fluoreszcens in situ hibridizációból [FISH]) vagy a részleges (1%-35%) citogenetikai válasszal. A citogenetikai válaszok a Ph + metafázisok százalékos arányán alapulnak a ≥ 20 metafázisos sejtek között, mindegyik csontvelőmintában. A FISH analízis (≥ 200 sejt) használható a kiindulási állapotot követő citogenetikai értékelésre, ha ≥ 20 metafázisos sejt nem érhető el.

Általános hematológiai válasz (OHR) = major haematológiai válasz (teljes hematológiai válasz + leukaemiára utaló bizonyítékok hiánya) vagy a krónikus fázishoz való visszatérés (RCP). Az összes válasz igazolásra került 4 hét után. Teljes hematológiai válasz (CHR) AP és BP CML esetén: a fehérvérsejtszám \leq helyi ULN, a vérlemezkeshszám nagyobb, mint vagy egyenlő $100\ 000/\text{mm}^3$ -rel és kevesebb, mint $450\ 000/\text{mm}^3$, az abszolút neutrofil granulocitaszám (ANC) nagyobb, mint vagy egyenlő $1,0 \times 10^9/\text{l}$ -rel, nincsenek blasztok, illetve promyelocyták a perifériás vérben, kevesebb, mint 5% myelocyta + metamyelocyta a csontvelőben, kevesebb, mint 20% bazofil a perifériás vérben és az extramedullaris érintettség hiánya. Leukaemiára utaló bizonyítékok hiánya (NEL): teljesül a CHR összes kritériuma, kivéve azt, hogy thrombocytopenia (vérlemezkeshszám nagyobb, mint vagy egyenlő $20\ 000/\text{mm}^3$ -rel és kevesebb, mint $100\ 000/\text{mm}^3$) és/vagy neutropenia (ANC nagyobb, mint vagy egyenlő $0,5 \times 10^9/\text{l}$ -rel és kevesebb, mint $1,0 \times 10^9/\text{l}$) lehetséges. A krónikus fázishoz való visszatérés (RCP)=az akcelerált, illetve a blasztos fázis jellegzetességeinek eltűnése, de a krónikus fázis fennmaradása.

Rövidítések: AP = akcelerált fázis; BP = blasztos fázis; Ph+ = Philadelphia kromoszóma-pozitív; CP = krónikus fázis; CML = krónikus myeloid leukaemia; K-M = Kaplan–Meier; N/n = betegszám; N/A = nem alkalmazható; N/R = nem került elérésre a minimális követésig; N/E = nem becsülhető meg; CI = konfidencia intervallum; MCyR = major citogenetikai válasz; CCyR = teljes citogenetikai válasz; OHR = általános hematológiai válasz; CHR = teljes hematológiai válasz.

- Érvényes kiindulási értékeléssel rendelkező betegeket (N) foglal magában. Az analízis lehetővé teszi a reszponderként való részvételt azon kiindulási reszponderek számára, akiknél a terápiás válasz fennmaradt a kiindulási időpontot követően. A legrövidebb követési időtartam (az utolsó betegnek adott első dózistól az adatok lezárásáig terjedő időtartam) a csak imatinibbel kezelt CP betegeknél 60 hónap, az imatinibbel és legalább 1 egyéb TKI-vel kezelt CP, AP és BP betegeknél 48 hónap.
- Köztük MCyR-t elérő, illetve fenntartó betegekkel (N).
2. év (24. hónap) és 5. év (60. hónap) csak imatinibbel kezelt CP esetén, illetve 1. év (12. hónap) és 4. év (48. hónap) imatinibbel és legalább 1 másik TKI-vel kezelt CP esetén, AP és BP.
- A mintaméret (N) magában foglalja az érvényes haematológiai értékeléssel rendelkező betegeket. Ezek az analízisek lehetővé teszi a reszponderként való részvételt azon kiindulási reszponderek számára, akiknél a terápiás válasz fennmaradt a kiindulási időpontot követően.
- Olyan betegeket (N) foglal magában, akiknél CP esetén kialakult, illetve fennmaradt a CHR, továbbá AP és BP esetén kialakult, illetve fennmaradt az OHR.
- Olyan betegeket (N) foglal magában, akik legalább 1 dózis bozutinibet kaptak.

A fázis I./II. vizsgálatokból származó korlátozott klinikai információk alapján BCR-ABL mutációkkal rendelkező betegeknél a klinikai aktivitás néhány bizonyítékát megfigyelték (lásd 6. táblázat).

6. táblázat - Válasz a kiindulási BCR-ABL mutáció státusz alapján CP CML-es értékelhető populációban: imatinib és dasatinib és/vagy nilotinib (harmadik vonalbeli) előtt

Kiindulási BCR-ABL mutáció státusz	Kiindulási incidencián (%) ^a	Elért vagy fenntartott MCyR Resp/Eval ^b (%) n=110
Értékelt mutáció	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Nincs mutáció	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Legalább egy mutáció	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dazatinib rezisztens mutációk	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinib rezisztens mutációk ^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)

Az adatgyűjtés lezárásának időpontja: 2015. október 2.

