

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg bosutiniba (bosutinib) (monohidrāta formā).

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg bosutiniba (bosutinib) (monohidrāta formā).

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg bosutiniba (bosutinib) (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovālas formas (platums 5,6 mm; garums 10,7 mm) abpusēji izliekta apvalkota tablete, kurai vienā pusē iespiests „Pfizer”, otrā pusē – „100”.

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

Oranža, ovālas formas (platums 8,8 mm; garums 16,9 mm) abpusēji izliekta apvalkota tablete, kurai vienā pusē iespiests „Pfizer”, otrā pusē – „400”.

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

Sarkana, ovālas formas (platums 9,5 mm; garums 18,3 mm) abpusēji izliekta apvalkota tablete, kurai vienā pusē iespiests „Pfizer”, otrā pusē – „500”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bosulif indicēts pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (Ph+ HML) slimības hroniskajā fāzē (HF);
- Ph+ HML slimības HF, akcelerācijas fāzē (AF) un blastu fāzē (BF), ja pacienti iepriekš tika ārstēti ar vienu vai vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem [TKI] un nav bijusi piemērota terapija ar imatinibu, nilotinibu vai dasatinibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Bosulif jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar HML diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Pirmreizēji diagnosticēta Ph+ HML HF

Ieteicamā bosutinība deva ir 400 mg vienu reizi dienā.

Ph+ HML HF, AF vai BF, ja pastāv rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība

Ieteicamā bosutinība deva ir 500 mg vienu reizi dienā.

Klīniskajos pētījumos abās indikācijās terapiju ar bosutinību turpināja līdz slimības progresēšanai vai terapijas nepanesībai.

Devas pielāgošana

1./2. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML, kuriem radās rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība, bija atļauts palielināt devu no 500 mg līdz 600 mg vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, ja pacientiem līdz 8. nedēļai netika novērota pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR – *complete haematologic response*) vai līdz 12. nedēļai netika novērota pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija (CCyR – *complete cytogenetic response*) un neradās 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar pētāmajām zālēm. 3. fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF, kuri tika ārstēti ar 400 mg bosutinība, bija atļauts ar 100 mg soli palielināt devu līdz maksimumam- 600 mg vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, ja pacientiem pēc 3 mēnešiem netika novēroti pārrāvumu klasteru reģiona- Abelsona (BCR-ABL – *breakpoint cluster region-Abelson*) transkripti $\leq 10\%$, kā arī devas palielināšanas laikā neradās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības un visas 2. pakāpes nehematoloģiskās toksicitātes tika samazinātas vismaz līdz 1. pakāpei.

1./2. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML, kuriem radās rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība un kuru sākuma deva bija ≤ 500 mg, 93 (93/558; 16,7%) pacientiem deva tika palielināta līdz 600 mg dienā.

3. fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF, kuriem sākuma deva bija 400 mg bosutinība, 46 pacientiem (17,2%) deva tika palielināta līdz 500 mg. Turklāt 5,6% pacientu bosutinība terapijas grupā deva tika vēl palielināta līdz 600 mg.

Devas lielākas par 600 mg/dienā nav pētītas, tādēļ tās nedrīkst ordinēt.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamas nehematoloģiskas blakusparādības

Ja rodas vidēji smaga vai smaga klīniski nozīmīga nehematoloģiska toksicitāte, jāpārtrauc bosutinība lietošana, un to var atsākt, vienu reizi dienā lietojot devu, kas samazināta par 100 mg, kad izzudusi toksicitāte. Ja klīniski pieļaujams, var apsvērt devas paaugstināšanu līdz devas daudzumam, kāds bija pirms devas samazināšanas, lietojot to vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ir lietotas devas, kas mazākas par 300 mg/dienā, tomēr efektivitāte nav pierādīta.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis: ja aknu transamināžu līmenis > 5 x pārsniedz noteikto normas augšējo robežu (NAR), uz laiku jāpārtrauc bosutinība lietošana, kamēr tiek sasniegts līmenis $\leq 2,5$ x NAR, un pēc tam var atsākt ārstēšanu ar 400 mg vienu reizi dienā. Ja transamināžu līmenis 4 nedēļu laikā nesamazinās, jāapsver iespēja pilnībā pārtraukt bosutinība terapiju. Ja transamināžu līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 x NAR kombinējas ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos > 2 x NAR un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanos < 2 x NAR, jāpārtrauc bosutinība lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Caureja: ja rodas 3.–4. pakāpes caureja pēc NCI (Nacionālā vēža institūta) vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events- CTCAE*), jāpārtrauc bosutiniba lietošana, un to var atsākt 400 mg devā vienu reizi dienā, ja caureja samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamas hematoloģiskas blakusparādības

Ieteikumi par devas samazināšanu smagas vai pastāvīgas neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā

<p>ANS^a < 1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti < 50 x 10⁹/l</p>	<p>Pārtrauc bosutiniba lietošanu līdz brīdim, kad ANS^a ≥ 1,0 x 10⁹/l un trombocīti ≥ 50 x 10⁹/l.</p> <p>Ja 2 nedēļu laikā šūnu skaits atjaunojas, atsāk terapiju ar bosutinibu iepriekš lietotā devā. Ja samazināts asins šūnu skaits saglabājas > 2 nedēļas, pēc šūnu skaita atjaunošanās devu samazina par 100 mg un atsāk ārstēšanu.</p> <p>Ja citopēnija atkārtojas, pēc šūnu skaita atjaunošanās devu samazina vēl par 100 mg un atsāk ārstēšanu.</p> <p>Par 300 mg/dienā mazākas devas ir lietotas, tomēr efektivitāte nav pierādīta.</p>
---	---

^aANS – absolūtais neitrofilo leukocītu skaits.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Īpašu ieteikumu gados vecākiem pacientiem nav. Tā kā nav pietiekami daudz informācijas par gados vecāku cilvēku ārstēšanu, viņiem bosutinibs jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar seruma kreatinīnu >1,5 x NAR tika izslēgti no HML pētījumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja pastiprinātu iedarbību (zemlīknes laukums[AUC]).

Pirmreizēji diagnosticēta Ph+ HML HF

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CL_{Cr}] 30–50 ml/min, aprēķināts pēc Kokrofta–Golta (*Cockcroft-Gault*) formulas) ieteicamā bosutiniba deva ir 300 mg dienā kopā ar ēdienu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} < 30 ml/min, aprēķināts pēc Kokrofta–Golta formulas) ieteicamā bosutiniba deva ir 200 mg dienā kopā ar ēdienu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Devas palielināšanu līdz 400 mg vienu reizi dienā kopā ar ēdienu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem vai līdz 300 mg vienu reizi dienā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var apsvērt, ja šiem pacientiem nav radušās smagas vai pastāvīgas vidēji smagas blakusparādības un nav panākta adekvāta hematoloģiska, citoģenētiska vai molekulāra atbildes reakcija.

Ph+ HML HF, AF vai BF, ja pastāv rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} 30–50 ml/min, aprēķināts pēc Kokrofta–Golta formulas) ieteicamā bosutiniba deva ir 400 mg dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, aprēķināts pēc Kokrofta-Golta formulas) ieteicamā bosutinība deva ir 300 mg dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Devas palielināšanu līdz 500 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem vai līdz 400 mg vienu reizi dienā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var apsvērt, ja šiem pacientiem nav radušās smagas vai pastāvīgas vidēji smagas blakusparādības un nav panākta adekvāta hematoloģiska, citoģenētiska vai molekulāra atbildes reakcija.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacienti ar nekontrolētu vai nozīmīgu sirds slimību (piem., nesēn pārciestu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju vai nestabilu stenokardiju) no klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti. Ārstējot pacientus ar šādām sirds slimībām, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesēn bijuši vai esoši klīniski nozīmīgi kuņģa-zarnu darbības traucējumi

Pacienti ar nesēn bijušiem vai esošiem klīniski nozīmīgiem kuņģa-zarnu darbības traucējumiem (piem., smagu vemšanu un/vai caureju) no klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti. Ārstējot pacientus ar nesēn bijušiem vai esošiem kuņģa-zarnu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bosutinība drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem jaunākiem par 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Bosulif jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja kārtējā deva tiek izlaista ilgāk nekā 12 stundas, papildu deva pacientam nav jādod. Pacientam nākošajā dienā jālieto parastā parakstītā deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aknu darbības traucējumi (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Terapija ar bosutinību saistīta ar seruma transamināžu (alanīnaminotransferāzes [ALAT], aspartātaminotransferāzes [ASAT]) līmeņa paaugstināšanos.

Parasti transamināžu līmenis paaugstinās ārstēšanas kursa sākumā (>80% pacientu ar jebkuras pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanos tas notika pirmo 3 mēnešu laikā). Pacientiem, kuri saņem bosutinību, aknu funkcionālie rādītāji jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas un katru mēnesi pirmajos 3 terapijas mēnešos, kā arī tad, kad tas klīniski indicēts.

Pacientiem ar paaugstinātu transamināžu līmeni uz laiku jāpārtrauc bosutinība lietošana (apsverot terapiju ar samazinātu devu, kad transamināžu līmenis pazeminājies līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim) un/vai jāatsakās no bosutinība terapijas. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās, it īpaši ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, var agrīni norādīt uz zāļu izraisītu aknu bojājumu, un šādiem pacientiem terapija ir attiecīgi jākorrigē (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Caureja un vemšana

Terapija ar bosutinību ir saistīta ar caureju un vemšanu, tādēļ pacienti, kuriem nesēn bijuši vai pastāv klīniski nozīmīgi kuņģa-zarnu trakta traucējumi, ar šīm zālēm jāārstē piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pacientus ar caureju un vemšanu ārstē ar standarta terapiju, ieskaitot zāles pret caureju vai vemšanu un/vai

šķidruma ievadīšanu. Papildus tam caureju un vemšanu var novērst, uz laiku pārtraucot bosutiniba lietošanu, samazinot devu un/vai pilnībā pārtraucot bosutiniba terapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pretvemšanas līdzeklis domperidons var pagarināt QT intervālu (QTc) un izraisīt *torsade de pointes* aritmijas, tādēļ bosutinibu nedrīkst kombinēt ar domperidonu. To drīkst izmantot vienīgi gadījumos, kad pārējās zāles nav efektīvas. Šādās situācijās obligāti jāizvērtē ieguvums un risks katram pacientam un jāseko, vai nepagarinās QTc.

Mielosupresija

Terapija ar bosutinibu ir saistīta ar mielosupresiju, kas definēta kā anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija. Pilna asins aina jānosaka katru nedēļu ārstēšanas pirmajā mēnesī, pēc tam vienu reizi mēnesī vai tad, kad tas klīniski indicēts. Mielosupresiju var novērst, uz laiku pārtraucot bosutiniba lietošanu, samazinot devu un/vai pilnībā pārtraucot bosutiniba terapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Terapija ar bosutinibu var būt saistīta ar šķidruma aizturi, ieskaitot izsvīdumu perikardā, pleiras dobumā, plaušu tūsku un/vai perifēro tūsku. Pacienti jānovēro un jāārstē ar standarta terapijas metodēm. Bez tam šķidruma aizturi var novērst, uz laiku pārtraucot bosutiniba lietošanu, samazinot devu un/vai pilnībā pārtraucot bosutiniba terapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Seruma lipāze

Novērota lipāzes paaugstināšanās serumā. Pacientiem ar pankreatītu anamnēzē ieteicama piesardzība. Ja lipāzes paaugstināšanās norit ar abdomināliem simptomiem, jāpārtrauc bosutiniba lietošana un jāapsver diagnostiski izmeklējumi, lai izslēgtu pankreatītu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Bosutinibs var radīt labvēlīgus apstākļus bakteriālu, sēnīšu, vīrusu vai protozoju infekciju attīstībai pacientiem.

