

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg bosutinib (bhala monoidrat).

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg bosutinib (bhala monoidrat).

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg bosutinib (bhala monoidrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola safra, b'forma ovali (wisa': 5.6 mm; tul: 10.7 mm), bikonvessa, miksija b'rita, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naha waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola orangjo, b'forma ovali (wisa': 8.8 mm; tul: 16.9 mm), bikonvessa, miksija b'rita, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naha waħda u "400" fuq in-naħa l-oħra.

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola ħamra b'forma ovali (wisa': 9.5 mm; tul: 18.3 mm), bikonvessa, miksija b'rita, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naha waħda u "500" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bosulif hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti:

- lewkimja majeloġena kronika pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ CML, Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia) bil-fażi kronika (CP, chronic phase) li tkun giet iddijanostikata għall-ewwel darba.
- CP, bil-fażi mgħagġla (AP), u bil-fażi blast (BP) Ph+ CML li rċevew kura preċedenti b'inibitur wieħed jew aktar ta' tyrosine kinase [TKI(s)] u li għalihom imatinib, nilotinib u dasatinib mhumiex ikkunsidrati għażliet xierqa ta' kura.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif ghandu jinghata

It-terapija ghandha tinbeda minn tabib esperjenzat fid-dijanjosi u t-trattament ta' pazjenti b'CML.

Požoloġija

CP Ph+ CML iddijanjostikata għall-ewwel darba

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg ta' bosutinib darba kuljum.

CP, AP, jew BP Ph+ CML b'reżistenza jew intolleranza għal terapija fil-pasat

Id-doża rakkomandata hija ta' 500 mg ta' bosutinib darba kuljum.

Fil-provi kliniċi għaż-żewġ indikazzjonijiet, it-trattament bi bosutinib tkompla sakemm sehhet il-progressjoni tal-marda jew kien hemm intolleranza għat-terapija.

Aġġustamenti fid-doża

Fl-istudju kliniku ta' Fażi 1/2 f'pazjenti b'CML li kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija fil-pasat, żidiet fid-doża minn 500 mg għal 600 mg darba kuljum mal-ikel kienu permessi f'pazjenti li ma rnexxilhomx juru rispons ematoloġiku komplet (CRP, complete haematological response) sa Ġimgħa 8, jew rispons ċitogenetiku komplet (CCyR, complete cytogenetic response) sa Ġimgħa 12, u li ma kellhomx avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew oġhla li kienu possibbilment relatati mal-prodott li kien qed jiġi investigat. Billi, fl-istudju ta' Fażi 3 f'pazjenti li ġew iddijanjostikati għall-ewwel darba b'CP CML, ittrattati bi bosutinib 400 mg, kienu permessi żidiet fid-doża f'inkrementi ta' 100 mg sa massimu ta' 600 mg darba kuljum mal-ikel, jekk il-pazjent ma rnexxilux juri breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) transcripts ta' $\leq 10\%$ f'Xahar 3, ma kellux reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew 4 fil-hin taż-żieda, u t-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi kollha ta' Grad 2 naqsu għal mill-inqas Grad 1.

Fl-istudju kliniku ta' Fażi 1/2 f'pazjenti b'CML li kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija fil-pasat li bdew it-trattament f'doża ta' ≤ 500 mg, 93 (93/558; 16.7%), il-pazjenti kellhom żidiet fid-doża għal 600 mg kuljum.

Fl-istudju ta' Fażi 3 f'pazjenti li ġew iddijanjostikati għall-ewwel darba b'CP CML, li bdew it-trattament bi bosutinib f'doża ta' 400 mg, total ta' 46 pazjent (17.2%) irċivew żidiet fid-doża għal 500 mg. Barra minn hekk, 5.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' kura bi bosutinib, kellhom żidiet addizzjonali fid-doża għal 600 mg.

Doži akbar minn 600 mg/jum ma kienux studjati u, għalhekk, m'għandhomx jinghataw.

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li mhumiex ematoloġiċi

Jekk tiżviluppa tossiċità mhux ematoloġika klinikament sinifikanti moderata jew severa, bosutinib għandu jitwaqqaf, u jista' jerga jinbeda b'doża ta' doża mnaqqa b'100 mg meħuda darba kuljum wara li t-tossiċità tkun għaddiet. Jekk ikun klinikament xieraq, zieda fid-doża qabel it-tnaqqis fid-doża meħuda darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata (ara sezzjoni 4.4). Doži ta' inqas minn 300 mg/jum intużaw fil-pazjenti; madankollu, l-effikaċja ma ġietx determinata.

Żieda fil-livelli ta' transaminases tal-fwied: Jekk ikun hemm żidiet fit-transaminases tal-fwied >5 x l-oġhla limitu istituzzjonali tan-normal (ULN), bosutinib għandu jitwaqqaf sakemm il-livelli jonqsu għal ≤ 2.5 x ULN u wara jista' jerga' jitkompla b'doża ta' 400 mg darba kuljum. Jekk il-livelli jiehdu aktar minn 4 ġimgħat biex jonqsu, it-twaqqif ta' bosutinib għandu jkun ikkunsidrat. Bosutinib għandu jitwaqqaf jekk iż-żidiet fit-transaminase li huma ≥ 3 x ULN isehħu fl-istess hin ma' żidiet fil-bilirubin li huma > 2 x ULN u żidiet fl-alkaline phosphatase li huma < 2 x ULN (ara sezzjoni 4.4).

Dijarea: Meta jkun hemm dijarea tal-Grad 3-4 tal-NCI Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Reazzjonijiet Avversi (CTCAE), bosutinib għandu jitwaqqaf u jista' jerga' jinbeda b'doża ta' 400 mg darba kuljum meta d-dijarea tkun naqset għal grad ≤ 1 (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Tnaqqis fid-doża huwa rakkomandat f'pazjenti b'newtropenja u tromboċitopenja severa jew persistenti kif deskritt f'Tabella 1:

Tabella 1 – Aġġustamenti fid-doża għal newtropenja u tromboċitopenja

<p>ANC^a < 1.0 x 10⁹/L</p> <p>u/jew</p> <p>Plejlits < 50 x 10⁹/L</p>	<p>Tagħtix bosutinib sakemm ANC huwa $\geq 1.0 \times 10^9/L$ u plejlits huma $\geq 50 \times 10^9/L$.</p> <p>Erga' ibda t-trattament b'bosutinib bl-istess doża jekk l-irkupru jsehh fi żmien ġimagħtejn. Jekk l-għadd tad-demem jibqa' baxx għal > ġimagħtejn, mal-irkupru naqqas id-doża b'100 mg u erga' ibda t-trattament.</p> <p>Jekk jerga' jkun hemm ċitopenja, naqqas id-doża b'100 mg addizzjonali u erga' ibda t-trattament.</p> <p>Doži ta' inqas minn 300 mg/jum intużaw; madankollu, assoċjazzjoni kawżali ma gietx determinata.</p>
--	---

^a ANC = għadd assolut tan-newtrofili

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemmx bżonn ta' rakkomandazzjonijiet speċifiċi fuq id-doża fl-anzjani. Peress li l-informazzjoni fuq l-anzjani hija limitata, għandha tiġi eżerċitata kawtela f'dawn il-pazjenti.

Insuffiċjenza renali

Pazjenti bil-kreatinina fis-serum > 1.5 x ULN kienu esklużi mill-istudji ta' CML. Żieda fl-esponiment (erja taht il-kurva [AUC, area under curve]) f'pazjenti b'insuffiċjenza renali moderata u severa kienet osservata waqt l-istudji.

CP Ph+ CML iddijanostikata għall-ewwel darba

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnehija tal-kreatinina [CL_{Cr} , creatinine clearance] ta' 30 sa 50 mL/min, stmata skont il-formula Cockcroft-Gault), id-doża rakkomandata ta' bosutinib hija ta' 300 mg kuljum mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CL_{Cr} ta' < 30 mL/min, stmata skont il-formula Cockcroft-Gault), id-doża rakkomandata ta' bosutinib hija ta' 200 mg kuljum mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża għal 400 mg darba kuljum mal-ikel għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, jew tista' tiġi kkunsidrata doża ta' 300 mg darba kuljum għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jekk ma jkollhomx reazzjonijiet avversi severi jew moderati persistenti u jekk ma jiksbox rispons ematoloġiku, ċitogeniku, jew molekulari adegwat.

CP, AP, jew BP Ph+ CML b'reżistenza jew intolleranza għal terapija fil-passat

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CL_{Cr} 30 sa 50 mL/min, ikkalkulata skont il-formula Cockcroft-Gault), id-doża rakkomandata ta' bosutinib hi ta' 400 mg kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CL_{Cr} ta' < 30 mL/min, ikkalkulata skont il-formula Cockcroft-Gault), id-doża rakkomandata ta' bosutinib hi ta' 300 mg kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża għal 500 mg darba kuljum għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi jew għal 400 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, f'dawk li ma kellhomx reazzjonijiet avversi severi jew moderati persistenti, u jekk ma jiksbox rispons ematologiku, ċitogeniku, jew molekulari adegwat.