Megjegyzés: A kiindulási mutációkat az előtt azonosították, mielőtt a beteg az első adag vizsgálati készítményt megkapta.

Rövidítések: BCR ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CP = krónikus fázis; CML = krónikus myeloid leukaemia; MCyR = major citogenetikai válasz; N/n = betegszám; Resp = reszponderek; Eval = értékelhetők (evaluable).

- a A százalékos arány a kiindulási mutációértékeléssel rendelkező betegek számán alapul.
- b Az értékelhető populációba beletartoznak azok a betegek, akik érvényes kiindulási betegségértékeléssel rendelkeztek.
- c Ebben a kategóriában 2 résztvevőnek egynél több mutációja volt.

Egy, E255V mutációval rendelkező beteg, akit korábban nilotinibbel kezeltek, legjobb válaszként elérte a CHR-t.

Az *in vitro* vizsgálatok azt jelezték, hogy a bozutinib korlátozott aktivitással rendelkezik a T315I, illetve a V299L mutációval szemben. Ezért klinikai aktivitás ilyen mutációval rendelkező betegeknél nem várható.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Bosulif vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a CML kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri bozutinib (500 mg) dózis étellel történő bevitelét követően egészséges személyeknél az abszolút biohasznosulás 34% volt. A felszívódás viszonylag lassú volt. A csúskoncentráció kialakulásához szükséges időtartam (t_{max}) középértéke 6 óra múlva alakult ki. A bozutinib AUC- és C_{max} -értéke a 200 – 600 mg dózistartományban dózisarányos emelkedést mutat. Az étel az éhomi értékekhez képest 1,8-szeresére növeli a C_{max} -t, és 1,7-szeresére növeli az AUC-értéket. Dinamikus egyensúlyi állapotú CML-es betegeknek a C_{max} (mérési átlag, a variációs koefficiens [CV])% 145 (14) ng/ml, az AUC_{ss} (mérési átlag, CV%) 2700 (16) ng•h/ml volt 400 mg bozutinib étellel történő mindennapi alkalmazását követően. Napi 500 mg bozutinib étellel történő alkalmazása után a C_{max} értéke 200 (6) ng/ml, míg az AUC_{ss} értéke 3640 (12) ng•h/ml volt. A bozutinib oldhatósága pH-függő, és felszívódása a gyomor pH-értékének emelkedésével csökken (lásd 4.5 pont).

Eloszlás

Egyszeri intravénás 120 mg bozutinib dózis beadását követően egészséges személyeknél a bozutinib eloszlási térfogatának átlagértéke (variációs koefficiens % [CV]) 2,331 (32) l volt, amely arra utal, hogy a bozutinib kiterjedten oszlik el az extravasculáris térben.

A bozutinib nagymértékű plazmafehérje-kötődést mutatott *in vitro* (94%) és egészséges személyeknél *ex vivo* (96%), és a kötődés mértéke nem volt koncentrációfüggő.

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok jelzik, hogy a bozutinib (intakt hatóanyag) emberben legfőképpen a májban metabolizálódik. A bozutinib egyszeri és ismételt dózsainak (400 – 500 mg) humán adagolását követően a fő keringő metabolitok közé tartozott az oxideklorinált (M2) és az *N*-dezmetilált (M5)

bozutinib a bozutinib *N*-oxiddal (M6), mint minor keringő metabolittal. Az *N*-demetilált metabolit szisztémás expozíciója 25%-a, míg az oxideklorinált metabolité 19%-a volt az anyavegyületének. Mind a 3 metabolit a bozutinib aktivitásának $\leq 5\%$ -ával rendelkezett az Src-transzformált fibroblaszt, felületi tapadást nem mutató (anchorage independent) proliferációs vizsgálatban. A székletben a bozutinib és az *N*-dezmethyl-bozutinib volt a fő gyógyszereredetű komponens. Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok azt jelezték, hogy a bozutinib metabolizmusában szerepet játszó fő citokrom P450 izoenzim a CYP3A4, és gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatok kimutatták, hogy a ketokonazol és a riampicin jelentős hatással van a bozutinib farmakokinetikájára (lásd 4.5 pont). A bozutinib metabolizmusát nem figyelték meg 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, illetve 3A5 CYP izoenzimek esetében.