Aritmogēnais potenciāls

Automātiski analizētās elektrokardiogrammās novērota QTc pagarināšanās bez aritmijas. Bosutinibs jāordinē piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē bijis pagarināts QTc vai kuriem ir nosliece uz QTc pagarināšanos, nekontrolēta vai nozīmīga sirds slimība, tajā skaitā nesen pārciests miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, nestabila stenokardija vai klīniski nozīmīga bradikardija, vai kuri lieto zāles, kas pagarina QTc (piem., antiaritmiskos līdzekļus vai citas zāles, kas var pagarināt QTc [skatīt 4.5. apakšpunktu]). Hipokaliēmija un hipomagnēmija šo iedarbību var vēl vairāk pastiprināt.

Ieteicams kontrolēt ietekmi uz QTc un reģistrēt elektrokardiogrammu (EKG) pirms bosutiniba terapijas uzsākšanas, un atkārtot EKG, kad tas klīniski indicēts. Pirms bosutiniba terapijas jākorģē hipokaliēmija un hipomagnēmija, un ārstēšanās gaitā periodiski jāpārbauda kālija un magnija līmenis.

Nieru darbības traucējumi

Ārstēšana ar bosutinibu HML pacientiem var klīniski nozīmīgi pavājināt nieru darbību. Klīnisko pētījumu laikā ir novērots, ka ar bosutinibu ārstētajiem pacientiem ar laiku samazinās aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ). Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF, kurus ārstēja ar 400 mg devu, sākotnējā aGFĀ mediānā samazināšanās bija 4,9 ml/min/1,73 m² pēc 3 mēnešiem, 9,2 ml/min/1,73 m² pēc 6 mēnešiem un 11,1 ml/min/1,73 m² pēc 12 mēnešiem. Iepriekš neārstētiem HML pacientiem, kurus ārstēja ar 500 mg devu, novēroja aGFĀ mediāno samazināšanos par 5,1 ml/min/1,73 m² pēc 3 mēnešiem, par 9,2 ml/min/1,73 m² pēc 12 mēnešiem un līdz 16,3 ml/min/1,73 m² pēc līdz 5 gadus ilgas ārstēto pacientu novērošanas. 500 mg devas pētījumā pacientiem ar iepriekš ārstētu un progresējošu HML novēroja aGFĀ mediāno samazināšanos par 5,3 ml/min/1,73 m² pēc 3 mēnešiem, par 7,6 ml/min/1,73 m² pēc 12 mēnešiem un līdz 10,9 ml/min/1,73 m² laikā līdz 4 gadiem. Ir svarīgi, ka nieru darbība tiek novērtēta pirms ārstēšanās uzsākšanas un rūpīgi kontrolēta terapijas ar bosutinibu laikā, īpašu uzmanību pievēršot tiem pacientiem, kuriem jau ir nieru darbības traucējumi vai kuriem ir nieru darbības traucējumu riska faktori, tajā skaitā viņi vienlaicīgi lieto zāles ar nefrotoksisku iedarbību, piemēram, diurētiskos

līdzekļus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, angiotenzīna receptoru blokatorus un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL).

Nieru darbības traucējumu pētījumā pētāmām personām ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bosutiniba iedarbība pastiprinājās. Pacienti ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama devas samazināšana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar seruma kreatinīnu > 1,5 x NAR tika izslēgti no HML klīniskajiem pētījumiem. Pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem, kuriem ārstēšanās sākumā bija vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi, pētījumu gaitā tika novērota pastiprināta iedarbība (AUC) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskie dati par HML pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bosutinību saņēma palielinātā 600 mg devā, ir ļoti ierobežoti (n = 3).

Smagas ādas reakcijas

Bosutinibs var izraisīt tādas smagas ādas reakcijas kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze. Bosutiniba lietošana ir neatgriezeniski jāpārtrauc pacientiem, kuriem ārstēšanās laikā rodas smagas ādas reakcijas.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Audzēja sabrukšanas sindroma (*TLS – Tumor Lysis Syndrome*) iespējamās rašanās dēļ pirms bosutiniba uzsākšanas ir ieteicams koriģēt klīniski nozīmīgu dehidratāciju un novērst augstu urīnskābes līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

Pacientiem, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa (BHV) nēsātāji, novēroja vīrusa reaktivāciju pēc tam, kad viņi bija lietojuši Bcr-Abl TKI. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija vai iznākums bija letāls.

Pirms ārstēšanas ar bosutinību uzsākšanas pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu BHV seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un BHV ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar bosutinību, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citohroma P-450 (CYP)3A inhibitori

Jāizvairās lietot bosutinību vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jo tie paaugstina bosutiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja iespējams, ieteicams vienlaicīgai lietošanai izvēlēties alternatīvas zāles, kurām nepiemīt CYP3A inhibīcijas potenciāls vai tas ir minimāls.

Ja bosutiniba terapijas laikā ir jālieto spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, jāapsver bosutiniba terapijas pārtraukšana vai bosutiniba devas samazināšana.

CYP3A inducētāji

Jāizvairās bosutiniba terapijas laikā lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inducētājus, jo tad pazemināsies bosutiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Jāizvairās lietot greipfrūtu produktus, ieskaitot greipfrūtu sulu, kā arī citus pārtikas produktus, kuri inhibē CYP3A (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz bosutinību

CYP3A inhibitori

Jāizvairās lietot bosutinību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (tajā skaitā, bet ne tikai, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, nefazodonu, mibefradilu, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, boceprevīru, telaprevīru, greipfrūtu produktiem, ieskaitot greipfrūtu sulu) vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (tajā skaitā, bet ne tikai, flukonazolu, ciprofloksacīnu, eritromicīnu, diltiazemu, verapamilu, amprenavīru, atazanavīru, darunavīru/ritonavīru, fosamprenavīru, aprepitantu, krizotinību, imatinību), jo rezultātā paaugstināsies bosutinība koncentrācija plazmā.

Bosutinibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar viegliem CYP3A inhibitoriem.

Ja iespējams, vienlaicīgai lietošanai ieteicams izvēlēties alternatīvas zāles, kurām nepiemīt CYP3A inhibīcijas potenciāls vai tas ir minimāls.

Ja bosutinība terapijas laikā ir jālieto spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, jāapsver bosutinība terapijas pārtraukšana vai bosutinība devas samazināšana.

Pētījumā 24 veselām pētāmām personām, kuras 5 dienas lietoja 400 mg ketokonazola (spēcīga CYP3A inhibitora) dienā un saņēma vienu 100 mg bosutinība devu tukšā dūšā, ketokonazola ietekmē bosutinība C_{max} bija 5,2 reizes lielāka un bosutinība AUC plazmā – 8,6 reizes lielāks nekā tad, ja bosutinibs tiek lietots viens pats.

Pētījumā 20 veselām pētāmām personām, kuras saņēma vienu 125 mg aprepitanta (vidēji spēcīga CYP3A inhibitora) devu un vienu 500 mg bosutinība devu pēc ēšanas, aprepitanta ietekmē bosutinība C_{max} bija 1,5 reizes lielāka un bosutinība AUC plazmā – 2,0 reizes lielāks nekā tad, ja bosutinibs tiek lietots viens pats.

CYP3A inducētāji

Bosutinība terapijas laikā jāizvairās lietot spēcīgus CYP3A inducētājus (tajā skaitā, bet ne tikai, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, asinszāli) vai vidēji spēcīgus CYP3A inducētājus (tajā skaitā, bet ne tikai, bosentānu, efavirenzu, etravirīnu, modafinilu, nafcilīnu), jo tad pazemināsies bosutinība koncentrācija plazmā.

Tā kā, lietojot bosutinību vienlaicīgi ar rifampicīnu, novērota izteikta bosutinība koncentrācijas samazināšanās, nav gaidāms, ka bosutinība devas palielināšana varētu pietiekami kompensēt iedarbības samazināšanos, kas rodas, ja to lieto kopā ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju.

Jāievēro piesardzība, ja bosutinību lieto vienlaicīgi ar viegliem CYP3A inducētājiem.

24 veselām pētāmām personām, kuras 6 dienas saņēma 600 mg rifampicīna dienā, lietojot pēc ēšanas vienu bosutinība devu, bosutinība iedarbība (C_{max} un AUC plazmā) samazinājās attiecīgi par 14% un 6% salīdzinājumā ar iedarbību, lietojot 500 mg bosutinība viena paša.

Protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Jābūt piesardzīgiem, ordinējot bosutinību vienlaicīgi ar PSI. Kā alternatīva PSI jāizvēlas īslaicīgas darbības antacīdie līdzekļi, un, ja iespējams, bosutinibs un antacīdie līdzekļi jālieto dažādos laikos (piem., bosutinību lieto no rīta un antacīdo līdzekli – vakarā). Bosutinībam *in vitro* piemīt no pH atkarīga šķīdība ūdenī. Pēc tam, kad 24 veselās pētāmās personas vienlaicīgi ar vairākām perorālām lansoprazola devām (60 mg) tukšā dūšā lietoja vienu bosutinība devu (400 mg), viņiem bosutinība C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kad bosutinibs (400 mg) lietots viens pats.

Bosutiniba ietekme uz citām zālēm

Pētījumā 27 veselām pētāmām personām, kuras saņēma vienu 500 mg bosutiniba devu un vienu 150 mg dabigatrāna eteksilāta mesilāta (P-glikoproteīna [P-gp] substrāta) devu pēc ēšanas, bosutinibs nepalielināja dabigatrāna C_{max} vai AUC plazmā, salīdzinot ar rādītājiem, kad dabigatrāna eteksilāta mesilāts tiek lietots viens pats. Pētījuma rezultāti norāda, ka bosutinibam nav klīniski nozīmīgas P-gp inhibējošās ietekmes.

In vitro pētījuma dati liecina, ka terapeitiskās devās zāļu mijiedarbība ir maz ticama bosutiniba inducējošās darbības rezultātā uz zāļu – CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP3A4 substrātu – metabolismu.

In vitro pētījumu dati liecina, ka terapeitiskās devās klīniska zāļu mijiedarbība ir maz ticama bosutiniba inhibējošās darbības rezultātā uz zāļu – CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4/5 substrātu – metabolismu.

In vitro pētījuma dati liecina, ka bosutinibam ir zems potenciāls inhibēt krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP, sistēmiski), organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP)1B1, OATP1B3, organisko anjonu transportvielu (OAT)1, OAT3, organisko katjonu transportvielu (OCT)2 klīniski nozīmīgās koncentrācijās, bet, iespējams, var inhibēt BCRP kuņģa-zarnu traktā un OCT1.