Disturbi tal-qalb

Fi studji kliniċi, pazjenti b'mard tal-qalb mhux ikkontrollat jew sinifikanti (eż. infart mijokardijaku reċenti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, anġina mhux stabbli) kienu esklużi. Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'disturbi tal-qalb rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastrointestinali klinikament sinifikanti reċenti jew li għadhom għaddejjin

Fi studji kliniċi, pazjenti b'disturbi gastrointestinali klinikament sinifikanti reċenti jew li għadhom għaddejjin (eż. rimettar sever u/jew dijarea) kienu esklużi. Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'disturbi gastrointestinali klinikament sinifikanti reċenti jew li għadhom għaddejjin (ara sezzjoni 4.4)

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bosutinib f'pazjenti ta' anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Bosulif għandu jittiehed mill-ħalq darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 12-il siegħa, il-pazjent ma għandux jingħata doża addizzjonali. Il-pazjent għandu jiehu d-doża preskritta tas-soltu fil-ġurnata ta' wara.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Insuffiċjenza epatika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Abnormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied

Trattament b'bosutinib huwa assoċjat ma' zidiet fil-livelli tat-transaminases fis-serum (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST]).

Židiet fil-livelli tat-transaminases generalment sehhew fil-bidu tal-kors tat-trattament (mill-pazjenti li esperjenzaw zidiet fit-transaminases ta' kwalunkwe grad, >80% esperjenzaw l-ewwel avveniment tagħhom fl-ewwel 3 xhur). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma tinbeda l-kura u kull xahar għall-ewwel 3 xhur tat-trattament f'pazjenti li qed jirċievu bosutinib, u kif indikat klinikament.

Pazjenti b'zidiet fil-livelli tat-transaminases għandhom jiġu kkontrollati billi bosutinib jitwaqqaf temporanjament (b'kunsiderazzjoni għat-tnaqqis fid-doża wara rkupru għal Grad 1 jew fil-linja bażi), u/jew jitwaqqaf it-trattament b'bosutinib. Židiet fil-livelli tat-transaminases, b'mod partikulari meta jkun hemm zidiet konkomitanti f'bilirubin, jistgħu jkunu indikazzjoni kmieni ta' ħsara lill-fwied ikkawżata mill-mediċina u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmangġjati kif xieraq (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Dijarea u rimettar

Trattament b'bosutinib huwa assoċjat ma' dijarea u rimettar; għalhekk, pazjenti b'disturbi gastrointestinati riċenti jew li għadhom għaddejjin għandhom jużaw dan il-prodott mediċinali b'kawtela u biss wara evalwazzjoni b'attenzjoni peress li pazjenti rispettivi ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Pazjenti b'dijarea u rimettar għandhom jiġu kkontrollati billi jintuża t-trattament standard, li

jinkludi prodott mediċinali kontra d-dijarea u/jew sostituzzjoni ta' fluwidi. Barra minn hekk, id-dijarea u r-rimettar jistgħu jiġu kkontrollati wkoll billi bosutinib jitwaqqaf temporanjament, titnaqqas id-doża, u/jew jitwaqqaf it-trattament b'bosutinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). L-aġent antiemetiku, domperidone, għandu l-potenzjal li jżid it-titwil tal-intervall tal-QT (QTc) u jinduċi "torsade de pointes" - aritmiji, għalhekk, l-għoti flimkien ma' domperidone għandu jiġi evitat. Għandu jintuża biss jekk prodotti mediċinali oħra ma jkunux effikaċi. F'dawn is-sitwazzjonijiet evalwazzjoni individwali tal-benefiċċju-riskju huwa mandatorju u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-okkorrenza ta' titwil tal-QTc.

Majelosoppressjoni

Trattament b'bosutinib huwa assoċjat ma' majelosoppressjoni, definita bħala anemija, newtropenja, u tromboċitopenja. Għadd tad-demem komplet għandu jsir kull gimgħa għall-ewwel xahar u mbagħad kull xahar, jew kif indikat klinikament. Majelosoppressjoni għandha/tista' tiġi kkontrollata billi bosutinib jitwaqqaf temporanjament, titnaqqas id-doża, u/jew jitwaqqaf it-trattament b'bosutinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Ritenzjoni ta' fluwidu

Trattament b'bosutinib jista' jkun assoċjat ma' ritenzjoni tal-fluwidi inkluż effużjoni fil-perikardju, effużjoni fil-plewra, edema pulmonari u/jew edema periferali. Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u kkontrollati billi jintuża t-trattament standard. Barra minn hekk, ir-ritenzjoni ta' fluwidu tista' tiġi kkontrollata wkoll billi Bosulif jitwaqqaf temporanjament, titnaqqas id-doża, u/jew jitwaqqaf it-trattament b' bosutinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Lipase fis-serum

Ġiet osservata zieda fil-livelli tal-lipase fis-serum. Kawtela hija rrakkomandata f'pazjenti li diġà kellhom pankreatite. F'każ li jkun hemm sintomi addominali maż-żidiet fil-livelli tal-lipase, bosutinib għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu kkunsidrati miżuri dijanjostiċi xierqa sabiex tiġi eskluza pankreatite (sezzjoni 4.2)

Infezzjonijiet

Bosutinib jista' jippreddisponi lil pazjenti għal infezzjonijiet batterjali, fungali, virali jew protożonali.

Potenzjal proaritmiku

Titwil tal-QTc mingħajr aritmija li nqara minn magna awtomatika kien osservat. Bosutinib għandu jkun amministrat b'kawtela f'pazjenti li diġà kellhom jew għandhom predispożizzjoni għal titwil tal-QTc, li għandhom mard tal-qalb mhux ikkontrollat jew sinifikanti nkluż infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, angina mhux stabbli jew bradikardja klinikament sinifikanti, jew qed jieħdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawwlu l-QTc (eż. prodotti mediċinali kontra l-aritmija u sustanzi oħra li jtawwlu l-QTc [sezzjoni 4.5]). Dan jista' jitwal aktar jekk ikun hemm livelli baxxi ta' potassju u manjesju.

Huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' dan l-effett fuq l-QTc u huwa rrakkomandat li jsir ECG (elettrokardjogramma) fuq linja bażi qabel ma tinbeda t-terapija b'bosutinib u kif indikat klinikament. Il-livelli ta' potassju u manjesju għandhom jiġu għan-normal qabel ma bosutinib jkun amministrat u għandhom jkunu mmonitorjati kull tant żmien waqt it-terapija.

Insuffiċjenza renali

Il-kura b'bosutinib tista' tirriżulta fi tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'CML. Matul iż-żmien ġie osservat tnaqqis fir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) f'pazjenti ttrattati b'bosutinib fl-istudji kliniċi. F'pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CP CML, ittrattati b'doża ta' 400 mg, it-tnaqqis medjan mil-linja bażi f'eGFR kien ta' 4.9 mL/min/1.73 m² wara 3 xhur, 9.2 mL/min/1.73 m² wara 6 xhur, u 11.1 mL/min/1.73 m² wara 12-il xahar. Pazjenti b'CML li qatt ma rċievew kura fil-passat, ittrattati b'doża ta' 500 mg, urew tnaqqis medju ta' 5.06 mL/min/1.73 m² wara 3 xhur, ta' 9.18 mL/min/1.73 m² wara 12-il xahar, u ta' sa 12.38 mL/min/1.73 m² wara 5 snin ta' segwitu għal pazjenti li kienu fuq il-kura. Studju dwar pazjenti b'CML ittrattati minn qabel u fi stadju avanzat fuq 500 mg wera tnaqqis medjan ta'

5.29 ml/min/1.73 m² wara 3 xhur, ta' 7.55 ml/min/1.73 m² wara 12-il xahar u sa 10.51 ml/min/1.73 m² f'sa 4 snin.. Hu importanti li l-funzjoni tal-kliewi tiġi evalwata qabel il-bidu tal-kura u li l-funzjoni tal-kliewi tiġi mmonitorjata mill-qrib matul it-terapija b'bosutinib, u li tinghata attenzjoni partikulari f'dawk il-pazjenti li jkollhom kompromess renali li kien jeżisti minn qabel jew f'dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal disfunzjoni tal-kliewi, li tinkludi l-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali bil-potenzjal għal nefrotossicità, bħal dijuretiċi, inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin (ACE), imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin, u mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs).

Fi studju dwar l-indeboliment tal-kliewi, l-esponimenti għal bosutinib żdiedu f'individwi b'indeboliment moderat u sever fil-funzjoni tal-kliewi. It-tnaqqis fid-doża hu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti bil-kreatinina fis-serum >1.5 x ULN kienu esklużi mill-istudji ta' CML. Fuq bazi tal-analizi farmakokinetika zieda fl-esponiment (AUC) f'pazjenti b'insuffiċjenza renali moderata u severa fil-bidu tal-kura kienet osservata waqt l-istudji (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Dejta klinika hi limitata hafna (n = 3) għal pazjenti b'CML li jkollhom indeboliment moderat tal-kliewi u li jkun qad jirċievu doża miżjuda ta' 600 mg ta' bosutinib.

Reazzjonijiet severi tal-gilda

Bosutinib jista' jinduci reazzjonijiet severi tal-gilda bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi Epidermali Tossika. Bosutinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jesperjenzaw reazzjoni severa tal-gilda waqt il-kura.

