

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg bozutinibo (monohidrato pavidalu).

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg bozutinibo (monohidrato pavidalu).

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg bozutinibo (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Geltonos spalvos, ovalo formos (plotis: 5,6 mm; ilgis: 10,7 mm) abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „Pfizer“, o kitoje – „100“.

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Geltonos spalvos, ovalo formos (plotis: 8,8 mm; ilgis: 16,9 mm) abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „Pfizer“, o kitoje – „400“.

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Raudonos spalvos, ovalo formos (plotis: 9,5 mm; ilgis: 18,3 mm) abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „Pfizer“, o kitoje – „500“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Bosulif skiriamas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra:

- pirmą kartą diagnozuotos *Philadelphia* chromosomai teigiamos lėtinės mieloidinės leukemijos (*Ph*+ LML) lėtinė fazė (LF);
- *Ph*+ LML, pirmiau gydytos vienu ar daugiau tirozino kinazės inhibitoriumi (-ių) [TKI(s)], LF, akceleracijos fazė (AF) ir blastų fazė (BF), ir manoma, kad jiems netinka skirti gydymo imatinibu, nilotinibu arba dazatinibu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis LML sergančių pacientų diagnozavimo ir gydymo patirties.

## Dozavimas

### Pirmą kartą diagnozuotos Ph+ LML LF

Rekomenduojama dozė yra 400 mg bozutinibo vieną kartą per parą.

### Ph+ LML LF, AF arba BF esant atsparumui ankstesniam gydymui arba jo netoleravimui

Rekomenduojama dozė yra 500 mg bozutinibo vieną kartą per parą.

Abiem indikacijoms vartojamo vaisto klinikiniuose tyrimuose gydymas bozutinibu tęstas iki ligos progresavimo arba kol pasireiškė gydymo netoleravimas.

## Dozės keitimas

I ir II fazių klinikiniame tyrime su LML sergančiais pacientais, kuriems pasireiškė atsparumas ankstesniam gydymui arba jo netoleravimas, leista padidinti dozę nuo 500 mg iki 600 mg vieną kartą per parą vartojant su maistu pacientams, nepasiekusiems pilno hematologinio atsako (PHA) iki 8-osios savaitės arba pilno citogeninio atsako (PCiA) iki 12-osios savaitės ir nepatyrusiems 3-iojo arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamų reiškinių, kurie galėtų būti susiję su tiriamuoju vaistu. III fazės tyrime su pirmą kartą diagnozuota LML LF sergančiais pacientais, gydytais 400 mg bozutinibo, buvo galima didinti dozę po 100 mg iki maksimalios 600 mg vieną kartą per parą vartojant su maistu, jeigu pacientui 3-įjį mėnesį nenustatyta  $\leq 10\%$  pertrūkio paketo regiono Abelsono (angl. *Breakpoint cluster region-Abelson, BCR-ABL*) transkriptų, dozės didinimo metu jiems nepasireiškė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio nepageidaujama reakcija, o visas 2 laipsnio nehematologinis toksinis poveikis panaikintas arba sumažintas iki 1-ojo laipsnio.

I ir II fazės klinikiniame tyrime su LML sergančiais pacientais, kuriems pasireiškė atsparumas ankstesniam gydymui arba jo netoleravimas ir kurie pradėjo gydymą  $\leq 500$  mg doze, 93 (93/558; 16,7 %) pacientams dozė padidinta iki 600 mg per parą.

III fazės tyrime su pacientais, kuriems pirmą kartą diagnozuota LML LF ir kurie pradėjo gydymą bozutinibu 400 mg doze, iš viso 46 pacientams (17,2 %) dozė padidinta iki 500 mg. Be to, 5,6 % bozutinibo gydymo grupės pacientų dozė papildomai padidinta iki 600 mg.

Didesnės kaip 600 mg dozės per parą nebuvo tirtos ir todėl tokių dozių vartoti negalima.

## Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

### Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingas vidutinio sunkumo arba sunkus nehematologinis toksinis poveikis, bozutinibo vartojimą reikia pertraukti ir jį atnaujinti skiriant vartoti 100 mg sumažintą dozę vieną kartą per parą, kai išnyksta toksinis poveikis. Jeigu kliniškai tinkama, dozę apgalvotai galima vėl padidinti iki kartą per parą vartojamos ankstesnės dozės, vartotos prieš sumažinimą (žr. 4.4 skyrių). Mažesnės kaip 300 mg dozės per parą buvo vartotos, tačiau jų veiksmingumas nenustatytas.

Kepenų transaminazių suaktyvėjimas. Jeigu kepenų transaminazės suaktyvėja  $> 5$  x virš nustatytosios viršutinės normos ribos (VNR), bozutinibo vartojimą reikia pertraukti, kol aktyvumas sumažėja iki  $\leq 2,5$  x VNR, tada gydymą galima atnaujinti, skiriant vartoti 400 mg dozę vieną kartą per parą. Jeigu aktyvumas normalizuojasi per ilgesnį kaip 4 savaitių laikotarpį, būtina apsvarstyti, ar nereikia nutraukti bozutinibo vartojimo. Jeigu kepenų transaminazės suaktyvėja  $\geq 3$  x VNR kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu  $> 2$  x VNR ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimu  $< 2$  x VNR, bozutinibo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas. 3-4 laipsnio pagal *NCI bendrą terminologijos kriterijų nepageidaujamiems reiškiniams (BTKNR)* viduriavimo atvejais bozutinibo vartojimą reikia pertraukti ir galima atnaujinti, kai

viduriavimas sumažėja iki  $\leq 1$  laipsnio, skiriant vartoti 400 mg dozę vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Hematologinės nepageidaujamos reakcijos*

Jeigu pasireiškia sunki arba nuolatinė neutropenija ir trombocitopenija, dozę rekomenduojama sumažinti pagal nurodymus lentelėje Nr. 1.

#### **Lentelė Nr. 1. Dozės keitimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos**

ANK <sup>a</sup> < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitai < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Susilaikyti nuo gydymo bozutiniu tol, kol ANK tampa $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ir trombocitų kiekis $\geq 50 \times 10^9/l$ .  Jeigu būklė per 2 savaites pagerėja, atnaujinti gydymą bozutiniu, skiriant vartoti tą pačią dozę. Jeigu mažas kraujo ląstelių kiekis išsilaiko > 2 savaitių, būklei pagerėjus dozę reikia sumažinti 100 mg ir atnaujinti gydymą.  Jeigu citopenija pasikartoja, dozę reikia sumažinti dar 100 mg ir, būklei pagerėjus, atnaujinti gydymą.  Mažesnės kaip 300 mg dozės per parą buvo vartotos, tačiau jų veiksmingumas nenustatytas.
---	--

<sup>a</sup> ANK = absoliutus neutrofilų kiekis.

#### Specialių grupių pacientai

##### *Senyviems pacientams ( $\geq 65$ metų)*

Specialių dozavimo rekomendacijų senyviems pacientams nereikia. Kadangi informacija apie senyvus pacientus yra ribota, tokius pacientus gydyti reikia atsargiai.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientai, kurių kreatinino kiekis serume  $> 1,5 \times \text{VNR}$ , buvo pašalinti iš LML tyrimų. Tyrimų metu buvo pastebėtas ekspozicijos (sritis po kreive [AUC]) didėjimas pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

##### *Pirmą kartą diagnozuotos Ph+ LML LF*

Pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [KL<sub>Kr</sub>] 30–50 ml/min., apskaičiuota pagal Cockcroft-Gault formulę), rekomenduojama bozutinibo dozė yra 300 mg per parą vartojant su maistu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KL<sub>Kr</sub> <30 ml/min., apskaičiuota pagal Cockcroft-Gault formulę), rekomenduojama bozutinibo dozė yra 200 mg per parą vartojant su maistu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Galimybę didinti dozę iki 400 mg kartą per parą su maistu pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, arba iki 300 mg kartą per parą pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, galima svarstyti tais atvejais, jeigu pacientai nepatyrė sunkių ar nuolatinių vidutinio sunkumo nepageidaujamų reakcijų ir jeigu jiems nepavyksta pasiekti tinkamo hematologinio, citogenetinio arba molekulinio atsako.

##### *Ph+ LML LF, AF arba BF esant atsparumui ankstesniam gydymui arba jo netoleravimui*

Pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KL<sub>Kr</sub> 30–50 ml/min., apskaičiuota pagal Cockcroft-Gault formulę), rekomenduojama bozutinibo dozė yra 400 mg per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $KL_{Kr} < 30$  ml/min., apskaičiuota pagal Cockroft-Gault formulę), rekomenduojama bozutinibo dozė yra 300 mg per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Galimybę didinti dozę iki 500 mg kartą per parą su maistu pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, arba iki 400 mg kartą per parą su maistu pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, galima svarstyti tais atvejais, jeigu pacientai nepatyrė sunkių ar nuolatinių vidutinio sunkumo nepageidaujimų reakcijų ir jeigu jiems nepavyksta pasiekti tinkamo hematologinio, citogenetinio arba molekulinio atsako.

#### *Širdies sutrikimai*

Iš klinikinių tyrimų buvo pašalinti pacientai, sergantys nekontroliuojama arba reikšminga širdies liga (pvz., neseniai patyrę miokardo infarktą, sergantys staziniu širdies nepakankamumu ar nestabilią angina). Pacientus, kuriems yra reikšmingų širdies sutrikimų, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### *Neseniai buvęs arba esamas kliniškai reikšmingas virškinimo trakto sutrikimas*

Iš klinikinių tyrimų buvo pašalinti pacientai, kuriems neseniai buvo pasireiškęs arba esamu metu pasireiškė kliniškai reikšmingas virškinimo trakto sutrikimas (pvz., sunkus vėmimas ir [arba] viduriavimas). Pacientus, kuriems neseniai buvo pasireiškęs arba esamu metu pasireiškia kliniškai reikšmingas virškinimo trakto sutrikimas, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Bozutinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Bosulif reikia vartoti per burną vieną kartą per parą valgant (žr. 5.2 skyrių). Dozė daugiau kaip 12 valandų praleidusiam pacientui negalima gerti papildomos dozės. Pacientas turi išgerti įprastą paskirtą dozę kitą dieną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Nenormali kepenų funkcija

Gydymas bozutinibu yra susijęs su transaminazių suaktyvėjimu serume (alaninaminotransferazės [ALT], aspartataminotransferazės [AST]).

Transaminazės dažniausiai suaktyvėjo gydymo kurso pradžioje (> 80 % pacientų, kuriems pasireiškė bet kurio laipsnio transaminazių suaktyvėjimas, pirmasis reiškinys pasireiškė per pirmuosius 3 mėnesius). Bozutinibavartojantiems pacientams reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus prieš pradėdant gydymą, per pirmuosius 3 gydymo mėnesius kas mėnesį ir kai yra klinikinių indikacijų.

Pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia gydyti laikinai susilaikant nuo bozutinibo vartojimo (apgalvotai sumažinant dozę po to, kai reiškinys sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens) ir (arba) nutraukiant bozutinibo vartojimą. Transaminazių suaktyvėjimas, ypač pasireiškęs kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu, gali būti ankstyvas vaistinio preparato sukkelto kepenų pažeidimo požymis ir tokiems pacientams turi būti taikomas reikiamas gydymas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Viduriavimas ir vėmimas

Gydymas bozutinibu yra susijęs su viduriavimu ir vėmimu, todėl pacientai, kuriems neseniai buvo pasireiškęs arba dabar yra kliniškai reikšmingas virškinimo trakto sutrikimas, šį vaistinį preparatą turi vartoti atsargiai ir tik po to, kai atidžiai įvertinamas naudos ir rizikos santykis, nes tokie pacientai buvo pašalinti iš klinikinių tyrimų. Pacientai, kuriems pasireiškia viduriavimas ir vėmimas, turi būti gydomi taikant įprastą palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus nuo viduriavimo bei vėmimo ir (arba) skysčio papildymą. Be to, viduriavimą ir vėmimą galima gydyti ir laikinai susilaikant nuo bozutinibo vartojimo, sumažinant dozę ir (arba) nutraukiant gydymą bozutinibu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Vėmimą slopinantis vaistinis preparatas domperidonas gali ilginti QT intervalą (QTc) ir sukelti *torsade de pointes* aritmijas. Todėl bozutinibo reikia vengti skirti kartu su domperidonu. Pastarojo vaisto vartoti kartu galima tik tada, kai kiti vaistiniai preparatai yra neveiksmingi. Tokiomis aplinkybėmis būtina įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį ir nuolat stebėti, ar pacientams nepailgėjo QTc intervalas.