Antiaritmiskie līdzekļi un citas zāles, kas var pagarināt QT

Bosutinibs jāordinē piesardzīgi pacientiem, kuri ir vai var rasties pagarināts QT, tajā skaitā pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, piemēram, amiodaronu, dizopiramīdu, prokainamīdu, hinidīnu, sotalolu, vai citas zāles, kas var pagarināt QT, piemēram, hlorohīnu, halofantrīnu, klaritromicīnu, domperidonu, haloperidolu, metadonu vai moksifloksacīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā bosutiniba lietošanas laikā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepciju un izvairīties no grūtniecības. Bez tam pacientēm jāpaskaidro, ka vemšana un caureja var samazināt perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, kavējot to pilnīgu uzsūkšanos.

Grūtniecība

Dati par bosutiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bosutinību grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Ja bosutinību lieto grūtniecības laikā vai bosutiniba lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bosutinibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumā ar [¹⁴C] iezīmētu bosutinību žurkām konstatēta ar bosutinību saistīta radioaktivitāte žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt iespējamu risku ar krūti barotam bērnam. Bosutiniba lietošanas laikā bērnu barot ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskiem datiem, bosutinibs var pasliktināt cilvēka reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar bosutinību, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāiesaka konsultēties par spermas saglabāšanu, jo bosutiniba terapijas laikā ir iespējama samazināta auglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bosutinibs neietekmē vai minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pacientam bosutiniba lietošanas laikā rodas reibonis, nespēks, redzes traucējumi vai citas

nevēlamas blakusparādības, kuras var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, nedrīkst veikt šādas darbības tik ilgi, kamēr minētās blakusparādības pastāv.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā 1272 pacienti ar leikozi saņēmuši vismaz 1 devu bosutiniba monoterapijas veidā. Terapijas ilguma mediāna bija 13,8 mēneši (robežās no 0,03 līdz 123,3 mēnešiem). Tie bija pacienti vai nu ar pirmreizēji noteiktu diagnozi, ar HML hroniskā fāzē, vai arī pacienti ar HML hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē, vai ar Ph+ akūtu limfoleikozi (ALL), kas bija rezistenti pret iepriekšēju terapiju vai kuri šo terapiju nepanesa. No tiem 268 pacienti (ar 400 mg sākuma devu) un 248 pacienti (ar 500 mg sākuma devu) bija divu 3. fāzes pētījumu dalībnieki ar iepriekš neārstētu HML, 570 un 63 bija divu 1./2. fāzes pētījumu dalībnieki ar iepriekš ārstētu Ph+ leikozi un 123 pacienti bija 4. fāzes pētījuma dalībnieki ar iepriekš ārstētu HML. Terapijas ilguma mediāna bija attiecīgi 14,1 mēneši (robežās no 0,3 līdz 24,7 mēnešiem), 61,6 mēneši (robežās no 0,03 līdz 99,6 mēnešiem), 11,1 mēneši (robežās no 0,03 līdz 123,3 mēnešiem), 30,2 mēneši (robežās no 0,3 līdz 85,6 mēnešiem) un 5,7 mēneši (robežās no 0,07 līdz 17,8 mēnešiem). Drošuma analīzē tika ietverti dati no notiekoša pagarinājuma pētījuma.

Vismaz 1 jebkuras pakāpes nevēlamā blakusparādība novērota 1240 (97,5%) pacientiem. Visbiežākās blakusparādības, par kurām ziņoja $\geq 20\%$ pacientu, bija caureja (78,1%); slikta dūša (40,8%), trombocitopēnija (34,9%), sāpes vēderā (34,0%), vemšana (33,0%), izsitumi (31,5%), anēmija (25,6%), drudzis (21,8%), nogurums (21,4%) un ALAT paaugstināšanās (25,0%). Par vismaz vienu 3. vai 4. smaguma pakāpes blakusparādību ziņoja 814 (63,9%) pacienti. 3. vai 4. smaguma pakāpes blakusparādības, kas novērotas $\geq 5\%$ pacientu, bija trombocitopēnija (20,3%), anēmija (10,2%), neitropēnija (10,5%), ALAT paaugstināšanās (12,7%), caureja (9,6%), izsitumi (5,0%), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (8,2%) un ASAT līmeņa paaugstināšanās (5,8%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

2. tabulā apkopotas bosutiniba klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības. Tās apkopotas, izvērtējot datus par blakusparādībām 1272 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē vai ar HML hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē, ja pacienti bija rezistenti pret iepriekšēju terapiju vai šo terapiju nepanesa, vai ar Ph+ akūtu limfoleikozi (ALL), ja pacienti bija saņēmuši vismaz 1 devu bosutiniba monoterapijas veidā. Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā blakusparādības norādītas smaguma samazināšanās secībā.

2. tabula. Bosutiniba nevēlamās blakusparādības *

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Elpceļu infekcija (tostarp apakšējo elpceļu infekcija, elpceļu vīrusu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusu infekcija), nazofaringīts
Bieži	Pneimonija (tostarp atipiska pneimonija), gripa, bronhīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms **
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trombocitopēnija (tostarp samazināts trombocītu skaits), neitropēnija (tostarp samazināts neitrofilo leukocītu skaits), anēmija (tostarp hemoglobīna līmeņa pazemināšanās)
Bieži	Leikopēnija (tostarp samazināts leukocītu skaits)
Retāk	Febrila neitropēnija, granulocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Anafilaktisks šoks, paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta ēstgriba

Bieži	Dehidratācija, hiperkaliēmija, hipofosfatēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis, disgeizija
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Džinkstoņa ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Izsvīdums perikardā, elektrokardiogrammā pagarināts QTc (tostarp pagarinātā QTc sindroms)
Retāk	Perikardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipertensija (tostarp paaugstināts asinsspiediens, paaugstināts sistoliskais asinsspiediens, esenciālā hipertensija, hipertensīvā krīze)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Aizdusa, klepus
Bieži	Izsvīdums pleiras dobumā
Retāk	Plaušu hipertensija, elpošanas mazspēja, akūta plaušu tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā (tostarp nepatīkama sajūta vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, jutīgums vēderā, sāpes kuņģa-zarnu traktā)
Bieži	Gastrīts, asiņošana kuņģa-zarnu traktā (tostarp asiņošana no anālās atveres, kuņģa asiņošana, asiņošana zarnās, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas, rektāla asiņošana)
Retāk	Pankreatīts (tostarp akūts pankreatīts)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās
Bieži	Hepatotoksicitāte (tostarp hepatīts, toksisks hepatīts, aknu darbības traucējumi), patoloģiska aknu darbība (tostarp novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos, paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti, paaugstināts transamināžu līmenis), bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (tostarp hiperbilirubinēmija), gamma glutamīltransferāzes līmeņa paaugstināšanās
Retāk	Aknu bojājums (tostarp zāļu izraisīti aknu bojājumi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi (tostarp ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi)
Bieži	Nātrene, akne, nieze
Retāk	Eksfoliatīvi izsitumi, zāļu izraisīti izsitumi
Reti	<i>Erythema multiforme</i>
Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms ^{**} , toksiskā epidermas nekrolīze ^{**}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija, muguras sāpes
Bieži	Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Drudzis, nespēks, tūska (tostarp sejas tūska, lokalizēta tūska, perifēra tūska), nogurums (tostarp savārgums)
Bieži	Sāpes krūtīs (tostarp diskomforts krūtīs), sāpes

Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts lipāzes līmenis (tostarp hiperlipāzēmija)
Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

** Nevēlamās blakusparādības, kas noteiktas pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Blakusparādības aprakstītas pēc drošuma pētījuma datiem 1272 pacientiem, kuri saņēma vismaz 1 devu bosutiniba, ja pirmreizēji tika diagnosticēta HML HF vai pastāvēja rezistence pret iepriekšējo terapiju vai tās nepanesība saistībā ar HML HF, AF vai BF vai Ph+ ALL.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Par anēmiju ziņoja 297 (23%) pacientiem, no tiem 3 pacienti pārtrauca lietot bosutinibu zāļu izraisītās anēmijas dēļ. No šiem pacientiem 1. vai 2. smaguma pakāpes maksimālā toksicitāte bija 174 (58%) pacientiem, 3. pakāpes – 96 (32%) pacientiem un 4. pakāpes – 27 (9%) pacientiem. Pacientiem ar anēmiju laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 28 dienas (robežās no 1 līdz 2633 dienām) un gadījuma ilguma mediāna – 15 dienas (robežās no 1 līdz 1529 dienām).

No 197 (15%) pacientiem, kuriem ziņoja par nevēlamu blakusparādību neitropēniju, 15 pacienti neitropēnijas dēļ pārtrauca bosutiniba lietošanu. Maksimāla 1. vai 2. smaguma pakāpes neitropēnija bija 63 (32%) pacientiem. 3. smaguma pakāpes toksicitātei atbilstošu maksimālo neitropēniju novēroja 90 (46%) un 4. pakāpes neitropēniju – 44 (22%) pacientiem. Laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 59 dienas (robežās no 27 līdz 505 dienām) un gadījuma ilguma mediāna – 15 dienas (robežās no 1 līdz 913 dienām).

No 445 (35%) pacientiem, kuriem ziņoja par nevēlamu blakusparādību trombocitopēniju, 41 (9%) pacients pārtrauca bosutiniba lietošanu sakarā ar trombocitopēniju. Maksimāli 1. vai 2. pakāpē tā bija izteikta 186 (42%) pacientiem. Maksimāli 3. toksicitātes pakāpei atbilstošu trombocitopēniju novēroja 161 (36%) un 4. pakāpes trombocitopēniju – 98 (22%) pacientiem. Pacientiem ar trombocitopēnijas reakcijām laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 28 dienas (robežās no 1 līdz 1688 dienām) un gadījuma ilguma mediāna – 15 dienas (robežās no 1 līdz 1762 dienām).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Pacientiem ar ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos (jebkurā pakāpē) novērotā laika līdz šādam pieaugumam mediāna bija 29 dienas, ALAT un ASAT gadījumā tas bija robežās no 1 līdz 2465 dienām. ALAT un ASAT noviržu ilguma mediāna attiecīgi bija 18 dienas (robežās no 1 līdz 775 dienām) un 15 dienas (robežās no 1 līdz 803 dienām).

Visā izstrādes programmā kopā vienlaicīga transamināžu līmeņa $\geq 3 \times$ NAR, bilirubīna līmeņa $> 2 \times$ NAR un sārmainās fosfatāzes līmeņa $< 2 \times$ NAR paaugstināšanās bez cita iemesla konstatēta 1/1611 ar bosutinibu ārstētām pētāmajām personām ($< 0,1\%$). Šāda atrade novērota pacientei ar metastātisku krūts vēzi pētījumā, kurā bosutinibs lietots kombinācijā ar letrozolu.

B hepatīta reaktivācija

Saistībā ar Bcr-Abl TKI ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

No 994 pacientiem (78%), kuriem radās caureja, 10 pacienti caurejas dēļ pārtrauca lietot bosutinibu. Zāles caurejas novēršanai saņēma 662 (66%) pacienti. 88% pacientu bija 1. vai 2. toksicitātes pakāpes caureja, 12% pacientu – 3. pakāpes un 1 pacientam ($< 1\%$) – 4. pakāpes caureja. Pacientiem ar caureju laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 2 dienas (robežās no 1 līdz 2415 dienām) un jebkuras pakāpes caurejas ilguma mediāna – 2 dienas (robežās no 1 līdz 2511 dienām).