Elimináció

Egészséges egyéneknek egyszeri intravénás 120 mg bozutinib dózis az átlagos (%CV) eliminációs felezési idő 35,5 (24) óra, az átlagos (%CV) clearance érték (61,9 (26) l/h volt. Egy *per os* bozutinibbel végzett tömeg-egyensúly vizsgálatban a teljes dózis 94,6%-át 9 nap alatt nyerték vissza. A fő kiürülési út a széklet volt (a dózis 91,3%-a), míg a vizelettel a dózis 3,29%-a ürült ki. A dózis 75%-át 96 órán belül nyerték vissza. Az intakt bozutinib vizelettel történő kiürülése alacsony mértékű volt, a dózis kb. 1%-át tette ki mind egészséges alanyokban, mind előrehaladott malignus szolid tumoros betegségben szenvedőknél.

Speciális populációk

Májkárosodás

Egy étellel együtt adott 200 mg-os bozutinib dózist értékelték 18, májkárosodott betegből (Child-Pugh A, B és C stádium) álló kohorszban, valamint 9, illesztett paraméterekkel rendelkező egészséges alanyból. A bozutinib plazma C_{max} -értéke a Child-Pugh A stádiumú betegeknél 2,4-szeresére, a Child-Pugh B stádiumú betegeknél 2-szeresére, míg a Child-Pugh C stádiumú betegeknél 1,5-szeresére emelkedett. A bozutinib plazma AUC-értéke az előző sorrendben 2,3-szeres, 2-szeres és 1,9-szeres mértékben emelkedett. A bozutinib $t_{1/2}$ értéke májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges alanyokéhoz képest emelkedést mutatott.

Vesekárosodás

Egy vesekárosodásban szenvedő betegeket tanulmányozó vizsgálatban egyszeri 200 mg bozutinibet adtak étkezés közben 26, enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok, és 8, egyéb paraméterekben hozzájuk hasonló, egészséges önkéntesnek. A vesekárosodást a (Cockroft-Gault képlettel kiszámított) CL_{Cr} alapján határozták meg: <30 ml/min esetén súlyos vesekárosodás, 30-50 ml/min esetén közepesen súlyos vesekárosodás, 50-80 ml/min esetén pedig enyhe vesekárosodás. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál az AUC 35%-kal, illetve a súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál az AUC 60%-kal magasabb volt, mint az egészséges önkéntesek esetében. A maximális expozíció, a C_{max} 28%-kal volt magasabb a közepesen súlyos, és 34%-kal volt magasabb a súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportokban. Az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem növekedett a bozutinib-expozíció. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél a bozutinib eliminációs felezési ideje hasonló volt, mint az egészséges alanyoknál.

A vesekárosodás miatti dózismódosítások e vizsgálat eredményein, valamint a bozutinib 200–600 mg közti dózistartományában ismert lineáris farmakokinetikáján alapultak.

Életkor, nem, rassz

Ezen demográfiai tényezők hatásainak értékelésére nem végeztek formális vizsgálatokat. A Ph + leukaemiás, illetve malignus szolid tumoros betegek populációs farmakokinetikai analízisei azt mutatják, hogy az életkornak, a nemnek, a testtömegnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása.

Gyermekek és serdülők

A Bosulif-et 18 évesnél, fiatalabb gyermekeknél még nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bozutinibet biztonságossági farmakológiai, ismételt dózisú toxicitási, genotoxicitási, reprodukció toxicitási és fototoxicitási vizsgálatokban értékelték.

Biztonságossági farmakológia

A bozutinibnek nem volt hatása a légzésfunkciókra. Egy központi idegrendszeri vizsgálatban a bozutinibbel kezelt patkányoknál pupillaszűkületet és a járóképesség károsodását észleltek. A pupillaméret esetében a nem észlelhető hatásszintet (NOEL) nem állapították meg, de a járóképesség károsodása esetében a NOEL a 400 mg klinikai dózisonak megfelelő humán expozíció hozzávetőlegesen 11-szeresénél és az 500 mg klinikai dózisonak megfelelő humán expozíció 8-szorosánál jelentkezett (az adott fajoknál mért, nem kötött C_{max} alapján). A bozutinib *in vitro* aktivitása a hERG vizsgálatban a kamrai repolarizáció (QTc) megnyúlásának lehetőségére utalt. Egy kutyákon végzett per os bozutinib vizsgálatban a bozutinib nem idézett elő változásokat a vérnyomásban, nem okozott kóros pitvari és kamrai arrythmiákat, illetve nem nyújtotta meg az EKG-ban a PR-t, a QRS-t vagy a QTc-t a 400 mg klinikai dózisonak megfelelő humán expozíció hozzávetőlegesen 3-szorosáig és az 500 mg-os klinikai dózisonak megfelelő humán megfigyelt expozíció 2-szereséig terjedő expozícióknál (az adott fajoknál mért, nem kötött C_{max} alapján). A szívfrekvencia késleltetett emelkedését figyelték meg. Egy kutyákkal végzett intravénás vizsgálatban a szívfrekvencia átmeneti emelkedését és a vérnyomás csökkenését, valamint a QTc minimális megnyúlását (< 10 msec) észlelték a 400 mg klinikai dózisonak megfelelő humán expozíció hozzávetőlegesen 6–20-szorosánál és az 500 mg-os klinikai dózisonak megfelelő humán expozíció 4-15-szöröséig terjedő expozícióknál (az adott fajoknál mért, nem kötött C_{max} alapján). A megfigyelt hatások és a gyógyszeres kezelés közötti kapcsolat nem egyértelmű.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Patkányokkal végzett, legfeljebb 6 hónapos, és kutyákkal végzett legfeljebb 9 hónapos időtartamú ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban kimutatták, hogy a bozutinib toxicitásának elsődleges célszerve az emésztőrendszer. A toxicitás klinikai jelei közé tartoztak az ürülék változásai, és összefüggésben álltak a táplálékfogyasztás és a testtömeg csökkenésével, amely esetenként halálozáshoz vagy elektív euthanasiához vezetett.