### Kaulų čiulpu slopinimas

Gydymas bozutinibu yra susijęs su kaulų čiulpu slopinimu, kuris apibrėžiamas kaip anemija, neutropenija ir trombocitopenija. Bendrą kraujo tyrimą pirmąjį mėnesį reikia atlikti kiekvieną savaitę, po to – kas mėnesį, o vėliau – kai yra klinikinių indikacijų. Kaulų čiulpu slopinimą reikia (galima) gydyti laikinai susilaikant nuo bozutinibo vartojimo, sumažinant dozę ir (arba) nutraukiant gydymą bozutinibu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Skysčio susilaikymas

Gydymas bozutinibugali būti susijęs su skysčio susilaikymu, įskaitant skysčio kaupimąsi perikarde ar pleuros ertmėje, plaučių edemą ir (arba) periferinę edemą. Pacientus reikia nuolat stebėti ir gydyti, taikant įprastą palaikomąjį gydymą. Be to, skysčio susilaikymą galima gydyti laikinai susilaikant nuo bozutinibo vartojimo, sumažinant dozę ir (arba) nutraukiant gydymą bozutinibu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Lipazės aktyvumas serume

Buvo stebėtas lipazės suaktyvėjimas serume. Pacientus, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, rekomenduojama gydyti atsargiai. Tais atvejais, kai lipazės suaktyvėjimas yra susijęs su simptomais pilve, bozutinibo vartojimą reikia pertraukti ir apgalvotai imtis atitinkamų diagnostinių priemonių, kad būtų galima paneigti pankreatitą (žr. 4.2 skyrių).

### Infekcijos

Bozutinibasgali didinti pacientų polinkį bakterijų, grybelių, virusų ir pirmuonių sukeltoms infekcinėms ligoms.

### Proaritminis potencialas

Registruojant automatizuotu būdu, buvo stebėtas QTc pailgėjimas be susijusios aritmijos. bozutinibas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems buvo pasireiškęs QTc pailgėjimas arba yra polinkis į QTc pailgėjimą, kurie serga nekontroliuojama arba reikšminga širdies liga, įskaitant neseniai patirtą miokardo infarktą, stazinį širdies nepakankamumą, nestabilią anginą arba kliniškai reikšmingą bradikardiją, arba kurie vartoja vaistinių preparatų, ilginančių QTc (pvz., antiaritminių vaistinių preparatų ir kitų medžiagų, galinčių ilginti QTc [žr. 4.5 skyrių]). Esama hipokalemija ir hipomagnezemija gali papildomai sustiprinti šį poveikį.

Rekomenduojama nuolat stebėti poveikį QTc ir užrašyti pradinę elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą bozutinibu ir kai yra klinikinių indikacijų. Hipokalemiją arba hipomagnezemiją reikia koreguoti prieš bozutinibo vartojimą ir periodiškai stebėti gydymo metu.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Gydant bozutinibu gali pasireikšti kliniškai reikšmingas LML pacientų inkstų funkcijos pablogėjimas. Klinikinių tyrimų metu pacientus gydant bozutinibupastebėtas apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (aGFG) mažėjimas laikui bėgant. Pirmą kartą diagnozuotos LML LF sergančių pacientų, vartojusių 400 mg, aGFG sumažėjimo nuo pradinės vertės mediana 3-iajį mėnesį buvo 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 6-ąjį mėnesį – 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o 12-ąjį mėnesį – 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Anksčiau negydytų pacientų, kurie sirgo LML, vartojusių 500 mg, aGFG sumažėjimo mediana 3-įjį mėnesį buvo 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 12-ąjį mėnesį – 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o iki 5 metų gydomų pacientų stebėjimo periodą – iki 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pirmiau gydytų ir vėlesnių stadijų LML sergančių 500 mg vartojusių pacientų tyrimu 3 mėnesį nustatyta aGFG sumažėjimo mediana buvo 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 12 mėnesį – 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ir gydymo laikotarpį iki 4 metų – iki 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Inkstų funkciją svarbu įvertinti prieš pradedant gydymą, o bozutinibo terapijos metu ją reikia atidžiai stebėti, ypač didelį dėmesį skiriant tiems pacientams, kuriems jau yra inkstų funkcijos sutrikimas arba pacientams, kuriems nustatyti inkstų disfunkcijos rizikos faktoriai, įskaitant vienalaikį vartojimą vaistinių preparatų, galinčių sukelti nefrotoksiškumą, tokių kaip diuretikai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai ir nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NPUV).

Per vieną inkstų funkcijos sutrikimo tyrimą bozutinibo ekspozicija buvo didesnė tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytas vidutinis ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Rekomenduojama sumažinti dozę pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kreatinino kiekis serume yra > 1,5 x VNR, buvo pašalinti iš LML tyrimų. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, tyrimų metu pradedant gydymą pastebėtas ekspozicijos (AUC) didėjimas pacientams, kuriems yra vidutinis ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Yra labai mažai klinikinių duomenų (n = 3) apie LML pacientus, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie gauna padidintą 600 mg bozutinibo dozę.

#### Sunkios odos reakcijos

Bozutinibas gali sukelti sunkių odos reakcijų, pvz., Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę. Pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškė sunki odos reakcija, bozutinibo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

#### Navikų lizės sindromas

Gali išsivystyti navikų lizės sindromas (NLS), todėl prieš pradedant gydymą bozutinibu patartina koreguoti kliniškai reikšmingą dehidrataciją ir skirti gydymą padidintai šlapimo rūgšties koncentracijai sumažinti (žr. 4.8 skyrių).

#### Hepatito B reaktyvacija

Hepatito B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL TKIs. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinę hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradedant gydymą bozutinibu, reikia iširti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas HBV (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikiapasitarti su kepenų ligų ekspertais ir HBV gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas bozutinibu, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

#### Citochromo P-450 (CYP)3A inhibitoriai

Reikia vengti vartoti bozutinibokartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, nes gali padidėti bozutinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu įmanoma, rekomenduojama rinktis kitą kartu vartojamą vaistinių preparatą, kuris neslopina arba gali tik minimaliai slopinti CYP3A.

Jeigu gydymo bozutinibu metu reikia skirti stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, reikia apgalvotai trumpam pertraukti gydymą bozutinibu arba sumažinti jo dozę.

#### CYP3A induktoriai

Reikia vengti vartoti bozutinibo kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, nes sumažės bozutinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

#### Maisto įtaka

Reikia vengti vartoti greipfrutų produktus, įskaitant greipfrutų sultis ir kitus produktus, kurie slopina CYP3A (žr. 4.5 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis bozutinibui

##### *CYP3A inhibitoriai*

Reikia vengti vartoti bozutinibą kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (įskaitant (bet tuo neapsiribojant) itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą, klaritromiciną, telitromiciną, nefazodoną, mibefradilį, indinavirą, lopinavirą/ritonavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, boceprevirą, telaprevirą, greipfrutų produktus, įskaitant greipfrutų sultis) arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (įskaitant (bet tuo neapsiribojant) flukonazolą, ciprofloksaciną, eritromiciną, diltiazemą, verapamilį, amprenavirą, atazanavirą, darunavirą/ritonavirą, fosamprenavirą, aprepitantą, krizotininą, imatinibą), nes padidės bozutinibo koncentracija plazmoje.

Gydyti reikia atsargiai, jeigu kartu su bozutinibu vartojami silpni CYP3A inhibitoriai.

Jeigu įmanoma, rekomenduojama rinktis kitą kartu vartojamą vaistinį preparatą, kuris neslopina arba tik minimaliai slopina CYP3A fermentą.

Jeigu gydymo bozutinibu metu reikia skirti stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, reikia apgalvotai trumpam pertraukti gydymą bozutinibą arba sumažinti jo dozę.

Tyrimo, kuriame dalyvavę 24 sveiki tiriamieji suvartojo penkis 400 mg ketokonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) paros dozes kartu su viena 100 mg bozutinibo doze nevalgius, duomenimis, ketokonazolas padidino bozutinibo  $C_{max}$  5,2 karto, o bozutinibo  $AUC$  plazmoje – 8,6 karto, palyginti su vieno bozutinibo vartojimu.

Tyrimo, kuriame dalyvavusių 20 sveikų tiriamųjų suvartojo vieną 125 mg aprepitanto (vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriaus) paros dozę kartu su viena 500 mg bozutinibo doze pavalgius, duomenimis, aprepitantas padidino bozutinibo  $C_{max}$  1,5 karto, o bozutinibo  $AUC$  plazmoje – 2,0 kartus, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien bozutinibo.

##### *CYP3A induktoriai*

Reikia vengti vartoti bozutinibą kartu su stipriais CYP3A induktoriais (įskaitant (bet tuo neapsiribojant) karbamazepiną, fenitoiną, rifampiciną, jonažolę) arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (įskaitant (bet tuo neapsiribojant) bozentaną, efavirenzą, etraviriną, modafinilį, nafciliną), nes sumažės bozutinibo koncentracija plazmoje.

Atsižvelgiant į didelį bozutinibo ekspozicijos sumažėjimą bozutinibą vartojant kartu su rifampicinu, vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, bozutinibo dozės padidinimo gali neužtekti ekspozicijos sumažėjimui kompensuoti.

Silpnus CYP3A induktorius vartoti kartu su bozutinibu reikia atsargiai.



Pavartojus vieną bozutinibo dozę kartu su šešiomis 600 mg rifampicino paros dozėmis, bozutinibo ekspozicija ( $C_{max}$  ir  $AUC$  plazmoje) 24 sveikų nevalgusių tiriamųjų organizme sumažėjo atitinkamai 14 % ir 6 %, palyginti su rodmenimis, gautais vartojant vien tik 500 mg bozutinibo dozę.

#### *Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)*

Bozutinibas turi būti atsargiai vartojamas kartu su PPIs. Trumpai veikiantys antacidiniai preparatai turi būti apgalvotai skiriami vartoti vietoj PPI bei turi būti skirtingas bozutinibo ir antacidinių preparatų vartojimo laikas (t. y., bozutinibą reikia išgerti ryte, o antacidinius preparatus – vakare). Bozutinibui būdingas nuo pH priklausomas tirpumas vandenyje *in vitro*. Tyrimo, kuriame dalyvavo 24 sveiki nevalgę tiriamieji, metu vartojant kartotines lansoprazolo dozes (60 mg) išgėrus vieną bozutinibo dozę (400 mg), bozutinibo  $C_{max}$  ir  $AUC$  sumažėjo atitinkamai iki 54 % ir 74 %, palyginti su rodmenimis, gautais vartojant vien tik bozutinibą (400 mg).

#### Bozutinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Tyrimo, kuriame dalyvavę 27 sveiki tiriamieji suvartojo vieną 500 mg bozutinibo paros dozę kartu su viena 150 mg dabigatrano eteksilato mezilato (P-gliukoproteino [P-gp] substrato) doze pavalgus, duomenimis, bozutinibas nepadidino dabigatrano  $C_{max}$  arba  $AUC$  plazmoje, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien dabigatrano eteksilato mezilato. Tyrimo rezultatai rodo, kad bozutinibui nebūdingas kliniškai reikšmingas P-gp slopinamasis poveikis.

Tyrimas *in vitro* rodo, kad vartojant gydomąsias dozes, vaistinių preparatų sąveika dėl to, kad bozutinibas indukuoja vaistinių preparatų, kurie yra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 substratai, metabolizmą, greičiausiai nepasireišk.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad vartojant gydomąsias dozes, vaistinių preparatų klinikinė sąveika dėl to, kad bozutinibas slopina vaistinių preparatų, kurie yra CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP3A4/5 substratai, metabolizmą, greičiausiai nepasireišk.

*In vitro* tyrimai rodo, kad bozutinibui būdinga silpna atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *BCRP*, sisteminio), organinius anijonus transportuojančio polipeptido (angl. *OATP1B1* ir *OATP1B3*, organinių anijonų nešiklio (angl. *OAT1* ir *OAT3*, organinių katijonų nešiklio (angl. *OCT2*) slopinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, tačiau gali būti, kad vaistas slopina *BCRP*, esantį virškinimo trakte, ir *OCT1*.

#### Antiaritminiai vaistiniai preparatai ir kitos medžiagos, kurios gali ilginti QT intervalą

Bozutinibą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra pailgėjęs arba gali pailgėti QT intervalas, įskaitant pacientus, kurie vartoja antiaritminius vaistinius preparatus, pavyzdžiui, amjodaroną, dizopiramidą, prokainamidą, chinidiną ir sotalolį, arba kitus vaistinius preparatus, kurie gali ilginti QT intervalą, pavyzdžiui: chlorokviną, halofantriną, klaritromiciną, domoperidoną, haloperidolį, metadoną ir moksifloksaciną (žr. 4.4 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys/Kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia rekomenduoti naudoti veiksmingą kontracepciją ir nepastoti vartojant bozutinibą. Be to, pacientėms reikia paaiškinti, kad vėmimas ar viduriavimas gali mažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą trukdydami jiems pilnai absorbuotis.