No 994 pacientiem, kuriem radās caureja, 180 (18%) pacientiem tā novērsta, pārtraucot ārstēšanu, un 170 (94%) no šiem pacientiem atsākta bosutiniba terapija. 167 no viņiem (98%) blakusparādība neatkārtojās, un šajā grupā nebija neviena, kas pārtrauktu ārstēties ar bosutinibu atkārtotas caurejas dēļ.

Sirds funkcijas traucējumi

Četriem pacientiem (0,3%) novēroja pagarinātu QTcF intervālu (vairāk par 500 ms). Deviņiem (0,8%) pacientiem novēroja pagarinātu QTcF intervālu, kas pārsniedza 60 ms. Pacienti, kuriem pirms pētījuma sākuma bija nekontrolēta vai nozīmīga kardiovaskulāra slimība, ieskaitot pagarinātu QTc intervālu, šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Bosutiniba pārdozēšanas pieredze klīniskajos pētījumos nepārsniedz atsevišķus gadījumus. Pacienti, kas lietojuši pārāk lielu bosutiniba devu, jānovēro un jāārstē atbilstoši klīniskajai situācijai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināžu inhibitori, ATĶ kods: L01XE14

Darbības mehānisms

Bosutinibs pieder zāļu grupai, ko sauc par kināžu inhibitoriem. Bosutinibs inhibē anomālo BCR-ABL kināzi, kura izraisa HML attīstību. Modeļu pētījumu dati liecina, ka bosutinibs piesaistās pie BCR-ABL kināzes domēna. Bosutinibs inhibē arī Src saimes kināzes, tajā skaitā Src, Lyn un Hck; bez tam bosutinibs minimāli inhibē no trombocītiem iegūtā augšanas faktora (PDGF) receptoru un c-Kit.

In vitro pētījumos bosutinibs inhibē HML šūnu līniju, Ph+ ALL šūnu līniju un no pacienta iegūto primāro primitīvo HML šūnu proliferāciju un dzīvotspēju. Bosutinibs inhibēja 16 no 18 pret imatinibu rezistentas, grauzēju mieloīdo šūnu līnijās eksprimētas BCR-ABL formas. Bosutiniba ievadīšana samazināja HML audzējus kailajām pelēm un inhibēja pret imatinibu rezistentas BCR-ABL formas eksprimējošu mieloīdo audzēju augšanu grauzējiem. Bosutinibs inhibē arī receptoru tirozīnkināzes c-Fms, AphA un B receptorus, Trk saimes kināzes, Axl saimes kināzes, Tec saimes kināzes, dažas no ErbB saimes kināzēm, nerekceptoru tirozīnkināzi Csk, Ste20 saimes serīna/treonīna kināzes un 2 kalmodulīnatarīgās proteīnkināzes.

Farmakodinamiskā iedarbība

Bosutiniba 500 mg ietekme uz korigēto QTc vērtēta randomizētā, vienas devas, dubultmaskētā (attiecībā uz bosutinibu), krusteniskā, placebo kontrolētā un atklātā, moksifloksacīna kontrolētā pētījumā veselām pētāmām personām.

Šī pētījuma dati liecina, ka bosutinibs nepagarina QTc veselām pētāmām personām, ja to lieto devā 500 mg dienā kopā ar ēdienu un apstākļos, kas paaugstina bosutiniba līmeni plazmā virs terapeitiskās koncentrācijas. Veselām pētāmām personām, lietojot iekšķīgi vienu 500 mg (terapeitiskā deva) bosutiniba devu vai 500 mg bosutiniba kopā ar 400 mg ketokonazola (lai panāktu supratherapeitisku bosutiniba koncentrāciju), QTc vidējās pagarināšanās vienpusējā 95% ticamības intervāla (TI) augšējā robeža visos laikposmos pēc devas lietošanas bija mazāka par 10 ms, kā arī netika novērotas nevēlamas blakusparādības, kas varētu liecināt par QTc pagarināšanos.

Pētot personas ar aknu darbības traucējumiem, novēroja, ka, pasliktinoties aknu darbībai, biežāk pagarinās QTc >450 ms. Šajā 1./2. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar iepriekš ārstētu Ph+ leikozi QTcF intervāla pagarināšanās >60 ms salīdzinājumā ar sākumstāvokli tika novērota 6 (1,1%) no 562 pacientiem. 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF, kuri saņēma 400 mg bosutiniba, nevienam pacientam bosutiniba terapijas grupā netika novērota pagarināšanās > 60 ms salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kad QT intervāls tika koriģēts, izmantojot Fridericia formulu (QTcF). 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML hroniskā fāzē, kuri saņēma 500 mg bosutiniba, QTcF intervāla pagarināšanās >60 ms salīdzinājumā ar sākumstāvokli tika novērota 2 (0,8%) no 248 ar bosutinibu ārstētiem pacientiem. Bosutinibam nevar izslēgt aritmogēnu potenciālu.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskais pētījums pacientiem ar iepriekš neārstētu HML HF

Bosutiniba 400 mg pētījums

Tika veikts 2 grupu 3. fāzes atklāts daudzcentru pārākuma pētījums, lai izpētītu efektivitāti un drošumu bosutiniba 400 mg devai vienreiz dienā salīdzinājumā ar imatiniba 400 mg devu vienreiz dienā pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF. Pētījumā tika randomizēti 536 pacienti (268 pacienti katrā terapijas grupā) ar Ph+ vai Ph- pirmreizēji diagnosticētu HML HF (ārstēšanai paredzētā populācija [ITT – *intent-to-treat*]), tostarp 487 pacienti ar Ph+ HML, kuriem ir b2a2 un/vai b3a2 transkriptu celmi un sākotnējā BCR-ABL kopijas > 0 (modificēta ārstēšanai paredzētā populācija [mITT – *modified intent-to-treat*]).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija attiecība, kas demonstrē nozīmīgu molekulāro atbildes reakciju (MMR – *major molecular response*) pēc 12 mēnešiem (48 nedēļām) bosutiniba terapijas grupā salīdzinājumā ar atbildes reakciju imatiniba terapijas grupā mITT populācijā. Starptautiskajā skalā nozīmīga MMR ir definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 logaritmiskam samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra MMR līdz 18 mēnešiem, MMR ilgumu, CCyR līdz 12 mēnešiem, CCyR ilgumu, dzīvildzi bez slimības gadījumiem (EFS – *event-free survival*), kā arī kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*). Pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija līdz 12. mēnesim, kas ir sekundārais mērķa kritērijs, tika definēta kā Ph+ metafāžu klātbūtnes trūkums ≥ 20 no kaulu smadzeņu aspirāta vai MMR iegūtu metafāžu hromosomu zonu analīzē, ja nebija pieejams adekvāts citoģenētisks novērtējums. P vērtības mērķa kritērijiem, kas nebija MMR pēc 12 mēnešiem un CCyR līdz 12 mēnešiem, nav pielāgotas vairākiem salīdzinājumiem.

mITT populācijas sākotnējie dati bija līdzsvaroti abās terapijas grupās attiecībā uz vecumu (mediānais vecums bija 52 gadi bosutiniba grupā un 53 gadi imatiniba grupā, kur attiecīgi 19,5% un 17,4% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki), dzimumu (attiecīgi 42,3% sieviešu un 44,0% vīriešu) un rasi (attiecīgi 77,6% un 77,2% baltās rases pārstāvju, 12,2% un 12,4% aziātu, 4,1% un 4,1% negroīdu vai afroamerikāņu un 5,7% un 5,8% citas rases pārstāvju, kā arī 1 nezināmas rases pārstāvis katrā grupā). Pēc vismaz 12 mēnešu ilgas novērošanas mITT populācijā 77,6% ar bosutinibu ārstētie pacienti (N=241) un 72,4% ar imatinibu ārstētie pacienti (N=239) joprojām saņēma pirmās izvēles terapiju.

Pēc vismaz 12 mēnešu ilgas novērošanas mITT populācijā terapijas pārtraukšana slimības progresēšanas dēļ uz HML AF vai BF tika īstenota 0,4% ar bosutinibu ārstētu pacientu salīdzinājumā ar 1,7% ar imatinibu ārstētu pacientu. Pieciem bosutiniba pacientiem un 7 imatiniba pacientiem slimība progresēja uz HML AF vai HML BF. Terapijas pārtraukšana nepietiekamas atbildes reakcijas vai terapijas neefektivitātes dēļ, kā to noteica pētnieks, tika veikta 2,0% pacientu bosutiniba grupā salīdzinājumā ar 6,3% pacientu imatiniba grupā. Pētījuma laikā nāve iestājās vienam pacientam bosutiniba grupā un 7 pacientiem imatiniba grupā.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Apkopojums nozīmīgai MMR 12. un 18. mēnesī un CCyR līdz 12. mēnesim pēc terapijas grupas un mITT populācijas

Atbildes reakcija	Bosutinibs (N=246)	Imatinibs (N=241)	Vienpusēja p vērtība
Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (n, %)			
MMR 12. mēnesī (95% TI)	116 (47,2) ^a (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 ^a
MMR 18. mēnesī (95% TI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 ^b
Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija līdz 12. mēnesim (n, %)			
CCyR (95% TI)	190 (77,2) ^a (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 ^a

Piezīme: pēc starptautiskās skalas MMR tika definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 log samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija. Pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija tika definēta kā Ph+ metafāžu klātbūtnes trūkums ≥ 20 no kaulu smadzeņu aspirāta vai MMR iegūtu metafāžu hromosomu zonu analizē, ja nebija pieejams adekvāts citoģenētisks novērtējums.

Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona- Abelsona [kināze]; TI = ticamības intervāls; CMH = Kohrāna-Mantela-Henzela [tests]; CCyR = pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija; mITT = modificēta ārstēšanai paredzētā populācija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; N/n = pacientu skaits; Ph+ = Filadelfijas hromosomas pozitīvs.

^a Statistiski nozīmīgs salīdzinājums atbilstoši iepriekš noteiktam nozīmīguma līmenim; saskaņā ar CMH testu, kas stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona un Sokala rādītāja randomizācijas laikā.

^b Saskaņā ar CMH testu, kas stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona un Sokala skalas novērtējuma randomizācijas laikā.

12. mēnesī MR⁴ rādītājs (definēts kā $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [atbilst ≥ 4 logaritmiskam samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem] ar vismaz 9800 ABL transkriptiem) bija augstāks bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu mITT populācijā (attiecīgi 20,7% [95% TI: 15,7%; 25,8%] un 12,0% [95% TI: 7,9%; 16,1%], vienpusējā p vērtība=0,0052).

3., 6. un 9. mēnesī pacientu skaits ar MMR bija lielāks bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu (4. tabula).

4. tabula. Nozīmīgas MMR salīdzinājums 3., 6. un 9. mēnesī pēc terapijas veida mITT populācijā

Laiks	Pacientu skaits (%) ar MMR		Vienpusēja p vērtība ^a
	Bosutinibs (N=246)	Imatinibs (N=241)	
3. mēnesis (95% TI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
6. mēnesis (95% TI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
9. mēnesis (95% TI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Piezīme: procentuālās vērtības ir noteiktas pēc pacientu skaita katrā terapijas grupā. Pēc starptautiskās skalas MMR tika definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 -log samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.

Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona- Abelsona ([kināze]; TI = ticamības intervāls; CMH = Kohrāna-Mantela-Henzela [tests]; HML = hroniska mieloleikoze; mITT = modificēta ārstēšanai paredzētā populācija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; Ph+ = Filadelfijas hromosomas pozitīvs.

^a p vērtība atbilst CMH testam, kas stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona un Sokala skalas novērtējuma randomizācijas laikā.

Kumulatīvais MMR gadījumu skaits, piemērojot to pastāvošajam terapijas pārtraukšanas riskam bez MMR, bija lielāks bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu mITT populācijā (45,1% [95% TI: 38,8%; 51,2%] un 33,7% [95% TI: 27,8%; 39,6%] 48. nedēļā; riska attiecība [HR] no stratificēta proporcionāla apakšsadales risku modeļa: 1,35 [95% TI: 1,07; 1,70], vienpusēja p vērtība = 0,0086). Mediānais laiks līdz MMR pacientiem bija attiecīgi 24,7 nedēļas un 36,3 nedēļas bosutiniba terapijas un imatiniba terapijas grupās mITT populācijā.

Kumulatīvais CCyR gadījumu skaits, piemērojot to pastāvošajam terapijas pārtraukšanas riskam bez CCyR, bija lielāks bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu mITT populācijā (79,1% [95% TI: 73,4%; 83,7%] un 67,3% [95% TI: 60,9%; 72,8%] 48. nedēļā; HR: 1,38, [95% TI: 1,13; 1,68]; vienpusēja p vērtība = 0,0003). Mediānais laiks līdz CCyR (tikai pacientiem) bija 23,9 nedēļas bosutiniba grupā, salīdzinot ar 24,3 nedēļām imatiniba grupā.

Pēc Kaplāna-Meijera metodes aprēķinātā OS 48. nedēļā bosutiniba un imatiniba pacientiem mITT populācijā bija attiecīgi 99,6% (95% TI: 97,1%; 99,9%) un 97,9% (95% TI: 95,0%; 99,1%).

ITT populācijā netika novēroti vēl citi nāves gadījumi vai progresēšana.

Klīniskais pētījums pacientiem ar HML HF, AF vai BF ar rezistenci pret imatinibu vai imatiniba nepanesību

Vienas grupas, 1./2. fāzes, atklāts, daudzcentru pētījums veikts, lai novērtētu vienu reizi dienā lietotas bosutiniba 500 mg devas efektivitāti un drošumu HML pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai imatiniba nepanesību, kuri iepriekš ārstēti ar 1 TKI (imatinibu) vai vairāk nekā vienu TKI (imatinibu un pēc tam ar dasatinibu un/vai nilotinibu), izveidojot atsevišķas slimības hroniskās fāzes, akcelerācijas fāzes un blastu fāzes paraugkopas.

Šajā pētījumā bosutinibu saņēma 570 pacienti, tajā skaitā pacienti ar HML hroniskā fāzē (HML HF), kuri iepriekš ārstēti tikai ar 1 TKI (imatinibu), pacienti ar HML HF, kuri iepriekš ārstēti ar imatinibu un vismaz vēl 1 TKI (dasatinibu un/vai nilotinibu), pacienti ar HML akcelerācijas fāzē (AF) vai blastu fāzē (BF), kas iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI (imatinibu), un pacienti ar Ph+ ALL, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI (imatinibu).

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija nozīmīga citoģenētiskas atbildes reakcijas (MCyR – *major cytogenetic response*) rādītājs 24. pētījuma nedēļā pacientiem ar imatiniba rezistentu HML HF, kuri iepriekš ārstēti tikai ar 1 TKI (imatinibu). Pārējie efektivitātes mērķa kritēriji bija kumulatīvais MCyR rādītājs, laiks līdz MCyR un MCyR ilgums, un laiks līdz CHR un CHR ilgums HML HF pacientiem, kuri iepriekš ārstēti tikai ar 1 TKI (imatinibu). Efektivitātes mērķa kritēriji pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar imatinibu un vismaz vēl 1 TKI, bija kumulatīvais MCyR rādītājs, laiks līdz MCyR un MCyR ilgums, un laiks līdz CHR un CHR ilgums. Efektivitātes mērķa kritēriji pacientiem ar HML akcelerācijas fāzē (AF) vai blastu fāzē (BF), kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI (imatinibu), bija kumulatīvā kopējā hematoloģiskā atbildes reakcija (OHR – *overall haematologic response*), laiks līdz OHR un OHR ilgums. Pārējie efektivitātes mērķa kritēriji visās paraugkopās bija pāreja akcelerācijas/blastu fāzē, dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS.

HF

Efektivitātes dati Ph+ HML HF pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar imatinibu un vismaz vēl 1 TKI (minimālais novērošanas laiks 48 mēneši, terapijas ilguma mediāna 9 mēneši, un pēc 48 mēnešiem 24,4% pacientu joprojām tika ārstēti), kā arī efektivitātes dati Ph+ HML HF pacientiem, kuri iepriekš ārstēti tikai ar imatinibu (minimālais novērošanas laiks 60 mēneši, terapijas ilguma mediāna 26 mēneši, un pēc 60 mēnešiem 40,5% pacientu joprojām tika ārstēti), parādīti 5. tabulā.

AF un BF HML pacientiem

Efektivitātes dati Ph+ HML pacientiem ar slimības AF (minimālais novērošanas laiks 48 mēneši, terapijas ilguma mediāna 10 mēneši, un pēc 48 mēnešiem 17,7% pacientu joprojām tika ārstēti) un slimības BF (minimālais novērošanas laiks 48 mēneši, terapijas ilguma mediāna 2,8 mēneši, un pēc 48 mēnešiem 3,1% pacientu joprojām tika ārstēti) parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti iepriekš ārstētiem pacientiem ar HML hroniskā vai progresējošā fāzē*

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta tikai ar imatinibu	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar imatinibu un dasatinibu vai nilotinibu	Akcelerācijas fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu	Blastu fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu
Kumulatīvā citoģenētiskā atbildes reakcija^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% TI)	59,5 (53,3;65,5)	40,2 (31,0;44,9)	40,33 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3;51,3)
CCyR, % (95% TI)	49,6 (43,4;55,8)	32,1 (23,6;41,6)	30,6 (20,2;42,5)	27,8 (16,5;41,6)
Laiks līdz MCyR tikai uz terapiju reaģējušiem^b, nedēļas (95% TI)	12,3 (12,1;12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12 (11,9;12,1)	8,2 (4,3;12,0)
MCyR ilgums^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M 1./2. gadā, % (95% TI)^c	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1;83,4)	62,2 (41,1;77,6)	21,2 (5,2;44,2)
K-M 4./5. gadā, % (95% TI)^c	71,1 (62,6;78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
	N/S	N/S	84,0 (24,0; N/E)	29,1

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta tikai ar imatinibu	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar imatinibu un dasatinibu vai nilotinibu	Akcelerācijas fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu	Blastu fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu
Mediāna, nedēļas (95% TI)				(11,9; 38,3)
Kumulatīvā hematoloģiskā atbildes reakcija^d kopā, % (95% TI) nozīmīga, % (95% TI) pilnīga, % (95% TI)	N=283 N/P N/P 86,6 (82,0; 90,3)	N=117 N/P N/P 73,5 (64,5; 81,2)	N=72 56,9 (44,7; 68,6) 47,2 (35,3; 59,3) 33,3 (22,7; 45,4)	N=60 28,3 (17,5; 41,4) 18,3 (9,5; 30,4) 16,7 (8,3; 28,5)
Laiks līdz OHR tikai uz terapiju reaģējušiem, nedēļas (95% TI)	N/P	N/P	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
CHR/OHR ilgums^c K-M 1./2. gadā, % (95% TI)^c K-M 4./5. gadā, % (95% TI)^c Mediāna, nedēļas (95% TI)	N=245 71,9 (65,1; 77,6) 66,0 (58,8; 72,3) NS	N=86 73,4 (61,7; 82,1) 62,9 (50,1; 73,3) NS	N=41 78,2 (59,4; 89,0) 52,0 (32,3; 68,5) 207,0 (63,1; N/E)	N=17 28,4 (7,8; 53,9) 19,0 (3,3; 44,5) 32,0 (29,0; 54,6)
Transformācija par AF/BF^f transformācija terapijas laikā, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/P
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^f K-M 1./2. gadā, % (95% TI)^c K-M 4./5. gadā, % (95% TI)^c Mediāna, mēneši (95% TI)	N=284 80,0 (73,9; 84,8) 72,5 (65,6; 78,2) N/S	N=119 75,1 (64,6; 82,9) 65,1 (53,1; 74,8) N/S	N=79 66,8 (53,4; 77,1) 40,8 (26,6; 54,5) 22,1 (14,6; N/E)	N=64 16,1 (6,6; 29,3) 8,0 (1,7; 21,2) 4,4 (3,2; 8,5)
Kopējā dzīvildze^f K-M	N=284 91,2 (87,1; 94,0)	N=119 91,3 (84,5; 95,2)	N=79 78,1 (67,1; 85,8)	N=64 42,1 (29,7; 53,9)

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta tikai ar imatinibu	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar imatinibu un dasatinibu vai nilotinibu	Akcelerācijas fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu	Blastu fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu
1./2. gadā, % (95% TI)^c	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
K-M	N/S	N/S	N/S	10,9
4./5. gadā, % (95% TI)				(8,7; 19,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)				

* Efektivitātes rādītāji pacientiem, kuri atbilst apstiprinātajai indikācijai aprakstīti iepriekš tekstā.

Atskaites datums: 2015. gada 2. oktobris.

Citoģenētiskas atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija ietver pilnīgas (0% Ph+ metastāžu kaulu smadzenēs vai <1% pozitīvu šūnu fluorescences *in situ* hibridizācijas [FISH] testā) un daļējas (1%–35%) citoģenētiskas atbildes reakcijas. Citoģenētiskās atbildes reakcijas noteiktas, pamatojoties uz Ph+ metafāžu procentuālo īpatsvaru ≥ 20 metafāzes šūnu katrā kaulu smadzeņu paraugā. FISH analīzi [≥ 200 šūnas] var izmantot citoģenētiskai novērtēšanai pētījuma gaitā gadījumā kad nav pieejamas ≥ 20 metafāzes šūnu analīzes.

Kopējā hematoloģiskā atbildes reakcija (OHR) = nozīmīga hematoloģiska atbildes reakcija (pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija + nav pierādījumu par leikozi) vai atgriešanās hroniskā fāzē (RCP). Visas atbildes reakcijas tika apstiprinātas pēc 4 nedēļām. Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR – *complete haematologic response*) HML AF un BF gadījumos: leikocītu skaits \leq normas augšējo robežu (NAR) (ko noteikusi attiecīgā laboratorija), trombocītu skaits $\geq 100000/\text{mm}^3$, bet $< 450000/\text{mm}^3$, absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$, perifērās asinīs nav blastu vai promielocītu, kaulu smadzenēs $< 5\%$ mielocītu + metamielocītu, perifērās asinīs $< 20\%$ bazofilu, nav ekstramedulāras izplatības. Nav pierādījumu par leikozi (NEL – *no evidence of leukaemia*): atbilst visiem CHR kritērijiem, izņemot pieļaujamās atkāpes, proti, var būt trombocitopēnija (trombocītu skaits $\geq 20000/\text{mm}^3$, bet $< 100000/\text{mm}^3$) un/vai neitropēnija (ANS $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$, bet $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$). Atgriešanās hroniskā fāzē (RCP – *return to chronic phase*) = izzudušas akcelerācijas vai blastu fāzi definējošās pazīmes, bet slimība saglabājas hroniskā fāzē.