Hisztopatológiailag a tápcsatornában lumen dilatációt, kehelysejt-hyperplasiát, haemorrhagiát, erosiót és oedemát, továbbá a mesenterialis nyirokcsomókban sinus erythrocytosis és haemorrhagiát észleltek. Patkányban a májat is célszervként azonosították. A toxicitást a máj tömegének növekedése jellemezte hepatocellularis hypertrophiával együtt, amely májenzimszint-emelkedések vagy a hepatocellularis citotoxicitás mikroszkópos jelei nélkül fordult elő, és humán vonatkozásban jelentősége ismeretlen. A fajok közötti expozíció összehasonlítás azt jelzi, hogy a patkányokban a 6 hónapos és kutyákban 9 hónapos toxicitási vizsgálatokban mellékhatást nem okozó expozíciók hasonlóak voltak a 400 mg vagy 500 mg klinikai dózisonak megfelelő humán expozícióhoz (a plazmafehérjéhez nem kötődő hatóanyag AUC-érték alapján az adott fajoknál).

Genotoxicitás

A bakteriális *in vitro* rendszerekben, valamint az emlős *in vitro* és *in vivo* rendszerekben metabolikus aktivációval és a nélkül végzett genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen bizonyítékot a bozutinib mutagén potenciáljára.

Reproducióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

Egy patkány termékenységi vizsgálatban a hímek termékenysége enyhén csökkent. A nőstényeknél fokozott magzat-resorptiót, valamint az implantáció és az életképes embriók számának csökkenését figyelték meg. A reprodukció mellékhatásokat nem okozó dózisszint hímeknél (30 mg/kg/nap) és nőstényeknél (3 mg/kg/nap) olyan expozíciót eredményezett, amely a 400 mg klinikai dózisonak

megfelelő humán expozíció 0,6-szerese, illetve 0,3-szerese, valamint az 500 mg-os humán klinikai dózisnak megfelelő expozíció 0,5-szerese, illetve 0,2-szerese a megadott sorrendben (a plazmafehérjéhez nem kötődő hatóanyag AUC alapján az adott fajokban).

Vemhes Sprague-Dawley patkányokon végzett placentáris transzfer vizsgálatokban a bozutinibből származó radioaktivitás magzati expozícióját igazolták a vemhesség alatt. Egy külön vizsgálatban *per os* adtak bozutinibet vemhes patkányoknak az organogenesis időszakában 1, 3 és 10 mg/kg/nap dózisban. Ebben a vizsgálatban nem exponálták elegendő bozutinibnek a vemhes patkányokat ahhoz, hogy teljes körűen értékelni lehessen a nemkívánatos kimeneteleket. Egy nyulakon végzett fejlődési toxicitási vizsgálatban az anyai toxicitást okozó dózisonál magzati rendellenességeket (sternalis lécek összenövése, valamint 2 magzatonál különféle visceralis leletek), és a magzati testtömeg enyhe csökkenését figyelték meg. A nyulaknál vizsgált legnagyobb dózis (10 mg/kg) mellett kialakuló expozíció, amely nem okozott káros magzati hatásokat, 0,9-szerese és 0,7-szerese volt az emberben 400 mg vagy 500 mg klinikai dózisonál fennálló expozíciónak (a plazmafehérjéhez nem kötődő hatóanyag AUC-érték alapján az adott fajokban).

A [¹⁴C]-jelzett radioaktív bozutinib egyszeri *per os* (10 mg/kg) dózisának szoptató Sprague-Dawley patkányoknak történt beadását követően a radioaktivitás gyorsan, már 0,5 órával a beadást követően kiválasztódott a tejbe. A radioaktivitás koncentrációja a tejben akár 8-szorosan is meghaladta a plazmakoncentrációt. Ez lehetővé tette azt, hogy a szoptatott utódállatoknál a plazmában mérhető koncentrációkban jelenjen meg a radioaktivitás.

Karcinogenitás

A bozutinib a 2 éves patkány karcinogenitási vizsgálatban nem volt karcinogén.