#### Nėštumas

Duomenų apie bozutinibo vartojimą moterims nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Bozutinibą nerekomenduojama vartoti nėštumo metu arba vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos. Bozutinibą vartojant nėštumo metu arba pacientei pastojus bozutinibo vartojimo metu, ji turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

## Žindymas

Nežinoma, ar bozutinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimas su žiurkėmis, kurioms buvo pavartota radioaktyvaus [<sup>14</sup>C] žymėtojo bozutinibo, parodė, kad su bozutinibu susijusi radioaktyvi medžiaga išsiskiria į motinos pieną (žr. 5.3 skyrių). Galimos rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Gydant bozutinibu, žindymas turi būti nutrauktas.

## Vaisingumas

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, bozutinibas gali sutrikdyti žmogaus reprodukcinę funkciją ir vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

Bozutinibo terapija gali sumažinti vaisingumą, todėl vyrams gydomiems bozutinibu prieš gydymą rekomenduojama pasitarti dėl spermos konservacijos.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Bozutinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėl to, jeigu bozutinibą vartojančiam pacientui pasireiškia galvos svaigimas, nuovargis, regėjimo sutrikimas ar kitas nepageidaujamas poveikis, kuris gali trikdyti gebėjimą saugiai vairuoti ar valdyti mechanizmus, pacientas turi atsakyti minėtos veiklos tol, kol tęsis nepageidaujamas poveikis.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Iš viso 1 272 leukemija sergantys pacientai suvartojo bent 1 vienos veikliosios medžiagos (bozutinibo) vaistinio preparato dozę. Gydymo trukmės mediana buvo 13,8 mėnesio (diapazonas: nuo 0,03 iki 123,3 mėnesio). Šiems pacientams buvo arba pirmą kartą diagnozuota LML LF, arba pasireiškė atsparumas ar netoleravimas vartojant pirmiau skirtus vaistinius preparatus ir buvo LML lėtinė, akceleracijos ar blastų fazė, arba *Ph*+ ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL). Iš šių pacientų: 268 (pradinė dozė – 400 mg) ir 248 (pradinė dozė – 500 mg) pacientai buvo dalyvavę dviejuose pirmiau negydytų LML pacientų III fazės tyrimuose, 570 ir 63 pacientai – dviejuose pirmiau gydytų *Ph*+ leukemijomis sergančių pacientų I ar II fazės tyrimuose, o 123 pacientai – anksčiau gydytos LML IV fazės tyrime. Gydymo trukmės mediana buvo atitinkamai 14,1 mėnesio (diapazonas: nuo 0,3 iki 24,7 mėnesio), 61,6 mėnesio (nuo 0,03 iki 99,6 mėnesio), 11,1 mėnesio (diapazonas: nuo 0,03 iki 123,3 mėnesio), 30,2 mėnesio (diapazonas: nuo 0,3 iki 85,6 mėnesio) ir 5,7 mėnesių (diapazonas: nuo 0,07 iki 17,8 mėnesio). Į saugumo analizes įtraukti duomenys iš vykstančio tęstinio tyrimo.

Apie bent vieną bet kurio toksiškumo laipsnio nepageidaujamą reakciją pranešė 1 240 (97,5 %) pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥ 20 % pacientų, buvo viduriavimas (78,1 %), pykinimas (40,8 %), trombocitopenija (34,9 %), pilvo skausmas (34,0 %), vėmimas (33,0 %), išbėrimas (31,5 %), anemija (25,6 %), karščiavimas (21,8 %), nuovargis (21,4 %) ir ALT suaktyvėjimas (25,0 %). Apie ne mažiau kaip vieną 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamą reakciją pranešė 814 (63,9 %) pacientų. Trečio (3) arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥ 5 % pacientų, buvo trombocitopenija (20,3 %), anemija (10,2 %), neutropenija (10,5 %), ALT suaktyvėjimas (12,7 %), viduriavimas (9,6 %), išbėrimas (5,0 %), lipazės suaktyvėjimas (8,2 %) ir AST suaktyvėjimas (5,8 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas pacientai pranešė bozutinibo klinikinių tyrimų metu (lentelė Nr. 2). Jos atspindi duomenų apie nepageidaujamas reakcijas įvertinimą 1 272 pacientams, kuriems buvo primą kartą diagnozuota LML LF arba lėtinė, akceleracijos ar blastų fazė pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas pirmiau skirtam gydymui arba jo netoleravimas sergant LML arba *Ph*+ŪLL sergantys pacientai, ir kurie suvartojo bent 1 vienos veikliosios medžiagos (bozutinibo) vaistinio preparato dozę. Šios nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Sutrikimų dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažni (≥ 1/10), dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai reti (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

**Lentelė Nr. 2. Nepageidaujamos reakcijos į bozutinibą**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	Kvėpavimo takų infekcinė liga (įskaitant apatinių kvėpavimo takų infekcinę ligą, virusinę kvėpavimo takų infekcinę ligą, viršutinių kvėpavimo takų infekcinę ligą, virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekcinę ligą), nazofaringitas
Dažni	Pneumonija (įskaitant atipinę pneumoniją), gripas, bronchitas
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	
Nedažni	Navikų lizės sindromas**
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Trombocitopenija (įskaitant trombocitų skaičiaus sumažėjimą), neutropenija (įskaitant neutrofilų skaičiaus sumažėjimą), anemija (įskaitant hemoglobino sumažėjimą)
Dažni	Leukopenija (įskaitant baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą)
Nedažni	Febrilioji neutropenija, granulocitopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni	Anafilaksini šokas, padidėjęs jautrumas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Apetito sumažėjimas
Dažni	Dehidratacija, hiperkalemija, hipofosfatemija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Galvos svaigimas, skonio pojūčio sutrikimas
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	Tinitas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	Skysčio kaupimasis perikardo ertmėje, elektrokardiogramos QTc intervalo pailgėjimas (įskaitant ilgo QTc intervalo sindromą)
Nedažni	Perikarditas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažni	Hipertenzija (įskaitant padidėjusį kraujospūdį, padidėjusį sistolinį kraujospūdį, pirminę (esencialinę) hipertenziją, hipertenzinę krizę)
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Dusulys, kosulys
Dažni	Skysčio kaupimasis pleuros ertmėje
Nedažni	Plautinė hipertenzija, kvėpavimo nepakankamumas, ūminė plaučių edema
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas (įskaitant diskomfortą pilve, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą, virškinimo trakto skausmą)
Dažni	Gastritas, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš išangės, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš žarnyno, kraujavimą iš apatinės virškinimo trakto dalies, kraujavimą iš tiesiosios žarnos)
Nedažni	Pankreatitas (įskaitant ūminį pankreatitą)

<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Labai dažni	Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas, aspartataminotransferazės suaktyvėjimas
Dažni	Hepatotoksinis poveikis (įskaitant hepatitą, toksinį hepatitą, kepenų sutrikimą), sutrikusi kepenų funkcija (įskaitant kepenų tyrimų nukrypimus, kepenų funkcijos tyrimų rodiklių suaktyvėjimą, transaminazių suaktyvėjimą), bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (įskaitant hiperbilirubinemiją), gama gliutamilttransferazės suaktyvėjimas
Nedažni	Kepenų pažeidimas (įskaitant vaistų sukeltą kepenų pažeidimą)
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Išbėrimas (įskaitant generalizuotą išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtintįjį išbėrimą)
Dažni	Dilgėlinė, spuogai, niežulys
Nedažni	Eksfoliacinis išbėrimas, medikamentinis išbėrimas
Reti	Daugiaformė eritema
Dažnis nežinomas	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas**, toksinė epidermio nekrolizė**
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Artralgija, nugaros skausmas
Dažni	Mialgija
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Karščiavimas, astenija, edema (įskaitant veido edemą, lokalizuotą edemą, periferinę edemą), nuovargis (įskaitant bendrąjį negalavimą)
Dažni	Krūtinės skausmas (įskaitant diskomfortą krūtinėje), skausmas
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažni	Lipazės suaktyvėjimas (įskaitant hiperlipazemiją)
Dažni	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, amilazės suaktyvėjimas kraujyje, kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje

\*\*Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos poregistraciniu laikotarpiu.

#### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Toliau esantis aprašymas pagrįstas 1 272 pacientų, kurie suvartojo bent 1 bozutinibo dozę gydant pirmą kartą diagnozuotą LML LF arba kuriems pasireiškė atsparumas anksčiau skirtam LF, AF arba BF LML arba *Ph*+ŪLL gydymui arba ankstesnio gydymo netoleravimas.

#### *Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*

Trys pacientai iš 297 (23 %), kuriems pasireiškė anemijos nepageidaujamos reakcijos, nutraukė gydymą bozutinibu dėl anemijos. Iš šių pacientų ne didesnio kaip 1 ar 2 laipsnio toksiškumas pasireiškė 174 (58 %), 3 laipsnio toksiškumas – 96 (32 %) ir 4 laipsnio toksiškumas – 27 (9 %) pacientams. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana šiems pacientams buvo 28 paros (diapazonas nuo 1 iki 2 633 parų), o trukmės reiškiniui mediana – 15 parų (diapazonas nuo 1 iki 1 529 parų).

Penkiolika pacientų iš 197 (15 %), kurie pranešė apie neutropenijos nepageidaujamas reakcijas, nutraukė gydymą bozutinibu dėl neutropenijos. Ne didesnio kaip 1 ar 2 toksiškumo laipsnio reiškiniai patyrė 63 (32 %) pacientai. Ne didesnio kaip 3 toksiškumo laipsnio neutropenija pasireiškė 90 (46 %) pacientų ir 4 laipsnio – 44 (22 %) pacientams. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana buvo 59 paros (diapazonas nuo 27 iki 505 parų), o trukmės reiškiniui mediana – 15 parų (diapazonas sritis nuo 1 iki 913 parų).

Keturiasdešimt vienas (9 %) iš 445 pacientų (35 %), kuriems pasireiškė trombocitopenijos nepageidaujamos reakcijos, nutraukė gydymą bozutiniu dėl trombocitopenijos. Ne didesnio kaip 1 ar 2 laipsnio reiškiniai pasireiškė 186 (42 %) pacientai. Ne didesnio kaip 3 toksiškumo laipsnio trombocitopenija pasireiškė 161 (36 %) pacientui, o 4 laipsnio – 98 (22 %) pacientams. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo pacientams, kuriems pasireiškė nepageidaujamos trombocitopenijos reakcijos, trukmės mediana buvo 28 paros (diapazonas nuo 1 iki 1 688 parų), o trukmės reiškiniui mediana 15 parų (diapazonas nuo 1 iki 1 762 parų).

#### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*

Pacientams, kuriems pasireiškė arba ALT, arba AST suaktyvėjimo nepageidaujamos reakcijos (visų sunkumo laipsnių), laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana buvo 29 paros (pasireiškimo pradžios diapazonas nuo 1 iki 2 465 parų ALT ir AST suaktyvėjimo atveju). Trukmės reiškiniui mediana buvo 18 parų (diapazonas nuo 1 iki 775 parų) ir 15 parų (diapazonas nuo 1 iki 803 parų) atitinkamai ALT ir AST suaktyvėjimo atveju.

Visos vystymo programos duomenimis, transaminazių suaktyvėjimas  $\geq 3 \times$  VNR kartu su bilirubino kiekio padidėjimu  $> 2 \times$  VNR ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimu  $< 2 \times$  VNR pasireiškė be kitų priežasčių 1 iš 1 611 ( $< 0,1 \%$ ) bozutiniu gydytų tiriamųjų. Šie duomenys buvo gauti tyrimo metu bozutinibo vartojant kartu su letrozolu pacientams, kuriems buvo diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys.

#### *Hepatito B reaktyvacija*

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Iš 994 (78 %) pacientų, kurie patyrė viduriavimą, 10 pacientų nutraukė bozutinibo vartojimą dėl šio reiškinio. Viduriavimui gydyti kartu buvo skirti vaistiniai preparatai 662 (66 %) pacientams. Ne didesnio kaip 1 ar 2 toksiškumo laipsnio viduriavimas pasireiškė 88 % pacientų, 3 laipsnio – 12 % pacientų. Vienas pacientas ( $< 1 \%$ ) patyrė 4 laipsnio reiškinį. Pacientams, kuriems pasireiškė viduriavimas, laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana buvo atitinkamai 2 paros (diapazonas nuo 1 iki 2 415 parų), o visų laipsnių viduriavimo trukmės mediana buvo 2 paros (diapazonas nuo 1 iki 2 511 parų).