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Minhabba l-possibbiltà li ssehh is-sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS, tumour lysis syndrome), huwa rakkomandat korrezzjoni ta' deidratazzjoni klinikament sinifikanti u kura ta' livelli għoljin ta' uric acid qabel il-bidu ta' bosutinib (ara sezzjoni 4.8).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura b'bosutinib. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-HBV għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-HBV (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portaturi tal-HBV li jehtieġu l-kura b'bosutinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Inibituri ta' ċitokrom P-450 (CYP)3A

L-użu ta' bosutinib flimkien ma' inibituri b'saħħithom jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat, peress li jkun hemm zieda fil-konċentrazzjoni ta' bosutinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

Għażla ta' prodotti mediċinali konkomitanti alternattivi mingħajr jew b'potenzjal minimu ta' inibizzjoni ta' CYP3A, jekk possibbli, huwa rakkomandat.

Jekk impeditur ta' CYP3A b'saħħtu jew moderat għandu jkun amministrat matul kura b' bosutinib, twaqqif tat-terapija b'bosutinib jew tnaqqis tad-doża ta' bosutinib għandhom ikunu kkunsidrati.

Indutturi ta' CYP3A

L-użu ta' bosutinib flimkien ma' indutturi b'saħħithom jew moderati ta' CYP3A għandu jkun evitat, għaliex ikun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' bosutinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

Effett tal-ikel

Prodotti tal-grejpfrut, inkluż meraq tal-grejpfrut u ikel ieħor li huwa magħruf li jinibixxi CYP3A għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq Bosulif

Inibituri ta' CYP3A

L-użu ta' bosutinib flimkien ma' inibituri ta' CYP3A b'saħħithom (inkluż, iżda mhux limitati għal itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, prodotti tal-grejpfrut inkluż meraq tal-grejpfrut) jew inibituri ta' CYP3A moderati (inkluż, iżda mhux limitati għal fluconazole, ciprofloxacin, erythromycin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) għandu jkun evitat, għaliex ikun hemm zieda fil-konċentrazzjoni ta' bosutinib fil-plażma.

Għandha tiġi eżerċitata kawtela jekk inibituri dgħajfa ta' CYP3A jintużaw flimkien ma' bosutinib.

Għażla ta' prodotti mediċinali konkomitanti alternattivi mingħajr jew b'potenzjal minimu ta' inibizzjoni tal-enzimi ta' CYP3A, jekk possibbli, huwa rakkomandat.

Jekk impeditur b'saħħtu jew moderat ta' CYP3A għandu jkun amministrat matul kura b' bosutinib, twaqqif tat-terapija b'bosutinib jew tnaqqis tad-doża ta' bosutinib għandhom ikunu kkunsidrati.

Fi studju ta' 24 individwu b'saħħithom li ngħataw 5 dozi ta' kuljum ta' 400 mg ketoconazole (impeditur ta' CYP3A b'saħħtu) flimkien ma' doża unika ta' 100 mg bosutinib taht kundizzjonijiet ta' sawm, ketoconazole zied is- C_{max} ta' bosutinib b'5.2-darbet, u l-AUC ta' bosutinib fil-plasma bi 8.6-darbiet, meta mqabbel mal-għoti ta' bosutinib wahdu.

Fi studju ta' 20 individwu b'saħħtu, li ngħataw doża wahda ta' 125 mg aprepitant (impeditur ta' CYP3A moderat) fl-istess hin ma' doża wahda ta' 500 mg bosutinib f'kundizzjonijiet mitmugħhin, aprepitant zied is- C_{max} ta' bosutinib b'darba u nofs, u l-AUC ta' bosutinib fil-plażma b'darbtejn, meta mqabbel mal-għoti ta' bosutinib wahdu.

Indutturi ta' CYP3A

L-użu ta' bosutinib flimkien ma' indutturi b'saħħithom ta' CYP3A (inkluż, iżda mhux limitati għal carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's Wort) jew indutturi moderati ta' CYP3A (inkluż, iżda mhux limitati għal bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) għandu jkun evitat, għaliex ikun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' bosutinib fil-plażma.

Fuq bażi ta' tnaqqis kbir ta' esponiment ta' bosutinib li kien hemm meta bosutinib kien amministrat flimkien ma' rifampicin, probabbilment zieda fid-doża ta' bosutinib meta amministrat flimkien ma' indutturi b'saħħithom jew moderati ta' CYP3A, mhux se jpatti biżżejjed għan-nuqqas tal-esponiment.

Kawtela għandha tkun garantita jekk indutturi dgħajfa ta' CYP3A jintużaw flimkien ma' bosutinib.

Wara li doża wahda ta' bosutinib kienet amministrata ma' 6 dozi ta' 600 mg rifampicin kuljum, f'24 pazjent b'saħħtu li jkunu kielu, il-valuri tal-esponiment ta' bosutinib (C_{max} u AUC fil-plażma) naqas għal 14% u 6%, rispettivament, meta 500 mg bosutinib kien amministrat wahdu.

Inibituri tal-proton pump (PPIs)

Għandha tintuża kawtela meta bosutinib ikun amministrat flimkien ma' inibituri tal-PPIs. Antaċidi li jaħdmu għal hin qasir għandhom ikunu ikkunsidrati bhala alternattiva għal PPIs u l-hin tal-amministrazzjoni ta' bosutinib u l-antaċidi għandhom ikunu separati (jiġifieri tiehu bosutinib fil-għodu u l-antaċidi fl-għaxija) meta possibbli. *In vitro*, bosutinib juri solubbilità fl-ilma dipendenti mill-pH. Meta doża orali wahda ta' bosutinib (400 mg) kienet amministrata ma' aktar minn doża orali

wahda ta' lansoprazole (60 mg) fi studju li sar f'24 pazjent b'sahhtu sajjem, is- C_{max} u l-AUC ta' bosutinib naqsu ghal 54% u 74%, rispettivament, tal-valuri li dehru meta Bosulif (400 mg) kien amministrat wahdu.

Effetti ta' Bosulif fuq medicini oħra

Fi studju ta' 27 individwub'sahhtu, li nghataw doza wahda ta' 500 mg bosutinib ma' doza wahda ta' 150 mg dabigatran etexilate mesylate (sustrat ta' P-glycoprotein [P-gp]) f'kundizzjonijiet mitmughin, bosutinib ma' ziedx is- C_{max} jew l-AUC ta' dabigatran fil-plazma, meta mqabbel mal-ghoti ta' dabigatran etexilate mesylate wahdu. Ir-riżultati tal-istudju jindikaw li bosutinib ma' jurix effetti inibitorji ta' P-gp klinikament rilevanti.

Studju *in vitro* jindika li probabbilment ma' jkunx hemm interazzjonijiet bejn medicina u oħra fid-dozi terapewtiċi bħala riżultat tal-induzzjoni b'bosutinib fuq il-metabolizmu ta' medicini li huma sustratti ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4.

Studji *in vitro* jindikaw li probabbilment ma' jkunx hemm interazzjonijiet bejn medicina u oħra fid-dozi terapewtiċi bħala riżultat tal-induzzjoni b'bosutinib fuq il-metabolizmu ta' medicini li huma sustratti ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4/5

Studji *in vitro* jindikaw li bosutinib għandu potenzjal baxx li jinibixxi proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein, sistemikament), organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti, iżda jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi BCRP fil-passaġġ gastrointestinali u OCT1.

Prodotti mediċinali kontra l-arritmija u sustanzi oħra li jistgħu jtawwlu l-QT

Għandha tintuża kawtela meta Bosulif jintuża f'pazjenti li għandhom jew jista' jkollhom titwil tal-QT, inkluż dawk il-pazjenti li qed jiehdu prodotti mediċinali kontra l-arritmija bħal amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol jew prodotti mediċinali oħra li jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT bħal chloroquine, halofantrine, clarithromycin, domperidone, haloperidol, methadone, u moxifloxacin (ara sezzjoni 4.4)

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu avzati biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u jevitaw li jinqabdu tqal waqt li qed jirċievu bosutinib. Barra minn hekk, il-pazjenta għandha tiġi avzata li rrimettar u d-dijarea jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' kontraċettivi orali billi jipprevjenu l-assorbiment shih.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' dejta dwar l-użu ta' f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' bosutinib mhux rrakkomandat waqt it-tqala, jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhux jużaw kontraċezzjoni. Jekk bosutinib jintuża waqt it-tqala, jew il-pazjenta tinqabad tqala waqt li qed tieħu , għandha tkun infurmata dwar il-potenzjal ta' periklu għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk bosutinib jew il-metaboliti tiegħu jitnehhewx fil-halib uman. Studju ta' radiolabelled bosutinib [^{14}C] fil-firien wera tnehhija ta' radjoattività li ġejja minn bosutinib fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Il-potenzjal tar-riskju għat-tarbija li qed titredda' ma' jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-ttrattament b'bosutinib.