Fototoxicitás

A bozutinibról igazolták a fényelnyelő képességet az UV-B és az UV-A tartományban, továbbá pigmentált patkányoknál azt, hogy bejut a bőrbe és a szembe. Azonban pigmentált patkányokban a bozutinib a bőrben és a szemben UV-sugárzás mellett nem mutatott fototoxicitási potenciált olyan expozíciók mellett, amelyek legfeljebb 3-szorosan és 2-szeresen haladták meg a 400 mg vagy 500 mg klinikai dózisnak megfelelő humán expozíciót (az adott fajoknál mért, nem kötött C_{max} alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

Poloxamer 188

Povidon (E1201)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

További segédanyag a Bosulif 100 mg filmtabletta esetén

Sárga vas-oxid (E172)

További segédanyag a Bosulif 400 mg filmtabletta esetén

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

További segédanyag a Bosulif 500 mg filmtabletta esetén

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, nem átlátszó, 3 rétegű PVC/ACLAR/PVC buboréksomagolás átszakítható réteggel lezárt hátoldallal, amely 14 db vagy 15 db tablettát tartalmaz.

Bosulif 100 mg filmtabletta

Mindegyik dobozban 28 db, 30 db vagy 112 db tabletta található.

Bosulif 400 mg filmtabletta

Mindegyik dobozban 28 db vagy 30 db tabletta található.

Bosulif 500 mg filmtabletta

Mindegyik dobozban 28 db vagy 30 db tabletta található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Bosulif 100 mg filmtabletta
EU/1/13/818/001
EU/1/13/818/002
EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmtabletta

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmtabletta

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. február 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS
KÖTELEZETTSÉG**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az , időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
El kell végezni a bozutinibbel egy egykaros, nyitott elrendezésű, multicentrumos hatásossági és biztonságossági vizsgálatot Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemiában (Ph+ CML) szenvedő betegeknél, akiket korábban egy vagy több tirozin-kináz gátlóval kezeltek, és akiknél az imatinib, a nilotinib és a dasatinib nem tekinthető megfelelő terápiás lehetőségnek.	Záró klinikai vizsgálati jelentés: 2018. szeptember 30.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 100 mg filmtabletta
bozutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
112 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/818/001 (28 db filmtabletta)
EU/1/13/818/002 (30 db filmtabletta)
EU/1/13/818/005 (112 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bosulif 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 100 mg filmtabletta
bozutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 400 mg filmtabletta
bosutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta.
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/818/006 (28 filmtabletta)
EU/1/13/818/007 (30 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 400 mg filmtabletta
bozutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 500 mg filmtabletta
bozutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/818/003 (28 db filmtabletta)
EU/1/13/818/004 (30 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bosulif 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 500 mg filmtabletta
bozutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a Felhasználó számára

BOSULIF 100 mg filmtabletta

BOSULIF 400 mg filmtabletta

BOSULIF 500 mg filmtabletta

bozutinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bosulif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bosulif szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Bosulif-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bosulif-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bosulif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bosulif bozutinib hatóanyagot tartalmaz. Ezt a gyógyszert olyan felnőtt betegek kezelésére használják, akik a fehérvérűség (leukémia) egyik típusában szenvednek, amit Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph-pozitív) krónikus mieloid leukémiának (CML) neveznek, és újonnan diagnosztizáltak az állapotukat, illetve akiknél a CML kezelésére korábban alkalmazott gyógyszerek vagy nem voltak hatásosak, vagy nem voltak megfelelőek. A Ph-pozitív CML a vérrák egy fajtája, amely a szervezetet a granulocita nevű fehérvérsejt-típus túlzott termelődésére készíti.

Ha bármilyen kérdése van arról, hogy a Bosulif hogyan fejti ki hatását, illetve arról, hogy miért rendelték Önnek ezt a gyógyszert, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Bosulif szedése előtt

Ne szedje a Bosulif-et:

- ha allergiás a bozutinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy mája károsodott, és nem működik megfelelően.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bosulif szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- **ha Önnek jelenleg vagy a múltban májproblémái voltak.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha kórtörténetében májbetegségek vannak, beleértve a bármilyen típusú hepatitiszt (májfertőzés, illetve májgyulladás) vagy az alábbi, májbetegségekre utaló panaszok és tünetek: viszketés, a szemek, illetve a bőr besárgulása, sötét színű vizelet és fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobboldali részében. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet az Ön májműködésének ellenőrzésére még a Bosulif-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 3 hónapjában, és úgy, ahogyan az orvosilag indokolt.
- **ha Önnek hasmenése van vagy hány.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbi panaszok és tünetek bármelyike kialakul Önnél: a szokásosnál gyakoribb székletürítés egy nap alatt, gyakoribb hányás, véres hányás, véres széklet vagy véres vizelet, illetve fekete (szurokszínű) széklet. Kérdezze meg kezelőorvosát arról, hogy hányáscsillapító gyógyszere fokozhatja-e a szívritmuszavarok kockázatát. Főleg akkor kell kezelőorvosához fordulnia, ha domperidont tartalmazó gyógyszert kíván szedni émelygés és/vagy hányás kezelésére. Az émelygés vagy a hányás kezelése ilyen gyógyszerekkel a Bosulif-kezeléssel egyidejűleg a veszélyes szívritmuszavarok fokozott kockázatát eredményezheti.
- **ha vérzéses panaszai vannak.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan panaszok és tünetek alakulnak ki Önnél, mint a szokatlan vérzés vagy a sérülés nélkül megjelenő véraláfutás.
- **ha fertőző betegsége van.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan panaszok és tünetek alakulnak ki Önnél, mint a láz, vizeletürítés során fellépő panaszok, mint az égő érzés, újonnan jelentkező köhögés vagy torokfájás.
- **ha folyadék-felhalmozódás alakul ki.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a Bosulif-kezelés során a folyadék-felhalmozódás okozta bármilyen alábbi panasz vagy tünet alakul ki, mint pl. a térd, lábszár vagy boka körüli duzzanat; légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy köhögés (ezek a tüdőben, illetve a mellkasban lévő folyadékgyülem jelei lehetnek).
- **ha szívpanaszai vannak.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szívpanaszai vannak, mint pl. szívritmuszavarok vagy az EKG-vizsgálatban mutatkozó kóros elektromos jel, amelyeket a „QT-szakasz megnyúlásának” neveznek. Ez mindig fontos, de különösen akkor, ha Önnél gyakori vagy elhúzódó hasmenés áll fenn, amint az fent említésre került. Ha elájul (eszméletét veszti) vagy rendszertelen a szívverése a Bosulif szedése alatt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, mert ez súlyos szívbetegség jele lehet.
- **ha Önnek azt mondták, hogy veseproblémája van.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha vizeletürítése gyakoribbá vált és több, halvány színű vizelet ürül, vagy a vizelet mennyisége kevesebb és színe sötét. Arról is tájékoztassa kezelőorvosát, ha fagy, illetve ha lábfeje, térd, bokája, lábszára, keze vagy arca vizenyősödik.
- **ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll** annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Bosulif a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- **ha hasnyálmirigy-panaszai vannak vagy voltak.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha hasi fájdalma van, vagy kellemetlen érzés van a hasában.
- **ha az alábbi tünetek valamelyikét tapasztalja: súlyos bőrkiütések.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha bármelyik alábbi panasz vagy tünet kialakul Önnél: fájdalmas piros vagy lilás kiütések, amelyek terjednek, valamint hólyagok és/vagy egyéb elváltozások megjelenése a nyálkahártyán (például a szájbán vagy az ajkakon).
- **ha az alábbi tünetek valamelyikét tapasztalja: fájdalom az oldalában, véres vizelet vagy csökkent mennyiségű vizelet.** Ha betegsége nagyon súlyos, előfordulhat, hogy szervezete nem képes kiválasztani az elpusztuló daganatsejtekből származó anyagokat. Ezt tumor-lízis szindrómának hívják, és veseelégtelenséghez és szívproblémákhoz vezethet az első Bosulif-adag után 48 órán belül. Kezelőorvosa ismeri ezt a jelenséget, és gondoskodhat arról, hogy elég folyadék legyen a szervezetében, és más gyógyszereket is adhat Önnek, hogy segítsen megelőzni a problémát.

Gyermekek és serdülők

A Bosulif nem javallott 18 évesnél fiatalabb betegeknek. Ezt a gyógyszert nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Bosulif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket, vitaminokat és gyógynövénykészítményeket. Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Bosulif-szintet a szervezetben. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alább felsorolt hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szedi:

Az alábbi hatóanyagok fokozhatják a Bosulif mellékhatásainak kockázatát:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol és flukonazol, amelyeket gombás fertőzések kezelésére használnak.
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin és ciprofloxacín, amelyeket bakteriális fertőzések kezelésére használnak.
- nefazodon, amelyet a depresszió kezelésére használnak.
- mibefradil, diltiazem és verapamil, amelyet magas vérnyomásos betegeknek használnak a vérnyomás csökkentésére.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, szakvinavir, atazanavir, amprenavir, fozamprenavir és darunavir, amelyeket a HIV fertőzés/AIDS fertőzés kezelésére használnak.
- boceprevir és telaprevir, amelyet hepatitisz C fertőzés kezelésére használnak.
- aprepitant, amelyet a hányinger és a hányás megelőzésére és kezelésére használnak.
- imatinib, amelyet a fehérvérűség (leukémia) egyik típusának kezelésére használnak.
- krizotinib, amelyet egy bizonyos fajta tüdőrák (a nem kissejtes tüdőrák) kezelésére használnak.