180 pacientų (18 %) iš 994, kuriems pasireiškė viduriavimas, buvo gydyti pertraukiant gydymą ir 170 (94 %) iš jų gydymas bozutiniu buvo atnaujintas. 167 (98 %) iš pacientų, kuriems gydymas buvo atnaujintas, vėliau reiškinų nebuvo arba nebuvo nutrauktas gydymas bozutiniu dėl viduriavimo reiškinio.

#### *Širdies sutrikimai*

Keturiems pacientams (0,3 %) pailgėjo QTcF intervalas (daugiau kaip 500 ms). Devynių (0,8 %) pacientų QTcF intervalas pailgėjo, palyginti su pradiniu, daugiau kaip 60 ms. Pacientai, kurie prieš tyrimą sirgo nekontroliuojama arba reikšminga kardiovaskuline liga, įskaitant QTc pailgėjimą, į šiuos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Bozutinibo perdozavimo patirtis klinikinių tyrimų metu apsiriboja pavieniais atvejais. Per didelę bozutinibo dozę pavartojusius pacientus reikia stebėti ir skirti jiems tinkamą palaikomąjį gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE14.

#### Veikimo mechanizmas

Bozutinibas priklauso vaistinių preparatų, vadinamų kinazės inhibitoriais, farmakologinei grupei. Bozutinibas slopina nenormalią *BCR-ABL* kinazę, kuri skatina LML atsiradimą. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad bozutinibas prisijungia prie kinazės domeno *BCR-ABL*. Be to, bozutinibas yra *Src* šeimos kinazių, įskaitant *Src*, *Lyn* ir *Hck*, inhibitorius. Bozutinibas minimaliai slopina plokštelių išskiriamą augimo faktoriaus (angl. *PDGF*) receptorių ir *c-Kit*.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, bozutinibas slopina LML ląstelių, *Ph+ULL* ląstelių ir iš pacientų organizmo išskirtų pirminių primityviųjų LML ląstelių linijų proliferaciją ir išgyvenimą. Bozutinibas slopino 16 iš 18 imatinibui atsparių formų *BCR-ABL*, išreikštų pelių mieloidinių ląstelių linijose. Gydymas bozutinibu sumažino augančių LML navikų dydį plikų pelių organizme ir slopino mieloidinių navikų su išreikštomis imatinibui atspariomis *BCR-ABL* formomis augimą pelių organizme. Be to, bozutinibas slopino receptorių tirozinkinazes *c-Fms*, *EphA* ir *B* receptoriuose, *Trk* šeimos kinazes, *Axl* šeimos kinazes, *Tec* šeimos kinazes, kai kuriuos *ErbB* šeimos atstovus, nereceptorinę tirozinkinazę *Csk*, *Ste20* šeimos serin-/treoninkinazes ir 2 nuo kalmodulino priklausomas kinazes.

#### Farmakodinaminis poveikis

Atsitiktinių imčių vienkartinės dozės dvigubai aklu būdu atlikto kryžminių grupių placebo kontroliuojamojo ir atviru būdu moksifloksacinu kontroliuojamojo tyrimo su sveikais tirimaisiais metu buvo įvertinta 500 mg bozutinibo dozės vartojimo įtaka koreguotam QTc.

Šio tyrimo duomenys rodo, kad bozutinibas neilgina QTc sveikiems tiriamiesiems, vartojantiems 500 mg paros dozę valgant, ir kai yra aplinkybių, kuriomis koncentracijos plazmoje padidėja virš gydomųjų koncentracijų ribų. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 500 mg bozutinibo dozę (gydomoji dozė) ir pavartojus 500 mg bozutinibo dozę kartu su 400 mg ketokonazolo doze (kad būtų pasiektos didesnės už gydomąsias bozutinibo koncentracijas), vienpusio 95 % pasikliautinas intervalas (PI) maždaug vidutinio QTc pokyčio viršutinė riba buvo mažesnė kaip 10 ms visų matavimų po dozės pavartojimo metu ir nebuvo pastebėta nepageidaujama reiškinų, kurie rodytų QTc pailgėjimą.

Tyrimo, kuriame dalyvavo kepenų funkcijos sutrikimą turintys tiriamieji, duomenimis, buvo stebėtas dažnesnis QTc pailgėjimas > 450 ms kartu su kepenų funkcijos blogėjimu. I ar II fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pirmiau gydyti *Ph+* leukemija sergantys pacientai, duomenimis, QTcF intervalo pokyčiai > 60 ms, palyginti su pradiniu, buvo stebėti 6 (1,1 %) iš 562 pacientų. III fazės klinikiniame tyrime su pacientais, kuriems LML LF diagnozuota pirmą kartą ir kurie vartojo 400 mg bozutinibo, bozutinibo gydymo grupėje nebuvo pacientų, kurių QT intervalas padidėjo > 60 ms, palyginti su pradiniu (QT intervalas koreguotas taikant Fridericia formulę, QTcF). III fazės klinikinio tyrimo su pacientais, kuriems buvo pirmą kartą diagnozuota *Ph+* LML LF ir kurie gydyti 500 mg bozutinibo doze, QTcF intervalo, palyginti su pradiniu, pokyčiai > 60 ms buvo pastebėti 2 (0,8 %) iš 248 bozutinibą vartojusių pacientų. Negalima paneigti, kad bozutinibas neturi proaritmio potencialo.

## Klinikinis veiksmingumas

### Klinikinis tyrimas su anksčiau negydyta LML LF sergančiais pacientais

#### *400 mg bozutinibo tyrimas*

2 grupių III fazės atvirasis daugiacentris pranašumo tyrimas atliktas norint iširti 400 mg bozutinibo vieną kartą per parą monoterapijos veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems pirmą kartą diagnozuota *Ph+* LML LF, palyginti su 400 mg imatinibo vieną kartą per parą monoterapija. Į tyrimą atsitiktinių imčių būdu atrinkti 536 pacientai (po 268 kiekvienoje gydymo grupėje), sergantys pirmą kartą diagnozuota *Ph+* arba *Ph-* LML LF (ketinama gydyti [angl. *ITT*] populiacija), įskaitant 487 pacientus, sergančius *Ph+* LML, kuriems rasta b2a2 ir (arba) b3a2 transkriptų ir nustatytas pradinis *BCR-ABL* >0 kopijų skaičius (modifikuota ketinama gydyti populiacija [angl. *mITT*]).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo *mITT* populiacijos pacientų, kuriems nustatytas stiprus molekulinis atsakas (SMA), proporcinė dalis 12-ąjį mėnesį (po 48 savaičių) bozutinibo gydymo grupėje, palyginti su tuo pačiu rodikliu imatinibo gydymo grupėje. SMA apibrėžtas kaip ≤0,1 % *BCR-ABL* santykis su ABL pagal tarptautinę skalę (atitinkantis ≥3 logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip 3 000 ABL transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo SMA 18-ąjį mėnesį, SMA išsilaikymo trukmė, PCiA 12-ąjį mėnesį, PCiA trukmė, išgyvenimas be reiškinių (IbR) ir bendrasis išgyvenimas (BI). Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis pilnas citogenetinis atsakas 12-ąjį mėnesį apibrėžtas kaip *Ph+* metafazių nebuvimas chromosomos kariotipo analizėje, atliktoje su ≥20 metafazių, paimtų iš kaulų čiulpų aspirato; arba SMA, jeigu nėra tinkamo citogenetinio vertinimo. Kitų vertinamųjų baigčių, išskyrus SMA 12-ąjį mėnesį ir PCiA 12-ąjį mėnesį, p vertės atliekant dauginius palyginimus nenustatytos.

2 gydymo grupių pradiniai *mITT* populiacijos duomenys buvo gerai subalansuoti pagal amžių (amžiaus mediana bozutinibo grupėje buvo 52 metai, o imatinibo grupėje – 53 metai, atitinkamai 19,5 % ir 17,4 % pacientų buvo 65 metai ir daugiau), lytį (atitinkamai 42,3 % ir 44,0 % moterų) ir rasę (atitinkamai 77,6 % ir 77,2 % baltaodžių; 12,2 % ir 12,4 % azijiečių; 4,1 % ir 4,1 % juodaodžių arba afroamerikiečių; 5,7 % ir 5,8 % kitų bei po 1 nežinomos rasės asmenį kiekvienoje grupėje).

Po ne trumpesnio kaip 12 mėnesių *mITT* populiacijos stebėjimo, 77,6 % bozutinibu gydytų pacientų (N = 241) ir 72,4 % imatinibu gydytų pacientų (N = 239) tebevartojo iš pradžių skirtą vaistą.

Po ne trumpesnio kaip 12 mėnesių *mITT* populiacijos stebėjimo gydymą dėl ligos progresavimo į LML AF arba BF buvo nutraukę 0,4 % bozutinibu gydytų pacientų, palyginti su 1,7 % imatinibu gydytų pacientų. Penkiems bozutinibą vartojusiems pacientams ir 7 imatinibą vartojusiems pacientams liga transformavosi į LML AF arba LML BF. Gydymą dėl suboptimalaus atsako arba gydymo neveiksmingumo (tyrėjo vertinimu) nutraukė 2,0 % bozutinibo gydymo grupės pacientų, palyginti su 6,3 % imatinibo gydytų pacientų. Vienas pacientas, vartojęs bozutinibą, ir 7 pacientai, vartoję imatinibą, mirė tyrimo metu.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta lentelėje Nr. 3.

**Lentelė Nr. 3. *mITT* populiacijos SMA duomenų 12-ąjį ir 18-ąjį mėnesiais bei PCiA duomenų 12-ąjį mėnesį santrauka pagal gydymo grupes**

Atsakas	Bozutinibas (N = 246)	Imatinibas (N = 241)	Vienpusio kriterijaus p vertė
<b>Stiprus molekulinis atsakas (n, %)</b>			
SMA 12-tąjį mėnesį (95 % PI)	116 (47,2) <sup>a</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 <sup>a</sup>
SMA 18-tąjį mėnesį (95 % PI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 <sup>b</sup>
<b>Pilnas citogenetinis atsakas 12-ąjį mėnesį (n, %)</b>			
PCiA (95 % PI)	190 (77,2) <sup>a</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 <sup>a</sup>

Pastaba. SMA apibrėžtas kaip  $\leq 0,1$  % *BCR-ABL* santykis su ABL pagal tarptautinę skalę (atitinkantis  $\geq 3$  logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip 3 000 ABL transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu). Pilnas citogenetinis atsakas apibrėžtas kaip *Ph+* metafazių nebuvimas chromosomos kariotipo analizėje, atliktoje su  $\geq 20$  metafazių, paimtų iš kaulų čiulpų aspirato, arba SMA, jeigu nėra tinkamo citogenetinio vertinimo.

Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; PI = pasikliautinis intervalas; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel tyrimas; PCiA = pilnas citogenetinis atsakas; *mITT* = modifikuota ketinama gydyti populiacija; SMA = stiprus molekulinis atsakas; N / n = pacientų skaičius; *Ph+* = *Philadelphia* chromosomai teigiamas.

<sup>a</sup> Statistiškai reikšmingas palyginimas iš anksto nustatytame reikšmingumo lygyje; pagrįsta CMH tyrimu, kurio rezultatai susluoksniuoti pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

<sup>a</sup> pagrįsta CMH tyrimu, kurio rezultatai susluoksniuoti pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

12-ąjį mėnesį *mITT* populiacijos MA<sup>4</sup> rodiklis (apibrėžtas kaip  $\leq 0,01$  % *BCR-ABL* [atitinkantis  $\geq 4$  logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės] esant ne mažiau kaip 9 800 ABL transkriptų) buvo aukštesnis bozutinibo gydymo grupėje, palyginti su imatinibo gydymo grupe (atitinkamai 20,7 % [95 % PI: 15,7%; 25,8 %], palyginti su 12,0 % [95 % PI: 7,9 %; 16,1 %]; vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0052).

3-ąjį, 6-ąjį ir 9-ąjį mėnesiais pacientų, kuriems nustatytas SMA, proporcinė dalis bozutinibo gydymo grupėje buvo didesnė, palyginti su imatinibo gydymo grupe (lentelė Nr. 4).



**Lentelė Nr. 4. *mITT* populiacijos SMA duomenų 3-įjį, 6-ąjį ir 9-ąjį mėnesiais palyginimas pagal gydymą**

Laikas	Tiriamųjų, kuriems nustatytas SMA, skaičius (%)		Vienpusio kriterijaus p vertė <sup>a</sup>
	Bozutinibas (N = 246)	Imatinibas (N = 241)	
3 mėnuo (95 % PI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
6 mėnuo (95 % PI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	<0,0001
9 mėnuo (95 % PI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Pastaba. Procentinės dalys nustatytos atsižvelgiant į pacientų skaičių kiekvienoje gydymo grupėje. SMA apibrėžtas kaip  $\leq 0,1$  % *BCR-ABL* santykis su ABL pagal tarptautinę skalę (atitinkantis  $\geq 3$  logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip 3 000 ABL transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu).

Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; PI = pasikliautinis intervalas; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel tyrimas; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; *mITT* = modifikuota ketinama gydyti populiacija; SMA = stiprus molekulinis atsakas; *Ph+* = *Philadelphia* chromosomai teigiamas.

<sup>a</sup> p vertė pagrįsta CMH tyrimu, kurio rezultatai susluoksniuoti pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

48-ąją savaitę *mITT* populiacijos kaupiamasis SMA dažnis, pritaikytas pagal konkuruojančios rizikos nutraukti gydymą dėl SMA nebuvimo modelį bozutinibo gydymo grupėje buvo didesnis, palyginti su imatinibo gydymo grupe (45,1 % [95 % PI: 38,8 %; 51,2 %], palyginti su 33,7% [95 % PI: 27,8 %; 39,6 %]; santykinė rizika [SR] pagal sluoksniuotą proporcinį pavojų subdistribucijos modelį: 1,35 [95 % PI: 1,07; 1,70], vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0086). Laiko iki SMA mediana reagavusiems į gydymą *mITT* populiacijoje siekė 24,7 savaičių bozutinibo gydymo grupėje, palyginti su 36,3 savaičių imatinibo gydymo grupėje.

48-ąją savaitę *mITT* populiacijos kaupiamasis PCiA dažnis, pritaikytas pagal konkuruojančios rizikos nutraukti gydymą dėl PCiA nebuvimo modelį bozutinibo gydymo grupėje buvo didesnis, palyginti su imatinibo gydymo grupe (79,1 % [95 % PI: 73,4 %; 83,7 %], palyginti su 67,3 % [95 % PI: 60,9 %; 72,8 %]; SR: 1,38 [95 % PI: 1,13; 1,68], vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0003). Laiko iki PCiA mediana (tik reagavusiems į gydymą) buvo 23,9 savaičių bozutinibo grupėje, palyginti su 24,3 savaičių imatinibo grupėje.

BI įverčiai pagal Kaplan-Meier 48-ąją savaitę *mITT* populiacijos bozutinibą ir imatinibą vartojusiems pacientams atitinkamai buvo 99,6 % (95 % PI: 97,1 %; 99,9 %) ir 97,9 % (95 % PI: 95,0 %; 99,1 %).

Papildomų mirčių arba transformacijų *ITT* populiacijoje nenustatyta.

*Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys LF, AP ir BF LML, kuriems pasireiškė atsparumas imatinibui arba netoleravimas*

Keliuose centruose buvo atliktas vienos grupės I ar II fazės atviras tyrimas pacientų, sergančių lėtinės fazės, akceleracijos fazės ir blastų fazės LML, kuriems pasireiškė atsparumas imatinibui arba netoleravimas, gydymo bozutinibu 500 mg doze vieną kartą per parą veiksmingumui ir saugumui įvertinti, sudarant atskiras pacientų, kuriems yra lėtinė, akceleracijos arba blastų fazė, pirmiau gydytų 1 TKI (imatinibu) arba daugiau kaip 1 TKI (imatinibu, o vėliau – dazatinibu ir [arba] nilotinibu), grupes.

Bozutinibu šių tyrimų metu buvo gydyti 570 pacientų, įskaitant pacientus, kuriems buvo LML LF, pirmiau gydytus tik 1 TKI (imatinibu), pacientus, kuriems buvo LML LF, pirmiau gydytus imatinibu ir bent 1 papildomu TKI (dazatinibu ir [arba] nilotinibu), pacientus, kuriems buvo LML akceleracijos arba blastų fazė, pirmiau gydytus bent 1 TKI (imatinibu), ir pacientus, kuriems buvo *Ph+* ŪLL, pirmiau gydytus bent vienu TKI (imatinibu).

Svarbiausioji vertinamoji veiksmingumo baigtis šiame tyrime buvo stipraus citogeninio atsako (SCiA) dažnis 24-tą savaitę pacientams, kuriems buvo imatinibui atsparios LML LF, pirmiau gydytiems tik 1 TKI (imatinibu). Kitos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo kaupiamais SCiA dažnis, laikotarpio iki SCiA ir SCiA trukmė bei laikotarpio iki PHA ir PHA trukmė pacientams, kuriems buvo LML LF, pirmiau gydytiems tik 1 TKI (imatinibu). Vertinamosios baigtys pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti ir imatinibu, ir bent 1 papildomu TKI, buvo kaupiamais SCiA dažnis, laikotarpio iki SCiA ir PCiA trukmė bei laikotarpio iki PHA ir PHA trukmė. Kitos vertinamosios baigtys pacientams, kuriems buvo LML AF arba BF, pirmiau gydytiems bent 1 TKI (imatinibu), buvo kaupiamasis bendrasis hematologinis atsakas (BHA) ir laikotarpio iki BHA pasireiškimo bei BHA trukmė. Kitos vertinamosios baigtys buvo AF perėjimas į BF, išgyvenimas ligai neprogresuojant ir BI visose grupėse.

#### *LF*

Veiksmingumo pacientams, kuriems yra *Ph+* LML LF, pirmiau gydytiems imatinibu ir bent 1 papildomu TKI (stebėti ne trumpiau kaip 48 mėnesius, gydymo trukmės mediana – 9 mėnesiai, o 24,4 % 48-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą), ir pacientams, kuriems yra *Ph+* LML LF, pirmiau gydytiems vien tik imatinibu (stebėti ne trumpiau kaip 60 mėnesių, gydymo trukmės mediana – 26 mėnesiai, o 40,5 % 60-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą) duomenys pateikti lentelėje Nr. 5.

#### *AF ir BF LML sergantiems pacientams*

Gydymo veiksmingumo duomenys gydant *Ph+* LML sergančius pacientus, kuriems yra AF (stebėti ne trumpiau kaip 48 mėnesius ir gydymo trukmės mediana – 10 mėnesių, o 17,7 % 48-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą) ir BF (stebėti ne trumpiau kaip 48 mėnesius ir gydymo trukmės mediana – 2,8 mėnesio, o 3,1 % 48-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą), pateikti lentelėje Nr. 5.

**Lentelė Nr. 5. Pirmiau gydytų pacientų, sergančių lėtinės arba pažengusios fazės LML, veiksmingumo duomenys \***

	<i>Ph+</i> LML LF, Pirmesnis gydymas vienu imatinibu	<i>Ph+</i> LML LF Pirmesnis gydymas imatinibu ir dazatinibu ar nilotinibu	Akceleracijos fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu	Blastų fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu
<b>Kaupiamasis citogenetinis atsakas <sup>a</sup></b>	N=262	N=112	N=72	N=54
SCiA, % (95 % PI)	59,5 (53,3, 65,5)	40,2 (31,0, 49,9)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
PCiA, % (95 % PI)	49,6 (43,4, 55,8)	32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
<b>Laikotarpis, po kurio pasireiškė SCiA tik reagavusiems pacientams<sup>b</sup> (savaitėmis) (95 % PI)</b>	12,3 (12,1, 12,7)	12,3 (12,0, 14,1)	12,0 (11,9, 12,1)	8,2 (4,3, 12,0)
<b>SCiA trukmė <sup>b</sup></b>	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M 1 ir 2 metais %(95 %PI) <sup>c</sup>	76,4(68,5, 82,5)	72,0(55,1, 83,4)	62,2(41,1, 77,6)	21,2(5,2, 44,2)
K-M 4 ir 5 metais %(95 %PI) <sup>c</sup>	71,1(62,6, 78,0)	69,3(52,3, 81,3)	46,7(27,1, 64,1)	21,2(5,2, 44,2)
<b>Mediana (savaitėmis)(95 %PI)</b>	N/P	N/P	84,0(24,0, N/N)	29,1(11,9, 38,3)

	<i>Ph+</i> LML LF, Pirmesnis gydymas vienu imatinibu	<i>Ph+</i> LML LF Pirmesnis gydymas imatinibu ir dazatinibu ar nilotinibu	Akceleracijos fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu	Blastų fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu
<b>Kaupiamasis hematologinis atsakas<sup>d</sup></b>	N=283	N=117	N=72	N=60
<b>Bendrasis, %(95 % PI)</b>	D/N	D/N	56,9(44,7, 68,6)	28,3(17,5, 41,4)
<b>Stiprus, %(95 % PI)</b>	D/N	D/N	46,2(35,3, 59,3)	18,3(9,5, 30,4)
<b>Pilnas, %(95 % PI)</b>	86,6(82,0, 90,3)	73,5(64,5, 81,2)	33,3(22,7, 45,4)	16,7(8,3, 28,5)
<b>Laikotarpis, po kurio pasireiškė PHA tik reagavusiems pacientams (sav.) (95 % PI)</b>	D/N	D/N	12,0 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
<b>PHA / BHA trukmė<sup>e</sup></b>	N=245	N=84	N=41	N=17
<b>K-M 1 ir 2 metais, %(95% PI)<sup>c</sup></b>	71,9(65,1, 77,6)	73,4(61,7, 82,1)	78,2(59,4, 89,0)	28,4(7,8, 53,9)
<b>K-M 4 ir 5 metais, %(95 % PI)</b>	66,0(58,8, 72,3)	62,9(50,1, 73,3)	52,0(32,3, 68,5)	19,0(3,3, 44,5)
<b>Mediana (savaitėmis)(95 %PI)</b>	N/P	N/P	207,0(63,1, N/N)	32,0(29,0, 54,6)
<b>AF perėjimas į BF<sup>f</sup></b>	N=284	N=119	N=79	D/N
<b>Perėjimas gydymo metu, n</b>	15	5	3	
<b>Išgyvenimas ligai neprogresuojant<sup>f</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>K-M 1 ir 2 metais, %(95% PI)<sup>c</sup></b>	80,0(73,9, 84,8)	75,1(64,6, 82,9)	66,8(53,4, 77,1)	16,1(6,6, 29,3)
<b>K-M 4 ir 5 metais, %(95 %PI)<sup>c</sup></b>	72,5(65,6, 78,2)	65,1(53,1, 74,8)	40,8(26,6, 54,5)	8,0(1,7, 21,2)
<b>Mediana (mėn.) (95% PI)</b>	N/P	N/P	22,1(14,6, N/N)	4,4(3,2, 8,5)
<b>Bendrasis išgyvenimas<sup>f</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>K-M 1 ir 2 metais, %(95%PI)<sup>c</sup></b>	91,2(87,1, 94,0)	91,3(84,5, 95,2)	78,1(67,1, 85,8)	42,1(29,7, 53,9)
<b>K-M 4 ir 5 metais, %(95 %PI)</b>	83,1(77,5, 87,4)	77,0(66,9, 84,4)	58,4(45,6, 69,1)	20,1(6,2, 39,8)
<b>Mediana (mėn.) (95% PI)<sup>c</sup></b>	N/P	N/P	N/P	10,9(8,7, 19,7)

\* Pacientų pogrupių veiksmingumo duomenys, kurie atitinka patvirtintą indikaciją, aprašyti tekste toliau.

Duomenų įvertinimo data: 2015 m. spalio 2 d.

Citogenetinio atsako kriterijai: stiprus citogenetinis atsakas apima pilną (0% *Ph+* metafazių kaulų čiulpuose arba < 1 % teigiamų ląstelių fluorescentinės *in situ* hibridizacijos [FISH]) būdu ar dalinį (1%-35%) citogenetinį atsakus. Citogenetinis atsakas pagrįstas procentine *Ph+* metafazių dalimi iš  $\geq 20$  metafazinių ląstelių kiekviename kaulų čiulpų mėginyje. FISH analizę ( $\geq 200$  ląstelių) galima naudoti citogenetiniam įvertinimui po pradinio, jeigu nėra  $\geq 20$  metafazių.

Bendrasis hematologinis atsakas (BHA) = stiprus hematologinis atsakas (pilnas hematologinis atsakas + nėra leukemijos požymių) arba perėjimas į lėtinę fazę (PLF). Atsakas visais atvejais buvo patvirtintas po 4 savaičių. Pilnas hematologinis atsakas (PHA LML AF ir BF atvejais: baltųjų kraujo ląstelių kiekis mažesnis arba lygus institucinei viršutinei normos ribai (VNR), trombocitų kiekis didesnis arba lygus 100 000/mm<sup>3</sup> ir mažesnis kaip 450 000/mm<sup>3</sup>, absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) didesnis arba lygus 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, mažiau kaip 5 % mielocitų + metamielocitų kaulų čiulpuose, mažiau kaip 20 % bazofilų periferiniame kraujyje ir nėra pažeidimų ne kaulų čiulpuose. Nėra leukemijos požymių (NLP): atitinka visus PHA kriterijus, išskyrus tai, kad gali būti trombocitopenija (trombocitų kiekis didesnis arba lygus 20 000/mm<sup>3</sup> ir mažesnis kaip 100 000/mm<sup>3</sup>) ir (arba) neutropenija (ANK didesnis arba lygus 0,5 x 10<sup>9</sup>/l ir mažesnis kaip 1,0 x 10<sup>9</sup>/l). Perėjimas į lėtinę fazę (PLF) = požymių, atitinkančių akceleracijos arba blastų fazes, išnykimas, bet yra lėtinės fazės požymiai.