Fertilità

Fuq bażi ta' sejbiet mhux kliniċi, bosutinib għandu potenzjal li jagħmel hsara lill-funzjoni riproduttiva u l-fertilità fil-bnedmin (ara sezzjoni 5.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bosutinib ma għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, jekk pazjent li qed jieħzu bosutinib li jesperjenza sturdament, għeja, indeboliment fil-vista u effetti oħra mhux mixtieqa b'impatt potenzjali fuq il-hila biex issuq u jhaddem magni b'mod sikur, il-pazjent għandu jibqa' lura minn dawn l-attivitajiet sakemm dawn l-effetti mhux mixtieqa jippersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Total ta' 1,272 pazjent lewkimja rċewew mill-anqas doża 1 ta' bosutinib bħala aġent uniku. It-tul medjan tat-terapija kien ta' 13.8 xhur (medda: 0.03 sa 123.3 xhur). Dawn il-pazjenti jew kienu għadhom kif ġew dijanjostikati, b'CP CML fil-fażi kronika jew kienu rezistenti jew intolleranti għal terapija preċedenti, b'CML fil-fażi kronika, mgħaġġla jew blast jew b'Ph+ lewkimja limfoblastika akuta (ALL). Minn dawn il-pazjenti, 268 (doża tal-bidu ta' 400 mg) u 248 (doża tal-bidu ta' 500 mg) huma minn 2 studji tal-Fażi 3 f'pazjenti b'CML li ma rċewewx kura preċedenti, 570 u 63 huma minn 2 studji tal-Fażi 1/2 ta' Ph+ lewkimji li rċewew kura preċedenti, u 123 pazjent minn studju ta' Fażi 4 f'pazjenti li ġew ittrattati għal CML fil-passat. It-tul medjan tat-terapija kien ta' 14.1 xhur (medda: 0.3 sa 24.7 xhur), 61.6 xhur (0.03 sa 99.6 xhur), 11.1 xhur (firxa: 0.03 sa 123.3 xhur), 30.2 xhur (medda: 0.3 sa 85.6 xhur), u 5.7 xhur (firxa: 0.07 sa 17.8 xhur), rispettivament. L-analizijiet tas-sigurtà kienu jinkludu dejta minn studju ta' estensjoni li għadu għaddej.

Kienet irrapportata tal-inqas reazzjoni avversa waħda minn kull grad ta' tossiċità f'1,240 (97.5%) pazjent. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rapportata għal $\geq 20\%$ tal-pazjenti kienu dijarea (78.1%), nawseja (40.8%), trombocitopenija (34.9%), uġigh addominali (34.0%), rimettar (33.0%), raxx (31.5%), anemija (25.6%), deni (21.8%), għeja (21.4%), u zieda fl-ALT (25.0%). Tal-anqas reazzjoni avversa waħda ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 kienet irrapportata għal 814 (63.9%) pazjent. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 irrapportati f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti kienu trombocitopenija (20.3%), anemija (10.2%), newtropsenja (10.5%), zieda fl-ALT (12.7%), dijarea (9.6%), raxx (5.0%), zieda fil-livell ta' lipase (8.2%) u zieda fl-AST (5.8%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrappurtati f'pazjenti fi studji kliniċi ta' bosutinib (Tabella 2). Dawn jirrapprezentaw evalwazzjoni tad-dejta tal-avvenimenti avversi minn 1,272 pazjent li kienu jew għadhom kif ġew dijanjostikati b'CP CML jew b'CP CML, mgħaġġla jew blast jew b'Ph+ ALL rezistenti jew li ma ttollerawx terapija preċedenti jew Ph+ ALL li rċewew tal-anqas doża 1 ta' bosutinib bħala aġent uniku. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2 - Reazzjonijiet avversi għal bosutinib*

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	Infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs (li tinkludi Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-passaġġ tan-nifs, Infezzjoni virali fil-passaġġ tan-nifs, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, Infezzjoni virali fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, Nażofaringite
Komuni	Pnewmonja (li tinkludi Pnewmonja atipika), Influenza, Bronkite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur**

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna	Tromboċitopenija (li tinkludi Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtilits), Newtrogenija (li tinkludi Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili), Anemija (li tinkludi Tnaqqis fl-emoglobina)
Komuni	Lewkopenija (li tinkludi Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm)
Mhux komuni	Newtrogenija bid-Deni, Granuloċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Xokk anafilattiku, Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Deidratazzjoni, Iperkalemija, Iposfosfatemija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
Komuni	Sturdament, Indeboliment fis-sens tat-togħma
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	Żanzin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Ħruġ ta' likwidu mill-perikardju, Titwil tal-QTc fuq l-elettrokardjogramma (li tinkludi Sindrome ta' QTc twil)
Mhux komuni	Perikardite
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni għolja (li tinkludi Pressjoni tad-demm għolja, Żieda fil-pressjoni dijastolika tad-demm, Pressjoni għolja essenzjali, Kriżi ipertensiva)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni hafna	Dispnea, Soghla
Komuni	Ħruġ ta' likwidu mill-plewra
Mhux komuni	Pressjoni għolja pulmonari, Insuffiċjenza respiratorja, Edema pulmonari akuta
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	Dijarea, Rimettar, Dardir, Ugħigh addominali (li jinkludi Skumdità addominali, Ugħigh addominali fil-parti t'isfel, Ugħigh addominali fil-parti ta' fuq, Tenerezza addominali, Ugħigh gastrointestinali)
Komuni	Gastrite, Emorraġija gastrointestinali (li tinkludi Emorraġija anali, Emorraġija gastrika, Emorraġija intestinali, Emorraġija gastrointestinali fil-parti t'isfel, Emorraġija fir-rektum)
Mhux komuni	Pankreatite (li tinkludi pankreatite akuta)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni hafna	Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase
Komuni	Epatotossicità (li tinkludi Epatite, Epatite tossika, Disturb tal-fwied), Funzjoni anormali tal-fwied (li tinkludi test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali, Żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, Żieda fit-transaminases), Żieda tal-bilirubina fid-demm (li tinkludi iperbilirubinemija), Żieda f'gamma-glutamyltransferase
Mhux komuni	Ħsara fil-fwied (li tinkludi Ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	Raxx (li jinkludi Raxx ġeneralizzat, Raxx makulari, makulo-papulari, Raxx papulari, Raxx pruritiku)
Komuni	Urtikarja, Akne, Ħakk
Mhux komuni	Raxx bil-qxur, Eruzzjoni minhabba l-mediċina
Rari	Eritema multiforme
Mhux magħrufa	Sindrome ta' Stevens-Johnson**, Nekrolisi epidermali tossika**
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	Artralġija, Ugħigh fid-dahar
Komuni	Mijaġġija

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni	Ħsara akuta fil-kliewi, Insuffiċjenza renali, Indeboliment renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	Deni, Astenija, Edema (li tinkludi edema fil-wieċ, Edema lokalizzata, Edema periferali), Gheja (li tinkludi Telqa)
Komuni	Ugigh fis-sider (li tinkludi Skumdità fis-sider), Ugigh
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Żieda fil-lipase (li tinkludi Iperlipasemija)
Komuni	Żieda tal-kreatinina fid-dem, Żieda f'amylase, Żieda ta' creatine phosphokinase fid-dem

* Il-kategorija ta' frekwenza ta' rari mhijiex inkluża fit-tabella, minhabba li ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi rrapportati għal din il-kategorija.

** ADR identifikata wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Id-deskrizzjonijiet inklużi hawn taht huma bbażati fuq il-popolazzjoni ta' sigurtà ta' 1,272 pazjent li rċevew tal-anqas doża waħda ta' bosutinib jew għal pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CP CML, jew li kienu rezistenti jew intolleranti għal terapija fil-passat b'CP, AP, jew BP CML, jew Ph+ ALL. *Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika*

Mill-297 (23%) pazjent b'rapporti ta' avvenimenti avversi ta' anemija, 3 pazjenti waqqfu bosutinib minhabba anemija. F'dawn il-pazjenti t-tossicità massima ta' Grad 1 jew 2 kienet esperjenzata f'174 (58%) pazjent, ta' Grad 3 f'96 pazjent (32%), u ta' Grad 4 f'27 (9%) pazjent. Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' 28 jum (firxa: 1 sa 2,633 jum) u t-tul medjan ta' kull avveniment kien ta' 15-il jum (firxa: 1 sa 1,529 jum).

Mill-197 (15%) pazjent b'rapporti ta' avvenimenti avversi ta' newtropsenja, 15-il pazjent waqqfu bosutinib minhabba newtropsenja. Avvenimenti massimi ta' grad 1 jew 2 kienu esperjenzati minn 63 (32%) pazjent. Newtropsenja f'tossicità massima ta' Grad 3 kienet esperjenzata f'90 (46%) pazjent u ta' Grad 4 f'44 (22%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' 59 jum (firxa: 27 sa 505 jum) u t-tul medjan ta' kull avveniment kien ta' 15-il jum (firxa: 1 sa 913 jum).

Mill-445 (35%) pazjent b'avvenimenti avversi ta' trombocitopenija, 41 (9%) individwu waqqfu kura b' bosutinib minhabba trombocitopenija. Avvenimenti massimi ta' Grad 1 jew 2 kienu esperjenzati minn 186 (42%) pazjent. It-tossicità massima ta' trombocitopenija ta' Grad 3 kienet esperjenzata f'161 (36%) pazjent u ta' Grad 4 f'98 (22%) pazjent. Fost individwi b'reazzjonijiet ta' trombocitopenija, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' 28 jum (firxa: 1 sa 1,688 jum) u t-tul medjan ta' kull avveniment kien ta' 15-il jum (firxa: 1 sa 1,762 jum).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Fost pazjenti b'rapporti ta' avvenimenti avversi ta' żidiet fil-livelli jew tal-ALT jew tal-AST (il-grad kollha), iż-żmien medjan tal-bidu osservat fl-istudju kien ta' 29 jum b'firxa ta' bidu ta' 1 sa 2,465 jum għal ALT u AST. It-tul medjan ta' avveniment kien ta' 18-il jum (firxa: 1 sa 775 jum), u 15-il jum (firxa: 1 sa 803 jum għal ALT u AST rispettivament).