Az alábbi hatóanyagok csökkenthetik a Bosulif hatásosságát:

- rifampicin, amelyet a tüdőgümőkór (tuberkulózis) kezelésére használnak.
- fenitoin és karbamazepin, amelyet az epilepszia kezelésére használnak.
- bozentán, amelyet tüdőben fennálló magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) csökkentésére használnak.
- nafcillin, egy antibiotikum, amelyet bakteriális fertőzések kezelésére használnak.
- lyukaslevelű orbáncfű (vény nélkül kapható növényi készítmény), amelyet depresszió kezelésére használnak.
- efavirenz és etravirin, amelyet HIV fertőzés/AIDS kezelésére használnak.
- modafinil, amelyet bizonyos típusú alvászavarok kezelésére használnak.

Ezen gyógyszerek alkalmazását kerülni kell a Bosulif-kezelés során. Ha bármelyiket szedi, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Kezelőorvosa módosíthatja ezeknek a gyógyszereknek az adagjait, megváltoztathatja a Bosulif adagját, vagy más gyógyszerre állíthatja át Önt.

Az alábbi hatóanyagok hatást gyakorolhatnak a szívritmusra:

- amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin és szotalol, amelyeket szívbetegség kezelésére használnak.
- klorokvin, halofantrin, amelyeket malária kezelésére használnak.
- klaritromicin és mofloxacín antibiotikumok, amelyeket bakteriális fertőzések kezelésére használnak.
- haloperidol, amit pszichotikus betegségek, például a skizofrénia, kezelésére használnak.
- domperidon, amelyet hányinger és hányás kezelésére, valamint az anyatej termelésének serkentésére használnak.
- metadon, amelyet fájdalomcsillapításra használnak.

Ezek a gyógyszerek óvatosan szedhetők a Bosulif-kezelés során. Ha bármelyiket szedi, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem feltétlenül csak az itt felsorolt gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a Bosulif-fel.

A Bosulif egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne szedje együtt a Bosulif-et grépfrúttal vagy grépfrútlével, mert ez fokozhatja a mellékhatások kockázatát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról, ha fennáll a lehetősége annak, hogy teherbe eshet. A hányás és a hasmenés csökkentheti a szájon át szedendő fogamzásgátlók hatásosságát.

A Bosulif károsíthatja a magzatot, így nem szedhető a terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa szükségesnek tekinti. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha szoptat, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ne szoptasson a Bosulif-kezelés során, mert ez károsíthatja gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, homályosan lát vagy szokatlan fáradtságot érez, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg ezek a mellékhatások el nem múlnak.

3. Hogyan kell szedni a Bosulif-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A Bosulif-et csak olyan orvos írja fel Önnek, aki jártas a leukémia kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazásában.

Adagolás és az alkalmazás módja

Az ajánlott adag naponta egyszer 400 mg, újonnan diagnosztizált CML-es betegek számára. Az ajánlott adag naponta egyszer 500 mg azoknak a betegeknek, akiknél a CML kezelésére korábban adott gyógyszerek nem hatottak vagy nem voltak megfelelőek a beteg számára. Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved, a kezelőorvosa csökkenteni fogja a gyógyszer adagját, közepesen súlyos vesebetegség esetén napi egyszer 100 mg-mal, illetve súlyos vesebetegség esetén további napi egyszer 100 mg-mal. Kezelőorvosa a 100 mg-os tabletták alkalmazásával az Ön egészségi állapotának, kezelésre adott válaszána és/vagy az Ön által esetlegesen tapasztalt bármely mellékhatásnak megfelelően módosíthatja az adagot. A tablettá(ka)t reggel, étkezés közben vegye be. A tablettá(ka)t egészben, vízzel nyelje le.

Ha az előírtnál több Bosulif-et vett be

Ha véletlenül túl sok Bosulif tablettát vagy a szükségesnél nagyobb adagot vett be, azonnal forduljon tanácsért orvoshoz. Ha lehetséges, mutassa meg az orvosnak a gyógyszer dobozát vagy ezt a betegtájékoztatót. Önnek orvosi ellátásra lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Bosulif-et

Ha a kimaradt adag esedékessége óta kevesebb, mint 12 óra telt el, vegye be a javasolt dózist. Ha már több mint 12 óra telt el azóta vegye be a soronkövetkező adagot a szokásos időpontban, a következő napon.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Bosulif szedését

Ne hagyja abba a Bosulif szedését, csak akkor, ha ezt kezelőorvosa mondja Önnek. Ha Ön nem képes szedni a gyógyszert úgy, ahogyan kezelőorvosa rendelte, vagy ha úgy érzi, hogy nincs rá többé szüksége, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesíteni kell kezelőorvosát, ha az alábbiakban felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli (lásd a 2. „Tudnivalók a Bosulif szedése előtt” pontot is):

Vérképzőszervi panaszok: Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél: vérzés, láz vagy könnyen kialakuló véraláfutás (Önnél vérképzőszervi vagy nyirokrendszeri rendellenesség állhat fenn).