Santrumpos: AF = akceleracijos fazė; BF = blastų fazė; *Ph+* = Philadelphia chromosomai teigiama; LF = lėtinė fazė; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; K-M = Kaplan-Meier; N/n = pacientų skaičius; N/A = neaktualu; N/P = nepasiekta per minimalų stebėjimą; N/N = nenustatoma; PI = pasikliautinis intervalas; SCiA = stiprus citogenetinis atsakas; PCiA = pilnas citogenetinis atsakas; BHA = bendrasis hematologinis atsakas; PHA = pilnas hematologinis atsakas.

- a. Apima pacientus (N) su galiojančiu pradinio įvertinimu. Analizė leidžia pacientus, kuriems pasireiškė atsakas prieš tyrimą ir atsakas išsilaiko po pradinio įvertinimo laikyti pacientais, kurie reagavo į gydymą. Trumpiausias stebėjimo laikotarpis (nuo paskutiniojo paciento pirmosios dozės pavartojimo laiko iki duomenų įvertinimo datos) ir 48 mėnesiai LF, AF ir BF atvejais.
- b. Apima pacientus (N), kuriems buvo pasiektas arba palaikomas SCiA.
- c. 2-aisiais metais (24-ąjį mėnesį) ir 5-aisiais metais (60-ąjį mėnesį) LF gydant tik imatinibu ir 1-aisiais metais (12-ąjį mėnesį) bei 4-aisiais metais (48-ąjį mėnesį) gydant LF imatinibu ir bent 1 kitu TKI, gydant AF ir BF.
- d. Imties dydis (N) apima pacientus su galiojančiais pradinio hematologinio įvertinimo duomenimis. Šios analizės leidžia pacientus, kuriems pasireiškė atsakas prieš tyrimą ir atsakas išsilaiko po pradinio įvertinimo, laikyti pacientais, kurie reagavo į gydymą.
- e. Apima pacientus (N), kuriems buvo pasiektas arba palaikomas PHA (pacientams, kuriems yra LF) ir BHA (pacientams, kuriems yra AF ir BF).
- f. Įskaitant pacientus (N), kurie buvo pavartoję bent 1 bozutinibo dozę.

Remiantis ribota klinicine informacija, gauta I ar II fazės tyrimo metu, yra duomenų, kad buvo stebėtas tam tikras klinikinis veiksmingumas pacientams, turintiems *BCR-ABL* mutacijų (žr. lentelę Nr. 6).

**Lentelė Nr. 6. Atsakas, atsižvelgiant į pradinę *BCR-ABL* mutacijos būseną tiriamojoje LF LML populiacijoje: pirmiau vartoti imatinibas bei dasatinibas ir (arba) nilotinibas (trečios eilės)**

Pradinė <i>BCR-ABL</i> mutacijos būseną	Pradinis dažnis n (%) <sup>a</sup>	Pasiektas arba palaikomas SCiA Atsakas/tirti <sup>b</sup> (%) N=112
Mutacija įvertinta	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Mutacijos nerasta	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Bent 1 mutacija	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dazatinibui atsparios mutacijos	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinibui atsparios mutacijos <sup>c</sup>	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)

Duomenų įvertinimo data: 2015 m. spalio 2 d.

Pastaba. Pradinės mutacijos buvo nustatytos prieš pacientui išgeriant pirmąją tiriamojo vaistinio preparato dozę. Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; LF = lėtinė fazė; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; SCiA = stiprus citogenetinis atsakas; N/n = pacientų skaičius.

<sup>a</sup> Procentinė dalis apskaičiuota remiantis pacientų, kurie turėjo pradinę mutacijos įvertinimą, skaičiumi.

<sup>b</sup> Tiriamąją populiaciją sudaro pacientai, kurie turėjo galiojančią pradinę ligos įvertinimą.

<sup>c</sup> Du šios grupės pacientai turėjo daugiau kaip 1 mutaciją.

Vienam pacientui, turėjusiam E255V mutaciją, pirmiau gydytam nilotinibu, buvo pasiektas PHA kaip geriausias atsakas.

Tyrimai *in vitro* parodė ribotą bozutinibo aktyvumą prieš T315I arba V299L mutaciją. Todėl nesitikima klinikinio aktyvumo pacientams, turintiems šias mutacijas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti LML gydymo Bosulif tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir, prireikus, atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę bozutinibo dozę (500 mg) su maistu, absoliutus bioprieinamumas buvo 34%. Absorbcija buvo santykinai lėta, laikotarpio, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $t_{max}$ ), mediana buvo 6 valandos. Bozutinibui būdingas nuo dozės priklausomas  $AUC$  ir  $C_{max}$  didėjimas dozių kitimo nuo 200 iki 600 mg diapazone. Maistas padidino bozutinibo  $C_{max}$  1,8 karto,  $AUC$  – 1,7 karto, palyginti su pavartotu nevalgius. LML sergantiems pacientams, esant pusiausvyrajai būsenai,  $C_{max}$  (geometrinis vidurkis, kintamumo koeficientas [KK] %) buvo 145 (14) ng/ml, o  $AUC_{ss}$  (geometrinis vidurkis, KK %) buvo 2 700 (16) ng•val./ml skiriant 400 mg bozutinibo per parą su maistu. Vartojant 500 mg bozutinibo per parą su maistu,  $C_{max}$  buvo 200 (6) ng/ml, o  $AUC_{ss}$  3 640 (12) ng•val./ml. Bozutinibo tirpumas priklauso nuo pH ir sumažėja, padidėjus skrandžio pH (žr. 4.5 skyrių).

### Pasiskirstymas

Suleidus vienkartinę 120 mg bozutinibo dozę į veną sveikiems žmonėms, bozutinibo vidutinis tariamas pasiskirstymo tūris (% variacijos koeficientas {VK}) buvo 2,331 (32) l. Tai rodo, kad bozutinibas plačiai pasiskirsto už kraujagyslių esančiuose audiniuose.

Daug bozutinibo prisijungia prie sveikų tiriamųjų plazmos baltymų *in vitro* (94 %) ir *ex vivo* (96 %), ir prisijungimas nepriklauso nuo koncentracijos.

### Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* ir *in vivo* parodė, kad pagrindinė bozutinibo (pirminės medžiagos) metabolizmo žmogaus organizme vieta yra kepenyse. Žmogui išgėrus vienkartinę dozę arba geriant kartotines bozutinibo dozes (400 arba 500 mg), pagrindiniai kraujyje cirkuliuojantys metabolitai yra oksidechlorintas (M2) ir *N*-demetilintas (M5) bozutinibas, ir ne toks svarbus kraujyje cirkuliuojantis metabolitas–bozutinibo *N*-oksidai (M6). *N*-demetilinto metabolito sisteminė ekspozicija sudarė 25 % pirminės medžiagos, o oksidechlorinuoto metabolito–19 % pirminės medžiagos. Visų 3 metabolitų aktyvumas sudarė ≤ 5 % bozutinibo aktyvumo *Src*-transformuotų fibroblastų nepriklausomo prisijungimo proliferacijos mėginiuose. Bozutinibas ir *N*-demetilintas bozutinibas buvo pagrindinės su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos išmatose. Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad pagrindinis CYP izofermentas, kuris veikia bozutinibo metabolizmą, yra CYP3A4, o vaistinių preparatų sąveikos tyrimai parodė, kad ketokonazolas ir rifampicinas daro žymų poveikį bozutinibo farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių). Nepastebėta, kad bozutinibo metabolizmą veiktų CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 arba 3A5 izofermentai.

### Eliminacija

Suleidus vieną 120 mg bozutinibo dozę į veną sveikiems žmonėms, vidutinis (% VK) pusinės eliminacijos periodas truko maždaug 35.5 (24) valandas, o vidutinis (% VK) klirensas buvo 61.9 (26) l/val. Geriamojo bozutinibo masės pusiausvyros tyrimo duomenimis, vidutiniškai 94,6 % visos dozės pašalinoma iš organizmo per 9 paras: šalinimas su išmatomis (91,3 % dozės) buvo pagrindinis ekskrecijos būdas, o 3,29 % dozės buvo pašalinta su šlapimu. Septyniasdešimt penki procentai dozės iš organizmo buvo pašalinta per 96 valandas. Nepakitusio bozutinibo su šlapimu šalinama mažai (maždaug 1 % suvartotos dozės) ir iš sveikų, ir iš turinčių išplitusių piktybinių solidinių navikų tiriamųjų organizmo.

## Specialių grupių pacientai

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Buvo įvertintas 200 mg bozutinibo dozės vartojimas su maistu 18 tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi (A, B ir C klasės pagal Child-Pugh), kohortoje ir 9 sveikų tiriamųjų. Bozutinibo  $C_{max}$  plazmoje, esant A, B ir C klasėms pagal Child-Pugh, padidėjo atitinkamai 2,4 karto, 2 kartus ir 1,5 karto, o bozutinibo  $AUC$  plazmoje padidėjo atitinkamai 2,3 karto, 2 kartus ir 1,9 karto. Bozutinibo  $t_{1/2}$  pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo didesnis, palyginti su sveikų tiriamųjų.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Per vieną inkstų sutrikimo tyrimą 26 tiriamiesiems su lengvu, vidutiniu arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, taip pat 8 atitinkamiems sveikiems savanoriams buvo su maistu skirta viena 200 mg bozutinibo dozė. Inkstų funkcijos sutrikimas buvo vertinamas pagal  $KL_{kr}$  (apskaičiuotą pagal Cockcroft-Gault formulę):  $KrKL < 30$  ml/min. (sunkus inkstų funkcijos sutrikimas),  $30 \leq KL_{kr} \leq 50$  ml/min. (vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas) ir  $50 < KL_{kr} \leq 80$  ml/min. (lengvas inkstų funkcijos sutrikimas). Tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas,  $AUC$  palyginus su sveikais savanoriais padidėjo atitinkamai 35 % ir 60 %. Maksimali ekspozicija  $C_{max}$  vidutinio ir sunkaus sutrikimo grupėse padidėjo atitinkamai 28 % ir 34 %. Bozutinibo ekspozicija nepadidėjo tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo tik lengvai sutrikusi. Tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi, bozutinibo pusinės eliminacijos periodas buvo panašus kaip ir sveikų tiriamųjų.

Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai pagrįstas šio tyrimo rezultatais ir žinoma tiesine bozutinibo farmakokinetika 200–600 mg dozių diapazone.

### *Amžius, lytis ir rasė*

Oficialių tyrimų šiems demografiniams veiksniams įvertinti neatlikta. Pacientų, sergančių  $Ph$  + leukemija arba turinčių piktybinių solidinių navikų, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad amžius, lytis, kūno masė ar rasė nedaro kliniškai reikšmingos įtakos.

### *Vaikų populiacija*

Bosulif tyrimų su pacientais, kuriems yra mažiau kaip 18 metų, iki šiol neatlikta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Buvo atlikti bozutinibo farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir fotoksinio poveikio tyrimai.

### Farmakologinis saugumas

Bozutinibas neveikė kvėpavimo funkcijos. Centrinės nervų sistemos (CNS) tyrimo duomenimis, padidėjo bozutinibu gydytų žiurkių vyzdžiai ir sutriko eiseną. Koncentracijos, kurioms esant poveikis vyzdžių dydžiui nepasireiškia (angl., *no observed effect level [NOEL]*) nenustatytos, bet eisenos sutrikimo  $NOEL$  buvo esant maždaug 11 kartų didesnei ekspozicijai už esančią žmogaus, vartojančio gydymą 400 mg dozę, organizme ir 8 kartus didesnei ekspozicijai už esančią žmogaus, vartojančio gydymą 500 mg dozę (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $C_{max}$  atitinkamų rūšių organizme). Bozutinibo aktyvumas *in vitro*  $hERG$  mėginiuose rodo, kad gali pailgėti širdies skilvelių repolarizacijos laikas (QTc). Geriamojo bozutinibo tyrimo su šunimis duomenimis, bozutinibas nesukelia kraujospūdžio pokyčių, nenormalų prieširdinių ar skilvelinių aritmijų arba PR, QRS ar QTc pailgėjimo EKG, kai ekspozicija yra iki 3 kartų didesnė už esančią žmogaus, vartojančio gydymą 400 mg dozę, organizme ir 2 kartus didesnė už esančią žmogaus, vartojančio gydymą 500 mg dozę, organizme (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $C_{max}$  atitinkamų rūšių organizme). Buvo stebėtas vėluojantis širdies plakimo padažnėjimas. Į veną leidžiamo vaistinio preparato tyrimo su šunimis duomenimis, buvo stebėtas laikinas širdies plakimo padažnėjimas ir kraujospūdžio sumažėjimas bei minimalus QTc pailgėjimas (< 10 ms), kai ekspozicijos buvo maždaug nuo 6 iki 20 kartų didesnės už esančią žmogaus, vartojančio gydymą 400 mg dozę, organizme ir nuo 4 iki 15 kartų didesnės už

esančią žmogaus, vartojančio gydomąją 500 mg dozę, organizme (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $C_{max}$  atitinkamų rūšių organizme). Stebėto poveikio ryšys su gydymu vaistiniu preparatu abejotinas.