Saīsinājumi: AF – akcelerācijas fāze; BF – blastu fāze; Ph+ – Filadelfijas hromosomas pozitīvs; HF – hroniskā fāze; HML – hroniska mieloleikoze; K-M – pēc Kaplāna-Meijera; N/n – pacientu skaits; N/P – nav pieejams; N/S – nav sasniegts minimālajā novērošanas laikā; N/E – nav nosakāms; TI – ticamības intervāls; MCyR – nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija; CCyR – pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija; OHR – kopējā hematoloģiskā atbildes reakcija; CHR – pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija.

^a Ietilpst pacienti (N) ar atbilstošiem sākotnējā stāvokļa datiem. Pētījuma metodika ļauj analizēt kā respondentus ietvert pacientus, kuriem pētījuma sākumā bijusi reakcija uz terapiju un pētījuma gaitā atbildes reakcija saglabājusies. Minimālais novērošanas laiks (laiks no brīža, kad pēdējais pacients saņēmis pirmo devu, līdz atskaites datumam) tikai ar imatinibu ārstētiem HF pacientiem ir 60 mēneši un ar imatinibu un vismaz 1 citu TKI, AF un BF ārstētiem HF pacientiem ir 48 mēneši.

^b Ietilpst pacienti (N), kuriem panākta vai saglabājusies MCyR.

^c 2 gadi (24 mēneši) un 5 gadi (60 mēneši) HF pacientiem, kas ārstēti tikai ar imatinibu, un 1 gads (12 mēneši) un 4 gadi (48 mēneši) HF pacientiem, kas ārstēti ar imatinibu un vismaz 1 citu TKI, AF un BF.

^d Šajā izlasē (N) ietilpst pacienti ar derīgu sākotnējo hematoloģisko novērtējumu. Analīzē varēja iekļaut pacientus ar atbildes reakciju, kuriem pētījuma gaitā saglabājās atbildes reakcija, tādējādi saglabājot pacienta ar atbildes reakciju statusu.

^e Ietilpst pacienti (N), kuriem panākta vai saglabājusies CHR (HF pacientiem), vai panākta vai saglabājusies OHR (AF un BF pacientiem).

^f Ietilpst pacienti (N), kas saņēmuši vismaz 1 bosutiniba devu.

Pamatojoties uz ierobežota apjoma klīnisku informāciju no 1./2. fāzes pētījuma, pacientiem ar BCR-ABL mutācijām tika novērota klīniskā aktivitāte (skatīt 6. tabulu)

6. tabula. Atbildes reakcija pēc BCR-ABL mutācijas sākotnējā stāvokļa izvērtējamā HML HF pacientu populācijā: pirms imatiniba un dasatiniba un/vai nilotiniba (trešā izvēle) lietošanas.

BCR-ABL mutācijas sākotnējais stāvoklis	Sākotnējā sastopamība n (%) ^a	Sasniegta vai saglabāta MCyR Resp/Izv ^b (%) N=112
Novērtēta mutācija	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Nav mutācijas	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Vismaz 1 mutācija	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Pret dasatinību rezistentas mutācijas	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Pret nilotinību rezistentas mutācijas ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Atskaites datums: 2015. gada 2. oktobris.

Piezīme: sākotnējās mutācijas tika noteiktas pirms pacienta saņemšanas pirmo pētāmo zāļu devu.

Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona- Abelsona ([kināze]; HF = hroniskā fāze; HML = hroniska mieloleikoze; MCyR = nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija; N/n = pacientu skaits; Resp = pacienti ar atbildes reakciju, Izv = Izvērtējami.

^a Procentuālais īpatsvars pamatojas uz pacientu skaitu ar sākotnējo mutāciju izvērtējumu.

^b Pie izvērtējamās populācijas pieder pacienti, kuriem bija derīgs slimības sākotnējais izvērtējums.

^c 2 pacientiem no šīs kategorijas bija vairāk nekā 1 mutācija.

Viens pacients ar E255V mutāciju, kurš iepriekš tika ārstēts ar nilotinību, sasniegta CHR kā vislabāko atbildes reakciju.

In vitro pētījumi liecina, ka bosutinibs maz iedarbojas uz T315I vai V299L mutāciju, tādēļ šādiem pacientiem klīniskā aktivitāte nav sagaidāma.

Pediatrikās populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Bosulif vienā vai vairākās pediatrikās populācijās apakšgrupās HML gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Veselām pētāmām personām pēc vienas bosutiniba devas (500 mg) lietošanas kopā ar ēdienu absolūtā biopieejamība bija 34%. Uzsūkšanās bija samērā lēna, sasniedzot maksimālo koncentrāciju (t_{max}) pēc vidēji 6 stundām. Devu robežās no 200 līdz 600 mg bosutiniba AUC un C_{max} palielinās proporcionāli devas pieaugumam. Ēdiens palielina bosutiniba C_{max} 1,8 reizes un AUC – 1,7 reizes salīdzinājumā ar

stāvokli tukšā dūšā. HML pacientiem līdzsvara koncentrācijas C_{max} (ģeometriskā vidējā vērtība, variācijas koeficients [CV]%) bija 145 (14) ng/ml un AUC_{ss} (ģeometriskā vidējā vērtība, CV%) bija 2700 (16) ng•h/ml, lietojot 400 mg bosutiniba dienā kopā ar ēdienu. Lietojot 500 mg bosutiniba dienā kopā ar ēdienu, C_{max} bija 200 (6) ng/ml un AUC_{ss} bija 3,640 (12) ng•h/ml. Bosutinibam *in vitro* piemīt no pH atkarīga šķīdība ūdenī, un, pieaugot kuņģa pH, tā uzsūkšanās palēninās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Pēc vienas 120 mg lielas intravenozas bosutiniba devas lietošanas veselām pētāmām personām bosutiniba vidējais (% variāciju koeficients [CV]- (*coefficient of variation*)) izkļiedes tilpums bija 2331 (32) l, liecinot par bosutiniba plašu izvietošanos ekstravaskulāros audos.

Bosutinibs veselām pētāmām personām intensīvi saistījās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* (94%) un *ex vivo* (96%), saistīšanās intensitāte nebija atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka bosutinibs (pamatsavienojums) cilvēkam metabolizējas galvenokārt aknās. Pēc vienas vai vairāku bosutiniba devu (400 vai 500 mg) lietošanas, galvenie cirkulējošie bosutiniba metabolīti cilvēka organismā ir oksidehlorētais (M2) un N-demetilētais (M5) bosutinibs, mazāk nozīmīgs cirkulējošais metabolīts ir bosutiniba N-oksīds (M6). N-demetilētā metabolīta sistēmiskā iedarbība atbilst 25% no pamatsavienojuma, bet oksidehlorētā metabolīta iedarbība – 19%. Scr-transformētu fibroblastu substrātneatkarīgas proliferācijas testā visi 3 metabolīti uzrādīja $\leq 5\%$ no bosutiniba aktivitātes. Izkārnījumos bosutinibs un N-demetilētais bosutinibs ir galvenie ar bosutinibu saistītie produkti. *In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām iegūtie dati liecina, ka galvenais bosutiniba metabolismā iesaistītais P450 izoenzīms ir CYP3A4, un zāļu mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka ketokonazols un rifampicīns būtiski ietekmē bosutiniba farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nav novērots, ka bosutiniba metabolismā piedalītos CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A5 izoenzīms.

Eliminācija

Veselām pētāmām personām, lietojot vienu 120 mg bosutiniba devu intravenozi, vidējais (%CV) terminālais eliminācijas pusperiods bija 35,5 (24) stundas un vidējais (%CV) klirens bija 61,9 (26) l/h. Perorāla bosutiniba masas līdzsvara pētījumā 9 dienu laikā bija izdalījušies aptuveni 94,6% no kopējās devas, galvenokārt ar izkārnījumiem (91,3% devas), bet 3,29% – ar urīnu. Septiņdesmit pieci procenti devas izdalījās 96 stundu laikā. Bosutinibs neizmainītā veidā niecīgā daudzumā izdalījās urīnā, aptuveni 1% ievadītās devas, kā veseliem subjektiem, tā pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem norobežotiem audzējiem.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

200 mg lielas bosutiniba devas lietošana kopā ar ēdienu izvērtēta 18 pacientu kopai ar aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 9 atbilstoši izvēlētiem pētāmām personām. Pacientiem ar *Child-Pugh* A klases traucējumiem bosutiniba C_{max} plazmā bija 2,4 reizes augstāka, B klases traucējumiem – 2 reizes augstāka un C klases traucējumiem – 1,5 reizes augstāka, un bosutiniba AUC plazmā bija attiecīgi 2,3, 2 un 1,9 reizes lielāks. Bosutiniba $t_{1/2}$ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem bija lielāks nekā veselām pētāmām personām.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu pētījumā atsevišķa 200 mg bosutiniba deva kopā ar ēdienu tika dota 26 dalībniekiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un 8 atbilstoši izvēlētiem veselīgiem brīvprātīgajiem. Nieru darbības traucējumus pamatoja CL_{Cr} (kas aprēķināts pēc Kokrofta–Golta (*Cockcroft-Gault*) formulas) < 30 ml/min (smagi nieru darbības traucējumi), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (vidēji smagi nieru darbības traucējumi) vai $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (viegli nieru darbības traucējumi). Pētījuma dalībniekiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem AUC palielinājās, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem, attiecīgi par 35% un 60%. Maksimālā iedarbība C_{max} pastiprinājās attiecīgi par 28% un 34% grupās ar vidēji smagiem un

smagiem traucējumiem. Bosutiniba iedarbība nepastiprinājās pētījuma dalībniekiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Bosutiniba eliminācijas pusperiods pētījuma dalībniekiem ar nieru darbības traucējumiem bija līdzīgs kā veselajiem brīvprātīgajiem.

Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā tika noteikta, balstoties uz šī pētījuma rezultātiem un zināmo bosutiniba lineāro farmakokinētiku devas diapazonā no 200 līdz 600 mg.

Vecums, dzimums un rase

Oficiāli pētījumi par šo demogrāfisko faktoru ietekmi nav veikti. Ph+ leikozes un ļaundabīgu norobežotu audzēju pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka vecumam, dzimumam, ķermeņa masai un rases piederībai nav klīniski būtiskas ietekmes.

Pediātriskā populācija

Bosulif nav pētīts pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Bosutiniba lietošanas drošums vērtēts farmakoloģiskos, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, reproduktīvās toksicitātes un fototoksicitātes pētījumos.