Májpanaszok: Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél: viszketés, a szemek, illetve a bőr besárgulása, sötét színű vizelet és fájdalom, illetve kellemetlen érzés a felhas jobboldali részén, továbbá láz.

Gyomor-/tápcsatorna-panaszok: Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha gyomorfájdalmi, gyomorégése, hasmenése, székrekedése, hányingere van, vagy ha hány.

Szívpanaszok: Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a Bosulif szedése során szívrendellenességei vannak, pl. az EKG-ben a „QT szakasz megnyúlásának” nevezett kóros elektronikus jel látható, vagy ha elájul (eszméletét veszti), illetve szívverése rendszertelen.

A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Súlyos bőrreakciók. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha bármelyik alábbi tünetet tapasztalja: fájdalmas piros vagy lilás kiütések, amelyek terjednek, valamint hólyagok és/vagy egyéb elváltozások megjelenése a nyálkahártyán (például a szájban vagy az ajkakon).

A Bosulif mellékhatásai közé az alábbiak tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthetnek):

- a vérlemezkeszám, a vörösvértestszám és/vagy a neutrofilek (egy fehérvérsejt-típus) számának csökkenése,
- hasmenés, hányás, gyomorfájdalom, hányinger,
- láz, a kéz, a lábfej vagy az arc duzzanata, fáradtság, gyengeség,
- légúti fertőzések,
- orrgaratgyulladás,
- elváltozások a Bosulif májra és/vagy hasnyálmirigyre gyakorolt hatásának megállapítására végzett vérvizsgálatban,
- étvágytalanság,
- ízületi fájdalmak, hátfájás,
- fejfájás,
- bőrkiütések, amelyek viszkethetnek és/vagy az egész testfelszínre kiterjedhetnek,
- köhögés,
- légszomj.

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek):

- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia),
- gyomorirritáció (gasztritisz), gyomor-, illetve bélvérzés,
- mellkasi fájdalom, fájdalom,
- toxikus eredetű májkárosodás, kóros májműködés, beleértve a májpanaszokat,
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), influenza, hörgőgyulladás (bronhitisz),
- szívritmuszavar, amely ájulásra, szédülésre és szívdobogásérzetre hajlamosíthat,
- vérnyomás-emelkedés,
- magas káliumszint a vérben, alacsony foszforszint a vérben, nagymértékű folyadékvesztés,
- izomfájdalom,
- instabilitás érzése (szédülés), az ízérzet megváltozása,
- akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, vesekárosodás,
- folyadékgyülem a tüdőben,
- folyadékgyülem a szív körül (perikardiális folyadék),
- fülcsengés (tinnitusz),
- viszketés, csalánkiütés, faggyúmirigy-gyulladás.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek):

- alacsony fehérvérsejtszámmal társuló láz (lázás neutropénia),
- akut hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz),
- májkárosodás,
- életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás sokk),
- kóros folyadékgyülem a tüdőben (akut tüdőödéma),
- légzési elégtelenség,
- allergiás reakció,
- kórosan magas vérnyomás a tüdőartériákban (pulmonális hipertónia),
- bőrkiütés.
- szívburokgyulladás (perikarditisz),
- a granulociták (egy fehérvérsejt-típus) számának jelentős mértékű csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- allergiás reakció következtében kialakuló súlyos bőrbetegség (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), exfoliatív (pikkelyes, hámló) bőrkiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Bosulif-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsoomagolás fóliáján és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült, vagy a felbontás bármilyen jelét észleli.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Bosulif?

- A készítmény hatóanyaga a bozutinib. A Bosulif filmtabletták különböző hatáserősségben kerülnek forgalomba.
100 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.
400 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.
500 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium (E468), poloxamer 188, povidon (E1201) és magnézium-sztearát (E470b). A filmbevonat az alábbiakat tartalmazza polivinilalkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b) és sárga vas-oxid (E172 a 100 mg-os, 400 mg-os tableta esetében), illetve vörös vas-oxid (E172 az 400 mg-os, 500 mg-os tableta esetében).

Milyen a Bosulif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bosulif 100 mg sárga, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „100” jelzéssel ellátva.

A Bosulif 100 mg 14 db vagy 15 db filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kerül forgalomba, mindegyik dobozban 28 db, 30 db vagy 112 db filmtabletta található.

A Bosulif 400 mg narancsszínű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „400” jelzéssel ellátva.

A Bosulif 400 mg 14 db vagy 15 db filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kerül forgalomba, mindegyik dobozban 28 db vagy 30 db filmtabletta található.

A Bosulif 500 mg vörös, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „500” jelzéssel ellátva.

A Bosulif 500 mg 14 db vagy 15 db filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kerül forgalomba, mindegyik dobozban 28 db vagy 30 db filmtabletta található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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 România S.R.L.
Tel: +40 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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.