Fil-programm kollu ta' żvilupp, zieda konkorrenti fit-transaminases ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ u ta' bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ b'alkaline phosphatase $< 2 \times \text{ULN}$ seħhet mingħajr kawżi alternattivi ovvji f'1/1,611 ($< 0.1\%$) individwi li rċevew kura b'bosutinib. Din is-sejba kienet fi studju ta' bosutinib f'kombinazzjoni ma' letrozole f'pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider.

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali. (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastrointestinali

Mid-994 (78%) pazjent li esperjenzaw dijarea, 10 pazjenti waqf fuq bosutinib minhabba dijarea. Prodotti mediċinali konkomitanti ngħataw għall-kura tad-dijarea f'662 (66%) tal-pazjenti. It-tossiċità massima ta' dijarea kienet ta' Grad 1 jew 2 f'88% tal-pazjenti, ta' Grad 3 fi 12% tal-pazjenti; pazjent 1 (< 1%) esperjenza avveniment ta' Grad 4. Fost individwi bid-dijarea, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' jumejn (firxa: 1 sa 2,415-il jum) u t-tul medjan ta' kwalunkwe grad ta' dijarea kien ta' jumejn (firxa: 1 sa 2,511-il jum).

Fost id-994 pazjent bid-dijarea, 180 pazjenti (18%) kienu mmaniġġjati b'interruzzjoni tal-kura u minn dawn 170 (94%) reġġu ngħataw bosutinib. Minn dawn li reġġu ngħataw bosutinib, 167 (98%) ma kellhomx avveniment sussegwenti jew ma waqf fuq bosutinib minhabba avveniment sussegwenti ta' dijarea .

Disturbi fil-qalb

Erba' pazjenti (0.3%) esperjenzaw titwil tal-intervall tal-QTcF (aktar minn 500 ms). Disa' (0.8%) pazjenti, inkluż 2 ta' dawk b'titwil fl-intervall tal-QTcF ta' aktar minn 500 ms, esperjenzaw zieda tal-QTcF mil-linja bazi li qabżet is-60 ms. Pazjenti b'mard kardjovaskulari mhux ikkontrollat jew sinifikanti, inkluż titwil tal-QTc, fil-linja bazi, ma ġewx inklużi fl-istudji kliniċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza b'doži eċċessivi ta' bosutinib fi studji kliniċi kienet limitata għal każijiet iżolati. Pazjenti li jieħdu doża eċċessiva ta' bosutinib għandhom ikunu osservati u trattament xieraq ta' support għandu jingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti anti-neoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01XE14

Mekkanizmu ta' azzjoni

Bosutinib jagħmel parti mill-klassi farmakoloġika ta' mediċini magħrufa bħala inibituri tal-kinasi. Bosutinib jinibixxi l-kinasi BCR-ABL mhux normali li jżid il-formazzjoni ta' CML. Studji tal-immudellar indikaw li bosutinib jingħaqad mad-dominju tal-kinasi BCR-ABL. Bosutinib huwa wkoll inibitur tal-grupp ta' kinasi Src li jinkludu Src, Lyn u Hck, Bosutinib jinibixxi b'mod minimu ir-riċettur tal-platelet-derived growth factor (PDGF) u c-Kit.

Fi studji *in vitro*, bosutinib jinibixxi l-proliferazzjoni u s-sopravivenza tal-linji taċ-ċelloli ta' CML stabbiliti, l-linji taċ-ċelloli ta' lewkimja Ph+ ALL, u ċelloli ta' CML primarji u tal-bidu li ġejjin mill-pazjent. Bosutinib inibixxa 16 minn 18 il-forma ta' BCR-ABL rezistenti għal imatinib espressi fuq il-linji taċ-ċelloli tal-murine majelojd. It-trattament b'bosutinib naqqas id-daqs ta' tumuri ta' CML li qed jikbru fi firien għerwiena u inibixxa t-tkabbir tat-tumuri murine majelojd li jesprimu forum ta' BCR-ABL rezistenti għal imatinib. Bosutinib jinibixxi wkoll ir-riċettur tal-kinasi tyrosine c-Fms, EphA u r-riċetturi B, il-grupp ta' kinasi Trk, il-grupp ta' kinasi Axl, il-grupp ta' kinasi Tec, xi membri tal-grupp ErbB, il-kinasi tyrosine Csk li mhux riċettur, il-kinasi serine/threonine tal-grupp Ste20 u 2 proteini kinasi dipendenti minn calmodulin.

Effetti farmakodinamici

L-effett tal-amministrazzjoni ta' 500 mg bosutinib fuq l-QTc ikkoreġut kien evalwat f'pazjenti b'saħħithom fi studju randomizzat, b'doża waħda, *double-blind* (fil-każ ta' Bosulif), *crossover*, placebo- u *open-label* ikkontrollat minn moxifloxacin.

Id-dejta minn dan l-istudju tindika li bosutinib ma jtawwalx l-QTc f'pazjenti b'saħħithom bid-doża ta' 500 mg kuljum mal-ikel, u taħt kundizzjonijiet li jwasslu għal konċentrazzjonijiet fil-plasma aktar għoljin minn dawk terapewtiċi. Wara amministrazzjoni ta' doża orali waħda ta' Bosulif 500 mg (doża terapewtika) u Bosulif 500 mg ma' ketoconazole 400 mg (biex tilhaq konċentrazzjonijiet ta' bosutinib aktar għoljin minn dawk terapewtiċi) f'pazjenti b'saħħithom, l-ogħla limitu ta' 95% intervall tal-kunfidenza (CI) ta' naħa 1 madwar il-bidla medja tal-QTc kienet inqas minn 10 ms wara kull punt tal-hin wara d-doża, u l-ebda avvenimenti avversi li jissuġġerixxu titwil tal-QTc ma kienu osservati.

Żieda fil-frekwenza tat-titwil tal-QTc ta' >450 ms flimkien ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied kienet osservata fi studju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fl-istudju kliniku tal-Fazi 1/2 f'pazjenti li kienu trattati qabel għal lewċemiji Ph+, bidliet fl-intervall tal-QTcF ta' >60 ms mil-linja bażi kienu osservati f'6 (1.1%) minn 562 pazjent. Fl-istudju kliniku ta' Fazi 3 f'pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CP CML, ittrattati b'bosutinib 400 mg, ma kien hemm l-ebda pazjenti fil-grupp ta' kura ta' bosutinib b'żieda ta' > 60 ms mil-linja bażi meta l-intervall tal-QT kien ikkoreġut billi ntużat il-formula Fridericia (QTcF). Fil-Fazi 3 tal-istudju kliniku f'pazjenti li għadhom kif ġew dijanostikati b'Ph+ CP CML ittrattati bi bosutinib 500 mg, bidliet fl-intervall tal-QTcF ta' > 60 ms mil-linja bażi kienu osservati fi 2 (0.8%) minn 248 pazjent li qed jirċievu Bosulif. Potenzjal pro-aritmiku ta' Bosulif ma jistax jiġi eskluż.

Effikaċja klinika

Studju kliniku dwar CP f'CML li ma ġietx ikkurata fil-passat

Studju dwar bosutinib 400 mg

Prova ta' Fazi 3, open-label, b'2 partijiet, multiċentrika, ta' superjorità, twettqet biex tinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' bosutinib 400 mg darba kuljum waħdu, meta mqabbel ma' imatinib 400 mg darba kuljum waħdu, f'pazjenti adulti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'Ph+ CP CML. Fil-prova, intgħażlu b'mod każwali 536 pazjent (268 f'kull grupp ta' kura) b'Ph+ jew Ph iddijanostikati għall-ewwel darba b'CP CML (intent-to-treat population [ITT]), li kienu jinkludu 487 pazjenti b'Ph+ CML harbouring b2a2 u/jew b3a2 transcripts u kopji BCR-ABL fil-linja bażi ta' > 0 (popolazzjoni modified intent-to-treat [mITT]).