#### Kartotinių dozių toksinis poveikis

Iki 6 mėnesių trukę kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su žiurkėmis ir iki 9 mėnesių trukę tyrimai su šunimis parodė, kad svarbiausias bozutinibo toksinio poveikio organas taikynys yra virškinimo sistema. Toksinio poveikio klinikiniai požymiai buvo išmatų pokyčiai ir jie buvo susiję su maisto suvartojimo sumažėjimu bei kūno masės mažėjimu, kurie kartais lėmė mirtį arba planinę eutanaziją.

Histopatologinio tyrimo duomenimis, buvo stebėtas virškinimo trakto ertmių išsiplėtimas, taurinių ląstelių hiperplazija, kraujavimas, erozija ir edema bei sinusinė eritrocitozė ir kraujavimas iš pasaito limfmazgių. Be to, buvo nustatyta, kad žiurkių organas taikynys yra kepenys. Toksiškumas buvo apibūdinamas kepenų masės padidėjimu, susijusiu su kepenų ląstelių hipertrofija, kuri pasireiškė be mikroskopinių citotoksinio poveikio kepenų ląstelėms požymių ir šio toksinio poveikio reikšmė žmogui nežinoma. Ekspozicijos skirtingų rūšių organizme palyginimas rodo, kad ekspozicijos, kurios nesukėlė nepageidaujamų reiškinių 6-ą ir 9-ą toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis mėnesiais, atitinkamai buvo panašios į esančią žmogaus, vartojančio gydomąją 400 mg arba 500 mg dozę, organizme (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $AUC$  atitinkamų rūšių organizme).

#### Genotoksinis poveikis

Genotoksinio poveikio tyrimai su bakterijų sistemomis *in vitro* ir žinduolių sistemomis *in vitro* ir *in vivo* su metabolizmo aktyvinimu ir be metabolizmo aktyvinimo nepateikė jokių bozutinibo mutageninio poveikio įrodymų.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Vaisingumo tyrimo su žiurkėmis duomenimis, šiek tiek sumažėjo patinų vislumas. Patelėms buvo stebėtas embriono rezorbcijų padaugėjimas ir implantacijų bei gyvybingų embrionų sumažėjimas. Vartojant dozes, kurias vartojant, nebuvo pastebėta nepageidaujamo poveikio patinų (30 mg/kg per parą) ar patelių (3 mg/kg per parą) reprodukcijai, ekspozicijos buvo atitinkamai 0,6 ir 0,3 karto didesnės už esančią žmogaus, vartojančio gydomąją 400 mg dozę, organizme, bei atitinkamai 0,5 ir 0,2 karto didesnės už esančią žmogaus, vartojančio gydomąją 500 mg dozę, organizme (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $AUC$  atitinkamos rūšies organizme). Negali būti atmestas poveikis vyrų vaisingumui (žr. 4.6 skyrių).

Su bozutinibu susijusios radioaktyvios medžiagos ekspozicija vaisiaus organizme nėštumo metu buvo nustatyta placentos persodinimo tyrimo su besiveisiančiomis *Sprague-Dawley* žiurkėmis metu. Kitame tyrime 1, 3 ir 10 mg/kg per parą bozutinibo dozės buvo sušertos vaikingoms žiurkėms organogenezės laikotarpiu. Šio tyrimo metu vaikingų žiurkių organizme nesudarė pakankama bozutinibo ekspozicija, kad būtų galima išsamiai įvertinti nepageidaujamas pasekmes. Toksinio poveikio vystymuisi su triušiais duomenimis, vartojant motininei patelei toksiškas dozes, buvo stebėti vaisiaus apsigimimai (krūtinkaulio susilieėjimas ir 2 vaisiai turėjo įvairių visceralinių vystymosi sutrikimų) ir šiek tiek sumažėjo vaisiaus kūno masė. Didžiausia triušiams tirta ekspozicija (10 mg/kg), kuri nesukėlė nepageidaujamo poveikio vaisiui, buvo 0,9 ir 0,7 karto didesnė už esančią žmogaus, vartojančio atitinkamai gydomąją 400 arba 500 mg dozę, organizme (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $AUC$  atitinkamos rūšies organizme).

*Sprague-Dawley* žiurkėms laktacijos laikotarpiu sugirdžius vienkartinę (10 mg/kg) radioaktyvaus [ $^{14}C$ ] žymėtojo bozutinibo dozę, radioaktyvi medžiaga greitai išsiskyrė į pieną (praėjus 0,5 val. po dozės pavartojimo). Radioaktyvios medžiagos koncentracija piene buvo iki 8 kartų didesnė už koncentraciją plazmoje. Tai sudarė galimybę žindomų jauniklių plazmoje atsirasti išmatuojamoms koncentracijoms.

#### Kancerogeniškumas

Bozutinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio 2 metus trukusio kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu.

### Fototoksinis poveikis

Nustatytas bozutinibo gebėjimas absorbuoti UV-B ir UV-A spindulius ir pasiskirstymas pigmentinių žiurkių odoje bei kraujagysliniame akies obuolio apvalkale. Vis dėlto bozutinibas nesukėlė fototoksinio poveikio pigmentinių žiurkių odai ar akims vartojant bozutinibą veikiant UV spinduliams, kai bozutinibo ekspozicijos buvo iki 3 kartų ir 2 kartus didesnės už esančią žmogaus, vartojančio atitinkamai 400 ir 500 mg dozę, organizme (atsižvelgiant į neprisijungusios frakcijos  $C_{max}$  atitinkamų rūšių organizme).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)  
Poloksameras 188  
Povidonas (E1201)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis 3350  
Talkas (E553b)

*Papildomai Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės*  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

*Papildomai Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės*  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

*Papildomai Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės*  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Baltos spalvos, nepermatoma 3 sluoksnių PVC/Polichlortrifluoretenas/PVC lizdinė plokštelė, sandariai įlieta į įspaudžiamą folijos pamušalą, kurioje yra 14 arba 15 tablečių.

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28, 30 arba 112 tablečių



Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 arba 30 tablečių.

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 arba 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2013 m. kovo 27 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. vasario 08 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldallee 1

79090 Freiburg

Vokietija

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

### • Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

### • Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

## E. SPECIFINIS IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 7 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis::

Aprašymas	Terminas
Atviru būdu keliuose centruose atlikti vienos grupės bozutinibo veiksmingumo ir saugumo tyrimą su pacientais, kuriems diagnozuota Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija ( <i>Ph</i> + LML), pirmiau gydytais vienu ar daugiau tirozino kinazės inhibitoriumi (-ių), kai nusprendžiama, kad jiems netinka skirti gydymo imatinibu, nilotinibu ir dazatinibu.	Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita: 2018 m. rugsėjo mėn. 30 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės  
bozutinibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg bozutinibo (monohidrato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės.  
30 plėvele dengtų tablečių.  
112 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/818/001 (28 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/13/818/002 (30 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/818/005 (112 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Bosulif 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės  
bozutinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės  
bozutinibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg bozutinibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės.  
30 plėvele dengtų tablečių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/818/006 (28 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/13/818/007 (30 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Bosulif 400 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės  
bozutinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės  
bozutinibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg bozutinibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės.  
30 plėvele dengtų tablečių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/818/003 (28 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/13/818/004 (30 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Bosulif 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės  
bozutinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės**

**Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės**

**Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės**

bozutinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Bosulif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bosulif
3. Kaip vartoti Bosulif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bosulif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Bosulif ir kam jis vartojamas**

Bosulif sudėtyje yra veikliosios medžiagos bozutinibo. Šiuo vaistu gydomi suaugę pacientai, sergantys serga leukemija, vadinama Philadelphia chromosomai teigiama (teigiama *Ph*) lėtine mieloidine leukemija (LML), kuriems ji diagnozuota pirmą kartą ir kuriems pirmiau LML gydyti skirti vaistai arba buvo neveiksmingi, arba netiko. Teigiama *Ph* LML yra kraujo vėžys, kuriuo sergant, organizmas gamina per daug tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių, kurios vadinamos granulocitais.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie tai, kaip veikia Bosulif ir kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į savo gydytoją.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Bosulif**

##### **Bosulif vartoti negalima**

- Jeigu yra alergija bozutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu gydytojas yra Jums sakęs, kad yra pažeistos ir nenormaliai funkcionuoja Jūsų kepenys.



## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Bosulif.

- **Jeigu yra arba anksčiau buvo atsiradę kepenų sutrikimų.** Pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau buvo atsiradę kepenų sutrikimų, įskaitant, bet kokio pobūdžio hepatitą (kepenų infekcinė liga arba uždegimas) arba anksčiau buvo pasireiškęs kuris nors iš išvardytų požymių ir simptomų: niežulys, akių ar odos pageltimas, šlapimo patamsėjimas ir skausmas arba diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus, kad iširtų kepenų funkciją prieš pradėdant gydymą Bosulif ir pirmaisiais 3 gydymo Bosulif mėnesiais bei visais atvejais, kai yra klinikinių indikacijų.
- **Jeigu pasireiškia viduriavimas ir vėmimas.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių ar simptomų: tuštinatės daugiau kartų per parą (peristaltikos suaktyvėjimas) nei normaliai, padaugėjo vėmimo epizodų, vemiame krauju, tuštinatės kraujingomis išmatomis (peristaltikos suaktyvėjimas) ar šlapime yra kraujo arba išmatos yra juodos spalvos (deguto juodumo išmatos). Turite pasiklausti gydytojo, ar vaistai, kuriuos vartojate vėmimui slopinti, nedidina širdies plakimo sutrikimų rizikos. Ypač svarbu pasitarti su savo gydytoju, jeigu norite vartoti vaistą, kurio sudėtyje yra domperidono, pykinimui ir (arba) vėmimui slopinti. Pykinimo ar vėmimo gydymas tokiais vaistais kartu vartojant Bosulif gali didinti pavojingų širdies plakimo sutrikimų (aritmijų) riziką.
- **Jeigu pasireiškia kraujavimo sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių ar simptomų, pavyzdžiui: nenormalus kraujavimas arba nesusižalojus atsiranda mėlynių.
- **Jeigu sergate infekcine liga.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių ar simptomų, pavyzdžiui: karščiavimas, šlapinimosi sutrikimas, pavyzdžiui, deginimas šlapinantis, pradėdate kosėti arba pradeda skaudėti gerklę.
- **Jeigu Jums yra skysčio susilaikymas.** Pasakykite gydytojui, jeigu gydantis Bosulif, pasireiškia kuris nors iš išvardytų skysčio kaupimosi organizme požymių ar simptomų, pavyzdžiui: patinsta kulkšnys, pėdos ar kojos, pasunkėja kvėpavimas, pasireiškia krūtinės skausmas arba kosulys (tai gali būti skysčio kaupimosi plaučiuose arba krūtinėje požymiai).
- **Jeigu pasireiškia širdies sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia širdies sutrikimai, pavyzdžiui: širdies plakimo sutrikimai (aritmijos) arba yra registruojamas nenormalus elektrinis signalas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu. Tai yra svarbu visais atvejais, bet ypač, jeigu Jums pasireiškia dažnas arba ilgalaikis viduriavimas, kaip buvo aprašyta anksčiau. Jeigu vartodami Bosulif alpstate (netenkate sąmonės) arba neritmiškai plaka širdis, nedelsdami pasakykite gydytojui, nes tai gali būti sunkios širdies būklės požymiai.
- **Jeigu Jums buvo pasakyta, kad yra sutrikusi inkstų funkcija.** Pasakykite gydytojui, jeigu dažniau šlapinatės ir išsiskiria didesnis kiekis šlapimo, kuris yra blyškios spalvos, arba jeigu rečiau šlapinatės ir išsiskiria mažesnis kiekis šlapimo, kuris yra tamsus. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu mažėja kūno masė arba patinsta pėdos, čiurnos, kojos, rankos ar veidas.
- **Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu.** Tai būtina, nes Bosulif gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.
- **Jeigu pasireiškia arba buvo pasireiškę kasos sutrikimų.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia pilvo skausmas ar diskomfortas.