Farmakoloģiskais drošums

Bosutinibs neietekmē elpošanas funkcijas. Pētot ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (CNS), bosutinību saņēmušām žurkām konstatētas sašaurinātas acs zīlītes un traucēta gaita. Līmenis, pie kura nav novērojama ietekme (NOEL – *no observed effect level*) uz zīlīšu izmēru, netika noteikts, bet NOEL robeža gaitas traucējumiem tika sasniegta, iedarbībai aptuveni 11 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg, un 8 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās daļas C_{max} attiecīgai sugai). Bosutiniba aktivitāte hERG testos *in vitro* apliecina tā spēju pagarināt sirds kambaru repolarizāciju (QTc). Perorāli lietota bosutiniba pētījumā ar suņiem, bosutiniba iedarbība, kas līdz 3 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg, un 2 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās daļas C_{max} attiecīgai sugai), neietekmēja asinsspiedienu, neizraisīja patoloģiskas priekškambaru vai kambaru aritmijas un nepagarināja PR, QRS vai QTc EKG. Novērota vēlīna sirds darbības frekvences palielināšanās. Intravenozā pētījumā ar suņiem novēroja pārejošu sirdsdarbības paātrināšanos, asinsspiediena pazemināšanos un minimālu QTc pagarināšanos (<10 ms), ja iedarbība aptuveni 6–20 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg, un 4–15 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās daļas C_{max} attiecīgai sugai). Novērotās iedarbības saistība ar zāļu lietošanu nebija pārliecinoša.

Atkārtotu devu toksicitāte

6 mēnešus ilgus atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un 9 mēnešus ilgus pētījumos ar suņiem novērots, ka bosutiniba toksicitātes galvenais mērķorgāns ir kuņģa-zarnu trakts. Toksicitātes klīniskās izpausmes ietvēra pārmaiņas izkārnījumos un bija saistītas ar pavājinātu barības uzņemšanu un ķermeņa masas zudumu, kas dažos gadījumos beidzās ar dzīvnieka nāvi vai elektīvu eitanāziju.

Histopatoloģiski zarnu traktā novērota lumināla dilatācija, kausšūnu hiperplāzija, asiņošanas, erozijas un tūska, bet mezenteriālajos limfmezglos – sinusu eritrocitoze un asiņošanas. Konstatēts, ka arī aknas ir toksicitātes mērķorgāns žurkām. Toksicitāte izpaužas kā aknu palielināšanās, kas korelēja ar hepatocelulāru hipertrofiju, kura veidojās bez aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos un bez hepatocelulāras toksicitātes mikroskopiskajām pazīmēm. Iedarbības salīdzināšana dažādām sugām liecina, ka iedarbība, kas neizraisa nevēlamus notikumus žurkām un suņiem 6 un 9 mēnešus ilgus toksicitātes pētījumos, ir līdzīga iedarbībai cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg vai 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās bosutiniba daļas AUC attiecīgai sugai).

Genotoksicitāte

Genotoksicitātes pētījumos ar baktērijām *in vitro* sistēmās un zīdītājiem *in vitro* un *in vivo* sistēmās ar vai bez metaboliskas aktivācijas bosutinibam netika atklāts mutagēns potenciāls.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Fertilitātes pētījumā ar žurkām konstatēta nedaudz samazināta fertilitāte žurku tēviņiem. Žurku mātītēm novērota biežāka embriju rezorbēcija un samazināts implantēšanās un dzīvotspējīgu embriju skaits. Deva, kas neizraisīja nekādus nelabvēlīgus reproduktīvus efektus žurku tēviņiem (30 mg/kg dienā) un mātītēm (3 mg/kg dienā), radīja iedarbību, kas, attiecīgi 0,6 reizes un 0,3 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg, un 0,5 reizes un 0,2 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās bosutiniba daļas AUC attiecīgai sugai). Nevar izslēgt ietekmi uz vīriešu fertilitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Augļa iedarbība demonstrēta iezīmēta bosutiniba placentārā transporta pētījumā ar gravidām *Sprague-Dawley* žurkām. Atsevišķā pētījumā grūsnām žurkām organoģenēzes periodā bosutinibs tika ievadīts perorāli šādās devās: 1, 3 un 10 mg/kg/dienā. Šajā pētījumā žurkām netika ievadīta pietiekami liela bosutiniba deva, lai pilnībā novērtētu nevēlamo ietekmi. Pētot toksisku ietekmi uz attīstību trušiem, novērots, ka mātītēm toksiskas devas izraisīja anomālijas auglim (saplūdušus embrionālos krūškaula segmentus, 2 augļiem konstatētas dažādas viscerālas anomālijas) un augļu ķermeņa masas nelielu samazinājumu. Iedarbība, trušiem ievadot lielāko devu, kura neradīja nelabvēlīgu ietekmi uz augli, attiecīgi 0,9 reizes un 0,7 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg un 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās daļas AUC attiecīgai sugai).

Pēc vienas perorālas (10 mg/kg), iezīmētas [¹⁴C] bosutiniba devas ievadīšanas *Sprague-Dawley* žurkām laktācijas periodā bosutinibs ātri izdalījās žurku mātītes pienā, kurā jau pēc 0,5 stundas bija konstatējama radioaktivitāte. Iezīmētā bosutiniba koncentrācija žurku pienā bija līdz 8 reizēm augstāka nekā plazmā. Rezultātā žurku mazuļu plazmā nonāca bosutinibs izmērāmā koncentrācijā.

Kancerogenitāte

2 gadus ilgā kancerogēneses pētījumā ar žurkām bosutinibam nav konstatēta kancerogēna iedarbība.

Fototoksicitāte

Bosutinibam pierādīta spēja absorbēt gaismas starojumu spektra UV-B un UV-A daļā, un pigmentētām žurkām tas izvietojas ādā un acs asinsvadu apvalkā (*uvea*). Tomēr bosutinibam netika konstatēta fototoksiska ietekme uz pigmentēto žurku ādu vai acīm, kuras UV staros tika pakļautas bosutiniba iedarbībai, kas attiecīgi līdz 3 reizēm un 2 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg vai 500 mg (rēķinot pēc nesaistītās daļas C_{max} attiecīgai sugai).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Poloksamērs 188
Povidons (E1201)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks (E553b)

Papildus Bosulif 100 mg apvalkotajām tabletēm
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Papildus Bosulif 400 mg apvalkotajām tabletēm
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Papildus Bosulif 500 mg apvalkotajām tabletēm
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balti, necaurspīdīgi, trīskārtu PVH/Polihlorotrifluoretiēna/PVH blisteri ar izspiežamu folijas pārklājumu, kas satur 14 vai 15 tabletes.

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

Katrā kastītē ir 28 vai 30 tabletes vai 112 tabletes.

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

Katrā kastītē ir 28 vai 30 tabletes.

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

Katrā kastītē ir 28 vai 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 27. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldalee 1

79090 Freiburg

Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Veikt vienas grupas, atklātu, daudzcentru bosutiniba efektivitātes un drošuma pētījumu pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (Ph+ HML), kuri iepriekš ārstēti ar vienu vai vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem un kuriem nav piemērota terapija ar imatinibu, nilotinibu un dasatinibu.	Galīgā klīniskā pētījuma ziņojums: 2018. gada 30. septembris

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/001 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/13/818/002 (30 apvalkotās tabletes)
EU/1/13/818/005 (112 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Bosulif 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/006 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/13/818/007 (30 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Bosulif 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/003 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/13/818/004 (30 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Bosulif 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bosulif un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas
3. Kā lietot Bosulif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bosulif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bosulif un kādam nolūkam to lieto

Bosulif satur aktīvo vielu – bosutinibu. To lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar leikozes veidu, ko sauc par Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph-pozitīvu) hronisku mieloleikozi (HML), kas diagnosticēta pirmreizēji, vai kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas. Ph-pozitīvā HML ir asins vēzis, kas liek organismam veidot pārāk daudz noteikta veida leikocītu, kurus sauc par granulocītiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Bosulif darbojas vai kādēļ Jums ir parakstītas šīs zāles, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas

Nelietojiet Bosulif šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bosutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja ārsts ir teicis, ka Jums ir aknu bojājums un tās nedarbojas normāli.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bosulif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- **ja Jums ir vai agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi, tajā skaitā jebkāda veida hepatīts (aknu infekcija vai iekaisums), vai kāda no šādām pazīmēm un simptomiem, kas liecina par aknu darbības traucējumiem: nieze, dzeltenas acis vai āda, tumšs urīns, sāpes vai diskomforts labajā parībā. Ārstam jāveic asins analīzes aknu darbības pārbaudei pirms Jūs sākat ārstēšanos ar Bosulif un pirmajos 3 ārstēšanās mēnešos, kā arī tad, kad tas klīniski nepieciešams;

- **ja Jums ir caureja vai vemšana.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šādām pazīmēm vai simptomiem: biežāka vēdera izeja nekā parasti, biežākas vemšanas epizodes, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, vai melni izkārnījumi (darvas krāsā). Vaicājiet ārstam, vai Jūsu lietotās zāles pret vemšanu nepaaugstina sirds aritmijas risku. Sevišķi svarīgi to jautāt, ja sliktās dūšas un/vai vemšanas novēršanai gribat lietot zāles, kas satur domperidonu. Sliktas dūšas vai vemšanas ārstēšana ar šīm zālēm, lietojot vienlaicīgi ar Bosulif, var paaugstināt bīstamu sirds aritmiju rašanās risku;
- **ja Jums ir asiņošana.** Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās neparasta asiņošana vai bez iemesla veidojas zilumi;
- **ja Jums rodas infekcija.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, urinācijas traucējumi, piemēram, dedzinoša sajūta urinējot, vai parādās klepus, vai iekaisis kakls, kas iepriekš nav novērots;
- **ja Jums ir šķidruma aizture.** Pastāstiet ārstam, ja Bosulif lietošanas laikā Jums parādās simptomi, kas liecina par šķidruma aizturi, proti, potīšu, pēdu vai kāju tūska, vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai klepus (šīs pazīmes var liecināt par šķidruma krāšanos plaušās vai krūškurvī);
- **ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, aritmija vai elektriskā impulsa pārvades traucējums, ko sauc par „pagarinātu QT intervālu”. Tas ir svarīgi vienmēr, bet it īpaši, ja Jums ir bieža vai ilgstoša caureja. Ja, ārstējoties ar Bosulif, Jūs ģībstat (zaudējat samaņu) vai Jums rodas neritmiska sirdsdarbība, nekavējoties informējiet par to ārstu, jo tas var liecināt par nopietnu sirdsdarbības traucējumu;
- **ja Jums teikts, ka Jums ir nieru darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir biežāka urinācija ar lielāku daudzumu bālas krāsas urīna vai retāka urinācija ar nelielu daudzumu tumšas krāsas urīna. Pastāstiet ārstam, ja Jūs zaudējat svaru vai Jums sāk pietūkt pēdas, potītes, kājas, plaukstas vai seja;
- **ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija.** Tas ir tādēļ, ka Bosulif var izraisīt B hepatīta atkārtanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- **ja Jums ir vai ir bijuši aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā;
- **ja Jums ir kāds no šādiem simptomiem: nopietni ādas izsitumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās jebkuras no šīm pazīmēm vai simptomiem: sāpīgi sarkani vai violeti izsitumi, kas izplatās un veido pūšļus, un/vai uz gļotādas (piemēram, mutē un uz lūpām) sāk parādīties citi bojājumi;
- **ja Jūs pamanāt jebkuru no šādiem simptomiem: sāpes sānā, asinis urīnā vai samazināts urīna daudzums.** Kad slimība ir ļoti smaga, organisms var nespēt izvadīt visas mirstošo vēža šūnu atkritumvielas. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu, un tas var izraisīt nieru mazspēju un sirds funkcijas traucējumus 48 stundu laikā pēc pirmās Bosulif devas. Ārsts par to zinās un parūpēsies, lai Jūs saņemtu pietiekami daudz šķidruma un Jums būtu nozīmētas citas zāles tā novēršanai.