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon li juri rispons molekulari maġġuri (MMR, major molecular response) wara 12-il xahar (48 ġimgħa) fil-grupp ta' trattament ta' bosutinib, meta mqabbel ma' dak fil-grupp ta' trattament ta' imatinib, fil-popolazzjoni ta' mITT. Rispons molekulari maġġuri kien definit b'ħala proporzjon ta' $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL skont skala internazzjonali (li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 3 log mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 3,000 ABL transcripts kif evalwati mil-laboratorju ċentrali. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu MMR sa 18-il xahar, it-tul tal-MMR, CCyR sa 12-il xahar, it-tul tas-CCyR, sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS, event-free survival), u sopravivenza globali (OS, overall survival). Rispons ċitogenetiku komplet sa Xahar 12, punt aħhari sekondarju, kien definit b'ħala l-assenza ta' metafazijiet Ph+ f'analizi tal-banding tal-kromożomi ta' ≥ 20 metafazi miksuba minn aspirate tal-mudullun jew MMR, jekk evalwazzjoni ċitogenetika adegwata ma kinitx disponibbli. Il-valuri p għal punti aħharin hliet MMR wara 12-il xahar, u CCyR sa 12-il xahar, ma ġewx aġġustati għal paraguni multipli.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi għall-popolazzjoni mITT kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-2 gruppi ta' kura fir-rigward tal-età (il-medjan tal-età kien ta' 52 sena għall-grupp ta' bosutinib, u 53 sena għall-grupp ta' imatinib, b'19.5% u 17.4% tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, rispettivament); sess (nisa 42.3% u 44.0%, rispettivament); u razza (Kawkasi 77.6% u 77.2%; Asjatiċi 12.2% u 12.4%, Suwed

jew Afrikani Amerikani 4.1% u 4.1%, u Ohrajn 5.7% u 5.8%, rispettivament). Il-karatteristiċi fil-linja bazi kienu simili fil-popolazzjoni ITT.

Wara minimu ta' 12-il xahar ta' segwitu fil-popolazzjoni mITT, 77.6% tal-pazjenti ttrattati bi bosutinib (N=241), u 72.4% tal-pazjenti ttrattati b'imatinib (N=239), kienu għadhom jirċievu trattament primarju (first-line).

Wara minimu ta' 12-il xahar ta' segwitu fil-popolazzjoni mITT, it-twaqqif minhabba l-progressjoni tal-marda għal AP jew BP CML għal pazjenti ttrattati bi bosutinib kien ta' 0.4% meta mqabbel ma' 1.7% għal pazjenti ttrattati b'imatinib. Hames pazjenti fuq bosutinib u 7 pazjenti fuq imatinib ittrasformaw għal AP CML jew BP CML. It-twaqqif minhabba rispons subottimali jew trattament li ma rnexxiex, kif evalwat mill-investigatur, sehh fi 2.0% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat bi bosutinib meta mqabbel ma' 6.3% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'imatinib. Pazjent wiehed fuq bosutinib u 7 pazjenti fuq imatinib mietu waqt li kien qed isir l-istudju.

Ir-rizultati tal-effikaċja qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 3.

Tabella 3 - Sommarju tar-rispons molekulari maġġuri (MMR, major molecular response) f'Xhur 12 u 18, rispons ċitogenetiku komplet (CCyR, complete cytogenetic response) sa Xahar 12, skont il-grupp ta' trattament fil-popolazzjoni mITT

Rispons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	valur p 1-sided
Rispons molekulari maġġuri (n, %)			
MMR f'Xahar 12 (95% CI)	116 (47.2) ^a (40.9, 53.4)	89 (36.9) (30.8, 43.0)	0.0100 ^a
MMR f'Xahar 18 (95% CI)	140 (56.9) (50.7, 63.1)	115 (47.7) (41.4, 54.0)	0.0208 ^b
Rispons ċitogenetiku komplet sa Xahar 12 (n, %)			
CCyR (95% CI)	190 (77.2) ^a (72.0, 82.5)	160 (66.4) (60.4, 72.4)	0.0037 ^a

Nota: MMR kien definit bhala proporzjon ta' $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL skont skala internazzjonali (li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 3 log mil-linja bazi standardizzata) b'minimu ta' 3,000 ABL transcripts kif evalwati mil-laboratorju ċentrali. Rispons ċitogenetiku komplet kien definit bhala l-assenza ta' metafazijiet Ph+ f'analizi tal-banding tal-kromozomi ta' ≥ 20 metafazi miksuba minn aspirate tal-mudullun jew MMR, jekk evalwazzjoni ċitogenetika adegwata ma kinitx disponibbli.

Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=complete cytogenetic response (rispons ċitogenetiku komplet); mITT=modified intent-to-treat; MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); N/n=numru ta' pazjenti; Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

^a Paragun statistikament sinifikanti fil-livell ta' sinifikanza speċifikat minn qabel; ibbażat fuq it-test CMH stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal meta saret l-għażla każwali.

^b Ibbażat fuq it-test CMH stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal meta saret l-għażla każwali.

Ir-rata ta' MMR f'Xhur 12 u 18 għall-individwi li ntgħazlu b'mod każwali (popolazzjoni ITT), kienet konsistenti mal-popolazzjoni mITT. Wara Xahar 12, ir-rata ta' MMR għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 46.6% (95% CI: 40.7%, 52.6%) fil-grupp ta' kura bi bosutinib, u 36.2% (95% CI: 30.4%, 41.9%) fil-grupp ta' kura b'imatinib, valur p 1-sided=0.0063. Wara Xahar 18, ir-rata ta' MMR għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 56.7% (95% CI: 50.8%, 62.6%) fil-grupp ta' kura bi bosutinib, u 46.6% (95% CI: 40.7%, 52.6%) fil-grupp ta' kura b'imatinib, valur p 1-sided=0.0099.

F'Xahar 12, ir-rata MR⁴ (definita bhala $\leq 0.01\%$ BCR-ABL [li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 4 log mil-linja bazi standardizzata] b'minimu ta' 9,800 ABL transcripts), kienet oghla fil-grupp ta' kura ta'

bosutinib meta mqabbla mal-grupp ta' kura ta' imatinib fil-popolazzjoni mITT (20.7% [95% CI: 15.7%, 25.8%] kontra 12.0% [95% CI: 7.9%, 16.1%], rispettivament, valur p 1-sided=0.0052).

F'Xhur 3, 6, u 9, il-proporzjon ta' pazjenti b'MMR kien oghla fil-grupp ta' kura ta' bosutinib meta mqabbel mal-grupp ta' kura b'imatinib (Tabella 4).

Tabella 4 - Paragun tar-rispons molekulari magġuri (MMR, major molecular response) f'Xhur 3, 6, u 9 skont it-trattament fil-popolazzjoni mITT

Żmien	Numru (%) ta' individwi b'MMR		valur p 1-sided ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Xahar 3 (95% CI)	10 (4.1) (1.6, 6.5)	4 (1.7) (0.0, 3.3)	0.0578
Xahar 6 (95% CI)	86 (35.0) (29.0, 40.9)	44 (18.3) (13.4, 23.1)	< 0.0001
Xahar 9 (95% CI)	104 (42.3) (36.1, 48.4)	71 (29.5) (23.7, 35.2)	0.0015

Nota: Il-perċentwali kienu bbażati fuq in-numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura. MMR kien definit bhala proporzjon ta' $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL fuq l-iskala internazzjonali (li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 3 log mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 3,000 ABL transcripts kif evalwati mil-laboratorju ċentrali. Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkimja majeloga kronika); mITT=modified intent-to-treat; MMR=major molecular response (rispons molekulari magġuri); Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

^a Il-valur p ibbażat fuq it-test CMH stratifikat skont ir-regjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal meta saret l-ghazla każwali.

L-inċidenza kumulattiva ta' MMR meta wiehed jaġġusta għar-riskju li jikkompeti tat-twaqqif tal-kura minghajn MMR, kienet oghla fil-grupp ta' kura ta' bosutinib meta mqabbla mal-grupp ta' kura ta' imatinib fil-popolazzjoni mITT (45.1% [95% CI: 38.8%, 51.2%] kontra 33.7% [95% CI: 27.8%, 39.6%] f'Ġimgħa 48; proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio] minn mudell ta' perikli subdistribuzzjonali proporzjonali stratifikat: 1.35 [95% CI: 1.07, 1.70], valur p 1-sided = 0.0086). Iż-żmien medjan biex MMR għal persuni li rrispondew kien ta' 24.7 ġimgħa, kontra 36.3 ġimgħat għall-gruppi ta' kura bi bosutinib u b'imatinib, rispettivament, fil-popolazzjoni mITT.

L-inċidenza kumulattiva ta' CCyR meta wiehed jaġġusta għar-riskju li jikkompeti tat-twaqqif tal-kura minghajn CCyR, kienet oghla fil-grupp ta' kura ta' bosutinib meta mqabbla mal-grupp ta' kura ta' imatinib fil-popolazzjoni mITT (79.1% [95% CI: 73.4%, 83.7%] kontra 67.3% [95% CI: 60.9%, 72.8%] f'Ġimgħa 48; HR: 1.38, [95% CI: 1.13, 1.68]; valur p 1-sided=0.0003). Iż-żmien medjan għal CCyR (persuni li rrispondew biss) kien ta' 23.9 ġimgħat fil-grupp ta' bosutinib meta mqabbel ma' 24.3 ġimgħa fil-grupp ta' imatinib.

L-istimi Kaplan-Meier ta' OS wara 48 ġimgħa għal pazjenti fuq bosutinib u imatinib fil-popolazzjoni mITT, kienu ta' 99.6% (95% CI: 97.1%, 99.9%) u 97.9% (95% CI: 95.0%, 99.1%), rispettivament.

Ma seħhew l-ebda mwiet jew trasformazzjonijiet addizzjonali fil-popolazzjoni ITT.