- **Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų: sunkus odos bėrimas.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bent vienas iš požymių ir simptomų, susijusių su skausmingu plintančiu raudonu arba violetiniu bėrimu, ant gleivinių (pvz., burnos ir lūpų) susidarančiomis pūslėmis ir (arba) kitomis pažaidomis.
- **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų: skauda šoną, šlapime atsirado kraujo arba sumažėjo šlapimo kiekis.** Sergant labai sunkios formos liga organizmas gali nepajėgti pašalinti visų žuvusių vėžinių ląstelių liekanų. Tai vadinama navikų lizės sindromu ir gali sukelti inkstų nepakankamumą bei širdies problemas per pirmąsias 48 valandas po pirmosios Bosulif dozės suvartojimo. Gydytojas žino apie šį pavojų ir gali pasirūpinti, kad Jūsų organizme netrūktų skysčių, bei skirti kitų vaistų, padėsiančių išvengti tos būklės.

### **Vaikams ir paaugliams**

Bosulif nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų žmonėms. Šio vaisto tyrimų su vaikais ir paaugliais neatlikta.

### **Kiti vaistai ir Bosulif**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, vitaminus ir vaistažolių preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Kai kurie vaistai gali veikti Bosulif kiekį Jūsų organizme. Turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra toliau išvardytų veikliųjų medžiagų.

### **Šalutinio poveikio riziką gali didinti kartu su Bosulif vartojamos toliau išvardytos veikliosios medžiagos**

- Ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas, pozakonazolas ir flukonazolas (vartojami grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti).
- Klaritromicinas, telitromicinas, eritromicinas ir ciprofloksacinas (vartojami bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti).
- Nefazodonas (vartojamas depresijai gydyti).
- Mibefradilis, diltiazemas ir verapamilis (vartojami kraujospūdžiui mažinti žmonėms, kurių kraujospūdis yra padidėjęs).
- Ritonaviras, lopinaviras / ritonaviras, indinaviras, nelfinaviras, sakvinaviras, atazanaviras, amprenaviras, fosamprenaviras ir darunaviras (vartojami žmogaus imunodeficito virusų [ŽIV] infekcijai arba *AIDS* gydyti).
- Bocepreviras ir telapreviras (vartojami hepatitui C gydyti).
- Aprepitantas (vartojamas pykinimo ir vėmimo profilaktikai ir gydymui).
- Imatinibas (vartojamas tam tikros rūšies leukemijoms gydyti).
- Krizotinibas (vartojamas tam tikro tipo plaučių vėžiui, vadinamam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, gydyti).

### **Bosulif veiksmingumą gali mažinti toliau išvardytos veikliosios medžiagos**

- Rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei gydyti).
- Fenitoinas ir karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti).
- Bozentanas (vartojamas aukštam kraujospūdžiui plaučiuose mažinti [pasireiškia plautinės arterijos hipertenzija]).
- Nafcilinas (antibiotikas, kuris vartojamas bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti).
- Jonažolė (vaistažolių preparatas, kurio galima įsigyti be recepto), kuri vartojama depresijai gydyti.
- Efavirenas ir etravirinas (vartojami ŽIV infekcijai arba *AIDS* gydyti).
- Modafinilis (vartojamas tam tikriems miego sutrikimams gydyti).

Šių vaistų reiktų vengti vartoti gydantis Bosulif. Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, pasakykite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali keisti šių vaistų dozę, keisti Bosulif dozę arba skirti gydymą kitu vaistu.

### **Toliau išvardytos veikliosios medžiagos gali veikti širdies plakimą**

- Amjodaronas, dizopiramidas, prokainamidas, chinidinas ir sotalolis (vartojami širdies sutrikimui gydyti).
- Chlorokvinas, halofantrinas (vartojami maliarijai gydyti).
- Klaritromicinas ir moksifloksacinas (antibiotikai, kurie vartojami bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti).
- Haloperidolis (vartojamas psichikos ligoms, pavyzdžiui, šizofrenijai gydyti).
- Domperidonas (vartojamas pykinimui ir vėmimui gydyti arba pieno gamybai stimuliuoti).
- Metadonas (vartojamas skausmui malšinti).

Šiuos vaistus vartoti gydymo Bosulif metu reikia atsargiai. Jeigu vartojate kurį nors iš jų, apie tai pasakykite gydytojui.

Išvardyti vaistai yra ne vieninteliai, kurie gali sąveikauti su Bosulif.

### **Bosulif vartojimas su maistu ir gėrimais**

Bosulif nevirtokite su greipfrutais arba greipfrutų sultimis, nes tai gali didinti šalutinio poveikio riziką.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Aptarkite su savo gydytoju kontracepcijos priemones, jeigu yra nors kokia galimybė pastoti. Vėmimas ir viduriavimas gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą.

Bosulif gali pakenkti vaisiui, todėl Bosulif negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai nusprendžiama, kad tai neabejotinai būtina. Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Yra rizika, kad gydymas Bosulif sumažins vyro vaisingumą, todėl prieš pradėdami gydymą jūs galite pasitarti dėl spermos konservacijos.

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite savo gydytojui. Gydymo Bosulif metu žindyti negalima, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu pasireiškia galvos svaigimas, miglotas matymas arba jaučiatės neįprastai pavargę, vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima tol, kol toks poveikis neišnyksta.

## **3. Kaip vartoti Bosulif**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Bosulif Jums skirs tik gydytojas, kuris turi leukemijos gydymo vaistais patirties.

### **Dozavimas ir vartojimo metodas**

Rekomenduojama dozė pacientams, sergantiems pirmą kartą nustatyta LML, yra 400 mg vieną kartą per parą. Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems pirmiau LML gydyti skirti vaistai buvo neveiksmingi arba netiko, yra 500 mg vieną kartą per parą. Jeigu sergate vidutinio sunkumo arba sunkia inkstų liga, Jūsų gydytojas sumažins Jums dozę 100 mg vieną kartą per parą, jei sergate vidutinio sunkumo inkstų liga, ir papildomais 100 mg vieną kartą per parą, jei sergate sunkia inkstų liga. Jūsų gydytojas dozę gali keisti, skirdamas 100 mg tabletes, atsižvelgdamas į Jūsų būklę, Jūsų organizmo reakciją į gydymą ir (arba) bet kokį nepageidaujamą poveikį, kuris Jums pasireiškia.

Išgerkite tabletes (tabletes) ryte valgydami. Nurykite tabletes (tabletes) užsigerdami vandeniu. Nesulaužykite ir nesutrinkite tablečių.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Bosulif dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Bosulif tablečių arba didesnę dozę nei reikia, iš karto kreipkitės patarimo į gydytoją. Jeigu įmanoma, gydytojui parodykite pakuotę arba šį lapelį. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

### **Pamiršus pavartoti Bosulif**

Jeigu po pamirštos dozės praėjo mažiau kaip 12 valandų, vartokite rekomenduojamą dozę. Jeigu po pamirštos dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų, išgerkite kitą dozę įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

### **Nustojus vartoti Bosulif**

Nenutraukite Bosulif vartojimo, kol tai padaryti nenurodys Jūsų gydytojas. Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė Jūsų gydytojas, arba jeigu Jums atrodo, kad vaistų daugiau visai nebereikia, iš karto kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją, jeigu pasireiškia kuris nors sunkus šalutinis poveikis (taip pat žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Bosulif“).

**Kraujo sutrikimai.** Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė kuris nors iš šių simptomų: kraujavimas, karščiavimas arba greitai atsiranda mėlynių (gali rodyti kraujo arba limfinės sistemos sutrikimą).

**Kepenų sutrikimai.** Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė kuris nors iš šių simptomų: niežulys, akių ir odos pageltimas, šlapimo patamsėjimas ir skausmas ar diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo pusėje arba karščiavimas.

**Skrandžio / žarnų sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė pilvo skausmas, rėmuo, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas.

**Širdies sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia širdies sutrikimas, pavyzdžiui: yra registruojamas nenormalus elektrinis signalas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu arba, vartodami Bosulif, alpstate (netenkate sąmonės) arba neritmiškai plaka širdis.

**Hepatito B infekcijos atsinaujinimas.** Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

**Sunkios odos reakcijos.** Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų: skausmingas plintantis raudonas arba violetinis bėrimas, o ant gleivinių (pvz., burnos ir lūpų) susidaro pūslės ir (arba) kitos pažaidos.

Vartojant Bosulif, gali pasireikšti šalutinis poveikis

**Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- Trombocitų, raudonųjų kraujo ląstelių ir (arba) neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekių sumažėjimas.
- Viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas.
- Karščiavimas, rankų, kojų ar veido patinimas, nuovargis, silpnumas.
- Kvėpavimo takų infekcinė liga.
- Nosies ir ryklės uždegimas (nazofaringitas).
- Kraujo tyrimo rodmenų, kuriais galima nustatyti, jeigu Bosulif pažeidžia kepenis ir (arba) kasą, pokyčiai.
- Apetito sumažėjimas.
- Sąnario skausmas, nugaros skausmas.
- Galvos skausmas.
- Odos išbėrimas, dėl kurio gali pasireikšti niežulys ir (arba) kuris gali apimti visą kūną.
- Kosulys.
- Dusulys.

**Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija).
- Skrandžio dirginimas (gastritas), kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno.
- Krūtinės skausmas, skausmas.
- Toksinis kepenų pažeidimas, nenormali kepenų funkcija, įskaitant kepenų sutrikimą.
- Plaučių infekcinė liga (pneumonija), gripas, bronchitas.
- Širdies plakimo sutrikimas, kuris gali išprovokuoti apalpimą, galvos svaigimą ir dažno širdies plakimo jutimą.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Didelė kalio koncentracija kraujyje, maža fosforo koncentracija kraujyje, didelis skysčių netekimas (dehidracija).
- Raumenų skausmas.
- Nestabilumo jutimas (galvos svaigimas), skonio pojūčio pokytis (skonio pojūčio sutrikimas).
- Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas.
- Skysčių kaupimais plaučiuose (skysčių kaupimais pleuros ertmėje).
- Skysčių kaupimasis aplink širdį (perikardo efuzija).
- Spengimas ausyse (tinitas).
- Niežulys, dilgėlinė, spuogai.

**Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)**

- Karščiavimas, susijęs su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (febrilioji neutropenija).
- Ūminis kasos uždegimas (ūminis pankreatitas).
- Kepenų pažaida.
- Gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinis šokas).
- Nenormalus skysčio kaupimasis plaučiuose (ūmi plaučių edema).
- Kvėpavimo nepakankamumas.
- Alerginė reakcija.
- Nenormaliai padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (plautinė hipertenzija).
- Odos išbėrimas.
- Širdį gaubiančio į maišelį panašaus audinio uždegimas (perikarditas).
- Žymus granulocitų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas.

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)**

- Sunkus odos sutrikimas (daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė) dėl alerginės reakcijos, eksfoliacinis (žvynuotasis, pleiskanojantis) išbėrimas.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Bosulif**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus, kad pakuotė yra pažeista arba gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Bosulif sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra bozutinibas. Tiekiamos skirtingo stiprumo Bosulif plėvele dengtos tabletės.  
Bosulif 100 mg. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg bozutinibo.  
Bosulif 400 mg. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg bozutinibo.  
Bosulif 500 mg: Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg bozutinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), poloksameras 188, povidonas (E1201) ir magnio stearatas (E470b). Tabletės plėvelėje yra polivinilo alkoholio, titano dioksido (E171), makrogolio 3350, talko (E553b) ir geltonojo geležies oksido (E172, Bosulif 100 mg ir 400 mg tabletėje) arba raudonojo geležies oksido (E172, Bosulif 400 mg ir 500 mg tabletėje).

#### **Bosulif išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tiekiamos geltonos spalvos, ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos Bosulif 100 mg tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Pfizer“, o kitoje – „100“.

Bosulif 100 mg tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 14 arba 15 plėvele dengtų tablečių, supakuotomis kartono dėžutėse, kurių kiekvienoje yra 28, arba 30 arba 112 plėvele dengtų tablečių.

Tiekiamos oranžinės spalvos, ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos Bosulif 400 mg tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Pfizer“, o kitoje – „400“.

Bosulif 400 mg tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 14 arba 15 plėvele dengtų tablečių, supakuotomis kartono dėžutėse, kurių kiekvienoje yra 28 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

Tiekiamos raudonos spalvos, ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos Bosulif 500 mg tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Pfizer“, o kitoje – „500“.

Bosulif 500 mg tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 14 arba 15 plėvele dengtų tablečių, supakuotomis kartono dėžutėse, kurių kiekvienoje yra 28 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **Registruotojas**

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

## **Gamintojas**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **Belgique / België / Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

### **Polska**

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

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.