Bērni un pusaudži

Bosulif nav ieteicamas pacientiem, jaunākiem par 18 gadiem. Šīs zāles bērniem un pusaudžiem nav pētītas.

Citas zāles un Bosulif

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes, vitamīnus un augu valsts līdzekļus. Dažas zāles var ietekmēt Bosulif līmeni Jūsu organismā. Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas satur tālāk minētās aktīvās vielas.

Bosulif blakusparādību risku var paaugstināt šādas zāles:

- ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols un flukonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- klaritromicīns, telitromicīns, eritromicīns un ciprofloksacīns, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- nefazodons, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- mibefradils, diltiazems un verapamils, ko lieto asinsspiediena pazemināšanai cilvēkiem ar paaugstinātu asinsspiedienu;
- ritonavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs, atazanavīrs, amprenavīrs, fosamprenavīrs un darunavīrs, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas (HIV)/AIDS ārstēšanai;
- boceprevīrs un telaprevīrs, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- aprepitants, ko lieto, lai novērstu un kontrolētu sliktu dūšu (nelabumu) un vemšanu;
- imatinībs, ko lieto noteikta leikozes veida ārstēšanai;
- krizotinībs, ko lieto nesīkšņu plaušu vēža (plaušu vēža veida) ārstēšanai.

Bosulif efektivitāti var samazināt šādas zāles:

- rifampicīns, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- fenitoīns un karbamazepīns, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- bosentāns, ko lieto augsta asinsspiediena pazemināšanai plaušās (plaušu artēriju hipertensija);
- nafcilīns, antibiotika, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- asinszāle (ārstniecības augs, no kura pagatavotos līdzekļus var iegādāties bez ārsta receptes), ko lieto depresijas ārstēšanai;
- efavirens un etravirīns, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- modafinils, ko lieto dažu miega traucējumu ārstēšanai.

Šīs zāles jāizvairās lietot, ārstējoties ar Bosulif. Ja Jūs kādas no tām lietojat, pastāstiet to ārstam. Ārsts var mainīt šo zāļu devu, mainīt Bosulif devu vai praksīt Jums citas zāles.

Jūsu sirds ritmu var ietekmēt šādas zāles:

- amiodarons, dizopiramīds, prokainamīds, hinidīns un sotalols, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai;
- hlorohīns, halofantrīns, ko lieto malārijas ārstēšanai;
- klaritromicīns un moksifloksacīns- antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- haloperidols, ko lieto psihiskas slimības, piemēram, šizofrēnijas ārstēšanai;
- domperidons, ko lieto, lai novērstu slikto dūšu un vemšanu, kā arī piena izdales stimulēšanai;
- metadons, ko lieto sāpju novēršanai.

Šīs zāles jālieto piesardzīgi, ārstējoties ar Bosulif. Ja Jūs lietojat kādas no tām, pastāstiet par to ārstam.

Šeit uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas mijiedarbojas ar Bosulif.

Bosulif lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Bosulif kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu, jo tie var paaugstināt blakusparādību rašanās risku.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pārrunājiet ar ārstu kontracepciju, ja pastāv iespēja, ka Jums iestājas grūtniecība. Vemšana un caureja var samazināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Bosulif var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam, tādēļ grūtniecības laikā to nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad tas tiek uzskatīts par nepieciešamu. Ja Jums ir grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pastāv risks, ka bosutiniba terapijas rezultātā var samazināties fertilitāte un, Jūs varētu vēlēties saņemt padomu par spermas saglabāšanu pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet to ārstam. Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs lietojat Bosulif, jo tas var kaitēt bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jums ir reibonis, neskaidra redze vai jūtat neierastu nogurumu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, līdz šīs blakusparādības izzūd.

3. Kā lietot Bosulif

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Bosulif Jums nozīmēs tikai ārsts, kuram ir pieredze leikozes ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā.

Deva un lietošanas veids

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML ieteicamā deva ir 400 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas, ieteicamā deva ir 500 mg vienu reizi dienā. Gadījumā, ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, ārsts devu samazinās par 100 mg vienu reizi dienā, ja nieru darbības traucējumi ir vidēji smagi, un vēl par 100 mg vienu reizi dienā, ja ir smagi nieru darbības traucējumi. Ārsts var pielāgot Jums devu, izmantojot 100 mg tabletes, atkarībā no tā, kāds ir Jūsu vispārējais stāvoklis, kā Jūs reaģējat uz ārstēšanu un/vai kādas blakusparādības Jums radušās. Lietojiet zāles no rīta kopā ar ēdienu. Tableti(-es) norijiet veselu(-as), uzdzerot ūdeni.

Ja esat lietojis Bosulif vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu vai lielāku devu nekā noteikts, nekavējoties dodieties pie ārsta. Ja iespējams, parādiet ārstam zāļu kastīti vai šo lietošanas instrukciju. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Bosulif

Ja kārtējās devas lietošanas termiņš ir izlaists mazāk par 12 stundām, lietojiet ieteikto devu. Ja kārtējās devas lietošanas termiņš ir ielaists ilgāk par 12 stundām, nākamo devu lietojiet nākošajā dienā parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Bosulif

Nepārtrauciet lietot Bosulif, ja vien ārsts nav licis to darīt. Ja Jūs nevarat lietot zāles tā, kā ārsts parakstījis, vai Jums liekas, ka tās Jums vairs nav vajadzīgas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu, ja rodas jebkāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”).

Asinsreces traucējumi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas asiņošana, drudzis vai viegli veidojas zilumi (Jums var būt asins vai limfātiskās sistēmas traucējumi).

Aknu darbības traucējumi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šādiem simptomiem: nieze, dzeltenīgu acu āboli vai āda, tumšs urīns, sāpes vai diskomforts labajā parībā, vai drudzis.

Kuņģa-zarnu darbības traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpes vēderā, dedzināšana (grēmas), caureja, aizcietējums, slikta dūša vai vemšana.

Sirds darbības traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi sirds darbības traucējumi kā, piemēram, elektriskā impulsa pārvades traucējums, ko sauc par „pagarinātu QT intervālu, vai ja Bosulif lietošanas laikā Jums ir bijis ģībonis (zaudējāt samaņu) vai ir radusies neritmiska sirds darbība.

B Hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Smagas ādas reakcijas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šādiem simptomiem: sāpīgi sarkani vai violeti izsitumi, kas izplatās un veido pūšļus, un/vai uz gļotādas (piemēram, mutes vai lūpām) sāk parādīties citi bojājumi.

Blakusparādības, kas var rasties Bosulif lietošanas laikā, ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trombocītu, sarkano asins šūnu un/vai neitrofilo leikocītu (balto asins šūnu veids) skaita samazināšanās;
- caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša;
- drudzis, plaukstu, pēdu vai sejas pietūkums, nogurums, vājums;
- elpceļu infekcija;
- nazofaringīts;
- izmaiņas asins analīzēs, ar kurām nosaka, vai Bosulif ietekmē Jūsu aknas un/vai aizkuņģa dziedzeri;
- ēstgribas pavājināšanās;
- sāpes locītavās, sāpes mugurā;
- galvassāpes;
- ādas izsitumi, kas var būt niezoši un/vai pa visu ķermeni;
- klepus;
- elpas trūkums.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- kuņģa kairinājums (gastrīts), asiņošana no kuņģa vai zarnām;
- sāpes krūtīs, sāpes;
- aknu toksisks bojājums, aknu funkcijas traucējumi, ieskaitot aknu bojājumu;
- plaušu infekcija (pneimoniya), gripa, bronhīts;
- sirds ritma traucējumi, kas rada noslieci uz ģīboni, reiboni un sirdsklauvēm;
- asinsspiediena paaugstināšanās;
- augsts kālija līmenis asinīs, zems fosfora līmenis asinīs, pārmērīgs šķidrums zudums (organisma dehidratācija);
- sāpes muskuļos;

- nestabilitātes sajūta (reibonis), izmainīta garšas sajūta (disgeizija);
- akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi;
- šķidrums plaušās (izsvīdums pleirā);
- šķidrums ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- zvanīšana ausīs (tinnīts);
- nieze, nātrene, pinnes.

Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- drudzis samazināta leukocītu skaita dēļ (febrilā neitropēnija);
- akūts aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts);
- aknu bojājums;
- dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiskais šoks);
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (akūta plaušu tūska);
- elpošanas mazspēja;
- alerģiska reakcija;
- paaugstināts asins spiediens plaušu artērijās (plaušu hipertensija);
- ādas izsitumi;
- iekaisums maisveida apvalkā, kas aptver sirdi (perikardīts);
- ievērojami samazināts granulocītu skaits (balto asins šūnu veids).

Retas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas izraisīti smagi ādas bojājumi (daudzformu eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze), eksfoliatīvi izsitumi (ādas zvīņošānās, lobīšanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bosulif

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai kāds to atvēris.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bosulif satur

- Aktīvā viela ir bosutinibs. Pieejamas dažāda stipruma Bosulif tabletes.
Bosulif 100 mg: katra apvalkotā tablete satur 100 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
Bosulif 400 mg: katra apvalkotā tablete satur 400 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
Bosulif 500 mg: katra apvalkotā tablete satur 500 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas: mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), poloksamērs 188, povidons (E1201) un magnija stearāts (E470b). Tabletes apvalkā: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks (E553b) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172, Bosulif 100 mg un 400 mg tabletei) vai sarkanais dzelzs oksīds (E172, Bosulif 400 mg un 500 mg tabletei).

Bosulif ārējais izskats un iepakojums

Bosulif 100 mg ir dzeltenas, ovālas formas abpusēji izliktas apvalkotas tabletes, kam vienā pusē iespiests „Pfizer” un otrā pusē – „100”.

Bosulif 100 mg pieejams blisteros ar 14 vai 15 apvalkotām tabletēm. Katrā kastītē ir 28 vai 30 vai 112 apvalkotās tabletes.

Bosulif 400 mg ir oranžas, ovālas formas abpusēji izliktas apvalkotas tabletes, kam vienā pusē iespiests „Pfizer” un otrā pusē – „400”.

Bosulif 400 mg pieejams blisteros ar 14 vai 15 apvalkotām tabletēm. Katrā kastītē ir 28 vai 30 apvalkotās tabletes.

Bosulif 500 mg ir sarkanas, ovālas formas abpusēji izliktas apvalkotas tabletes, kam vienā pusē iespiests „Pfizer” un otrā pusē – „500”.

Bosulif 500 mg pieejams blisteros ar 14 vai 15 apvalkotām tabletēm. Katrā kastītē ir 28 vai 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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