Studju kliniku fuq CML f'CP, f'AC, u f'BP rezistenti jew li ma ttollerax imatinib

Saret prova b'fergħa unika, tal-Fażi 1/2 b'tikketta miftuħa, multicentrika biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bosutinib 500 mg darba kuljum f'pazjenti b'CML rezistenti jew li ma ttollerawx imatinib bi gruppi separati għall-marda fil-fażi kronika, mgħaġġla, u blast li rreew kura preċedenti b'inibitur ta' TKI 1 imatinib jew aktar minn TKI 1 (imatinib segwit minn dasatinib u/jew nilotinib).

Kien hemm 570 individwu li rċevew kura b'bosutinib f'din il-prova, inkluż pazjenti b'CP CML li rċevew kura preċedenti b'TKI 1 (imatinib), pazjenti b'CP CML li rċevew kura preċedenti b'imatinib u tal-anqas TKI 1 addizzjonali (dasatinib u/jew nilotinib), pazjenti b'CML fil-fażi mgħaġġla jew blast li rċevew kura preċedenti b'tal-anqas TKI 1 (imatinib) u pazjenti b'Ph+ ALL li rċevew kura preċedenti b'tal-anqas TKI wiehed (imatinib).

L-endpoint primarju tal-effikaċja tal-istudju kien ir-rata tar-rispons ċitogeniku maġġuri (MCyR) fl-24 Ġimgha f'pazjenti b'CP CML rezistenti għal imatinib li rċevew kura preċedenti b'TKI 1 biss (imatinib). Endpoints oħra tal-effikaċja jinkludu r-rata kumulattiva tal-MCyR, żmien għal u tul tal-MCyR, u żmien għal u tul tas-CHR, f'pazjenti b'CP CML li rċevew kura preċedenti b'TKI 1 biss (imatinib). Għal pazjenti li rċevew kura preċedenti kemm b'imatinib u tal-anqas TKI 1 addizzjonali, l-endpoints jinkludu r-rata kumulattiva tal-MCyR, żmien għal u tul tal-MCyR, u żmien għal u tul tas-CHR. Għal pazjenti b'AP u BP CML li rċevew kura preċedenti b'tal-anqas TKI 1 preċedenti (imatinib), l-endpoints kienu r-rispons ematoloġiku kumulattiv globali (OHR) u żmien għal u tul tal-OHR. Endpoints oħra tal-effikaċja jinkludu trasformazzjoni għal AP/BP, sopravivenza hielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali (OS) għall-gruppi kollha.

CP

Ir-riżultati tal-effikaċja għal Pazjenti b'Ph+ CP CML li rċevew kura preċedenti b'imatinib u tal-anqas TKI wiehed addizzjonali (segwitu minimu ta' 48 xahar, u tul medjan ta' kura ta' 9 xhur u 24.4% li kienu għadhom fuq it-ttrattament wara 48 xahar) u r-riżultati għal pazjenti b'Ph+ CP CML li rċevew kura preċedenti b'imatinib biss (segwitu minimu ta' 60 xahar u tul medjan ta' kura ta' 26 xhur u 40.5% li kienu għadhom fuq it-ttrattament wara 60 xahar) huma ppreżentati fit-Tabella 5.

Pazjenti b'CML f'AP u BP

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-fażi mgħaġġla (segwitu minimu ta' 48-il xahar u tul medjan ta' kura ta' 10 xhur u 17.7% li kienu għadhom fuq it-ttrattament wara 48 xahar) u BP (segwitu minimu ta' 48-il xahar u tul medjan ta' kura ta' 2.8 xhur u 3.1% li kienu għadhom fuq it-ttrattament wara 48 xahar) ta' pazjenti b'Ph+ CML huma ppreżentati fit-Tabella 5.

Tabella 5 – Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'CML fil-fażi kronika u avanzata li rċevew kura preċedenti*

	Ph+ CP CML b'kura preċedenti b'imatinib biss	Ph+ CP CML b'kura preċedenti b'imatinib u dasatinib jew nilotinib	Fażi mgħaġġla b'kura preċedenti b'tal-anqas imatinib	Fażi Blast b'kura preċedenti b'tal-anqas imatinib
Rispons ċitogeniku kumulattiv^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% CI)	59.5 (53.3,65.5)	40.2(31.0,49.9)	40.3(28.9,52.5)	37.0(24.3,51.3)
CCyR, % (95% CI)	49.6 (43.4, 55.8)	32.1(23.6, 41.6)	30.6 (20.2, 42.5)	27.8 (16.5, 41.6)
Żmien għal MCyR għal dawk biss li rrispondew, ġimghat (95% CI)	12.3(12.1, 12.7)	12.3(12.0, 14.1)	12.0(11.9, 12.1)	8.2(4.3, 12.0)
Tul tal-MCyR^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M fl-ewwel sena % (95% CI)	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 fit-tieni sena % (95% CI)	71.1 (62.6,78.0)	69.3 (52.3,81.3)	46.7 (27.1,64.1)	21.2 (5.2,44.2)
Medjan , ġimghat (95% CI)	N/R	N/R	84.0 (24.0, N/E)	29.1 (11.9, 38.3)

Rispons ematologiku kumulattiv^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Globali, % (95% CI)	N/A	N/A	56.9(44.7,68.6)	28.3(17.5,41.4)
Maġġuri, % (95% CI)	N/A	N/A	47.2(35.3, 59.3)	18.3(9.5, 30.4)
Komplet, % (95% CI)	86.6 (82.0,90.3)	73.5 (64.5,81.2)	33.3 (22.7,45.4)	16.7 (8.3,28.5)
Żmien għal OHR għal dawk biss li rrispondew, ġimghat (95% CI)	N/A	N/A	12.0 (11.1, 12.1)	8.9 (4.1, 12.0)
Tul tal-CHR/OHR^e	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M f'sena 1/2% (95% CI)^e	71.9 (65.1,77.6)	73.4 (61.7,82.1) 62.9 (50.1,73.3)	78.2 (59.4,89.0) 52.0 (32.3,68.5)	28.4 (7.8, 53.9) 19.0 (3.3,44.5)
K-M f'sena, 4/5% (95% CI)^e	66.0 (58.8,72.3)	N/R	207.0 (63.1, N/E)	32.0 (29.0, 54.6)
Medjan, ġimghat (95% CI)	N/R			
Trasformazzjoni għalAP/BP^f	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/A
Trasformazzjoni waqt il-kura, n				
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M f'sena 1/2, % (95% CI)^e	80.0 (73.9,84.8)	75.1 (64.6,82.9) 65.1 (53.1,74.8)	66.8 (53.4,77.1) 40.8 (26.6,54.5)	16.1 (6.6,29.3) 8.0 (1.7,21.2)
K-M f'sena 4/5, % (95% CI)^e	72.5 (65.6,78.2)	N/R	22.1 (14.6, N/E)	4.4 (3.2, 8.5)
Medjan, xhur (95% CI)	N/R			
Sopravivenza globali^{ff}	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M f'sena 1/2, % (95% CI)^e	91.2 (87.1,94.0)	91.3 (84.5,95.2) 77.0 (66.9,84.4)	78.1 (67.1,85.8) 58.4 (45.6,69.1)	42.1 (29.7,53.9)
K-M f'sena 4/5, % (95% CI)	83.1 (77.5,87.4)	N/R	N/R	20.1 (6.2,39.8)
Medjan, xhur (95% CI)	N/R			10.9 (8.7,19.7)

* Għar-riżultati tal-effikaċja fis-sottogrupp ta' pazjenti li jikkorrispondu mal-indikazzjoni approvata, ara t-test hawn fuq.

Data tal-għbir tad-dejta: 02Ott2015

Kriterji għal rispons ċitogenetiku: Rispons Ċitogenetiku Maġġuri kien jinkludi rispons ċitogenetiku Komplet [0% Ph+ metafazi mill-mudullun jew < 1% ċelloli pożittivi minn -ibridizzazzjoni fluworexxenti in-situ (FISH)] jew parzjali (1%-35%). Rispons ċitogenetiku kien ibbażat fuq il-persentaġġ ta' Ph+ metafazi fost ≥ 20 ċelloli metafazi f'kull kampjun tal-mudullun. Analizi FISH (≥ 200 ċelloli) tista' tintuża għal evalwazzjonijiet ċitogenetiċi wara l-linja bażi jekk ma jkunx hemm ≥ 20 metafazi disponibbli.

Rispons ematoloġiku globali (OHR) = rispons ematoloġiku maġġuri (rispons ematoloġiku komplet + l-ebda evidenza ta' lewkimja) jew ritorn għall-fazi kronika (RCP). Ir-reazzjonijiet kienu kkonfermati wara 4 ġimgħat. Rispons ematoloġiku komplet (CHR) għal AP u BP CML: WBC anqas minn jew ekwivalenti għal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) istituzzjonali, plejtlits akbar minn jew ekwivalenti għal $100,000/\text{mm}^3$ u anqas minn $450,000/\text{mm}^3$, għadd assolut tan-newtrofili (ANC) akbar minn jew ekwivalenti għal $1.0 \times 10^9/\text{L}$, l-ebda blasts jew promajeloċiti fid-demem periferali, anqas minn 5% majeloċiti + metamajeloċiti fil-mudullun, anqas minn 20% bażofili fid-demem periferali, u l-ebda involviment ekstramedullari. L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL): Jilhaq il-kriterji l-oħra kollha għal CHR hlief jista' jkollu trombocitopenija (plejtlits akbar minn jew ekwivalenti għal $20,000/\text{mm}^3$ u anqas minn $100,000/\text{mm}^3$) u/jew newtropenja (ANC akbar minn jew ekwivalenti għal $0.5 \times 10^9/\text{L}$ u anqas minn $1.0 \times 10^9/\text{L}$). Ritorn għall-fazi kronika (RCP) = għajbien ta' karatteristiċi li jiddefinixxu fazijiet mgħaġġla jew blast, iżda għadu fil-fazi kronika

Abbrevjazzjonijiet: AP=accelerated phase (fazi aċċellerata); BP=blast phase (fazi blast); Ph+=Philadelphia chromosome-positive; CP=chronic phase (fazi kronika); CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkimja majeloġena kronika); K-M=Kaplan-Meier; N/n=numru ta' pazjenti; N/A=not applicable (mhux applikabbli); N/R=not reached (ma ntlahaqx); N/E=not estimable (ma jistax jiġi stmat); CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); MCyR=major cytogenetic response (rispons ċitogenetiku maġġuri); CCyR=complete cytogenetic response (rispons ċitogenetiku komplet); OHR=overall haematological response (rispons ematoloġiku globali); CHR=complete haematological response (rispons ematoloġiku komplet).

- a. Jinkludi pazjenti (N) b'evalwazzjoni valida fil-linja bażi. L-analizi jippermettu li individwi li rrispondew fil-linja bażi li zammew rispons wara l-linja bażi ikunu individwi li rrispondew. Żmien minimu ta' segwitu (żmien mill-ewwel doża tal-aħħar pazjent sad-data tal-għbir tad-dejta) ta' 60 xahar għal CP ittrattati b'imatinib biss u, 48 xahar għal individwi b'CP ittrattati b'imatinib u b'mill-inqas 1 TKI, AP u BP ieħor.
- b. Jinkludi pazjenti (N) li kisbu jew zammew MCyR.
- c. Snin 2 (Xahar 24) u 5 (60 xahar) għal pazjenti b'CP ittrattati b'imatinib biss, u Sena 1 (Xahar 12) u 4 (48 xahar) għal pazjenti b'CP ittrattati b'imatinib u b'mill-inqas 1 TKI AP-BP ieħor.
- d. Daqs tal-kampjun (N) jinkludi pazjenti b'evalwazzjoni ematoloġika valida fil-linja bażi. Dawn l-analizi jippermettu li individwi li rrispondew fil-linja bażi li zammew rispons wara l-linja bażi ikunu individwi li rrispondew.
- e. Jinkludi pazjenti (N) li kisbu jew zammew CHR għal pazjenti b'CP u OHR għal pazjenti b'AP u b'BP.
- f. Jinkludi pazjenti (N) li rċevew tal-anqas doża waħda ta' bosutinib.

Abbażi tal-informazzjoni klinika limitata mill-istudju tal-Fazi 1/2, xi evidenza ta' attivitá klinika kienet osservata f'pazjenti b'mutazzjonijiet ta' BCR-ABL (ara Tabella 6).

Tabella 6 – Rispons skont l-istatus tal-mutazzjoni ta' BCR-ABL fil-linja bażi f'popolazzjoni CP CML evalwata: imatinib u dasatinib u/jew nilotinib minn qabel (it-tielet linja)

Status tal-mutazzjoni ta' BCR-ABL fil-linja bażi	Incidenza fil-linja bażi n (%) ^a	MCyR miksub jew miżmum Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutazzjoni evalwata	96 (100.0)	34/92 (37.0)
L-ebda mutazzjoni	57 (59.4)	21/55 (38.2)
Tal-anqas mutazzjoni 1	39 (40.6)	13/37 (35.1)
Mutazzjonijiet rezistenti għal dasatinib	10 (10.4)	1/9 (11.1)
E255K/V	2 (2.0)	0/2
F317L	8 (8.3)	1/7 (14.3)
Mutazzjonijiet rezistenti għal nilotinib	13 (13.5)	8/13 (61.5)
Y253H	6 (6.3)	5/6 (83.3)
E255K/V	2 (2.0)	0/2
F359C/V	7 (7.3)	5/7 (71.4)

Data tal-gbir tad-dejta: 02Ott2015

Nota: Il-mutazzjonijiet fil-linja bażi kienu identifikati qabel il-pazjent ha l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju. Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CP=chronic phase (fażi kronika); CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkinja majelogenika kronika); MCyR = rispons citoġenetiku magġuri; N/n= numru ta' pazjenti; Resp = risponenti; Eval = evalwati.

^a Il-persentaġġ huwa bbażat fuq l-għadd ta' pazjenti b'evalwazzjoni ta' mutazzjoni fil-linja bażi. ^b Il-popolazzjoni evalwata tinkludi pazjenti li kellhom evalwazzjoni valida tal-marda fil-linja bażi.

^c 2 pazjenti kellhom aktar minn mutazzjoni 1 f'din il-kategorija.

Pazjenti bil-mutazzjoni E255V li rċieva kura preċedenti b'nilotinib kiseb CHR bhala l-aqwa rispon.

Ittestjar *in vitro* indika li bosutinib kellu attività limitata kontra l-mutazzjoni T315I jew V299L. Għalhekk, attività klinika f'pazjenti b'dawn il-mutazzjonijiet mhijiex mistennija.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati rizzultati tal-istudji b'Bosulif f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f'CML (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott medicinali ġie awtorizzat taht skema hekk imsejha "approvazzjoni kondizzjonali". Dan ifisser li għadha mistennija aktar evidenza dwar dan il-prodott medicinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini sejra tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott medicinali kull sena u dan l-SmPC sejjer jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni ta' doża wahda ta' bosutinib (500 mg) mal-ikel f'pazjenti b'saħħithom, il-bijodisponibilità assoluta kienet 34 %. L-assorbiment kien relattivament bil-mod, b'hin medju għall-oghla koncentrazzjoni (t_{max}) milhuq wara 6 sigħat. Bosutinib juri żidiet proporzjonali fid-doża fl-AUC u C_{max} , fil-medda tad-doži ta' 200 sa 600 mg. L-ikel iżid is- C_{max} ta' bosutinib b'1.8 darbiet u l-AUC ta' bosutinib b'1.7 darbiet meta mqabbel mal-pazjenti sajmin. F'pazjenti b'CML fl-istat fiss, is- C_{max} (medja ġeometrika, il-koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV]%) kien ta' 145 (14) ng/mL, u l-AUC_{ss} (medja ġeometrika, CV%) kien ta' 2,700 (16) ng•h/mL wara l-għoti kuljum ta' bosutinib f'doża ta' 400 mg

mal-ikel. Wara doża ta' 500 mg ta' bosutinib kuljum mal-ikel, is- C_{max} kien ta' 200 (6) ng/ml, u l- AUC_{ss} medju kien 3,640 (12) ng•h/mL. Is-solubbilità ta' bosutinib fl-ilma hija dipendenti mill-pH u l-assorbiment jitnaqqas meta l-pH gastriku jiżdied (ara sezzjoni 4.5).

Distribuzzjoni

Wara l-amministrazzjoni ta' doża wahda ġol-vina ta' 120 mg bosutinib lil suġġetti b'saħħithom, bosutinib kellu volum (% koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV]) medju tad-distribuzzjoni ta' 2,331 (32) L, li jissuġġerixxi li bosutinib huwa mqassam b'mod estensiv fit-tessut extra-vaskulari.

Bosutinib jehel b'mod estensiv mal-proteini fil-plasma tal-bniedem *in vitro* (94%) u *ex vivo* f'pazjenti b'saħħithom (96%), u t-twaħħil mhuwiex dipendenti mill-koncentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* indikaw li bosutinib (kompost prinċipali) jgħaddi b'mod predominanti minn metabolizmu epatiku fil-bnedmin. Wara amministrazzjoni ta' doża wahda jew hafna dozi ta' bosutinib (400 jew 500 mg) lill-bnedmin, il-metaboliti maġġuri li jiċċirkolaw kienu oxydechlorinated (M2) u *N*-desmethylated (M5) bosutinib, b'bosutinib *N*-oxide (M6) bhala l-metabolit minuri li jiċċirkola. L-esponiment sistemiku tal-metabolit *N*-desmethylated kien 25% tal-kompost prinċipali, filwaqt li dak tal-metabolit oxydechlorinated kien 19% tal-kompost prinċipali. It-3 metaboliti wrew attivitá li kienet $\leq 5\%$ ta' bosutinib fl-analiżi tal-proliferazzjoni tal-*Src* fibroblast trasformat indipendenti mill-ankoraġġ. Fil-hmieġ tal-imsaren, bosutinib u *N*-desmethyl bosutinib kienu l-komponenti maġġuri relatati mal-medicina. Studji *in vitro* fil-mikrosomi tal-fwied tal-bnedmin indikaw li l-isożima maġġuri ta' cytochrome CYP involuta fil-metabolizmu ta' bosutinib hija CYP3A4 u studji ta' interazzjoni bejn il-medicini urew li ketokonazole u rifampicin kellhom effett li jidher sew fuq il-farmakokinetiċi ta' bosutinib (ara sezzjoni 4.5). Ma kienx osservat metabolizmu ta' bosutinib b'CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, jew 3A5.

Eliminazzjoni

F' suġġetti b'saħħithom mogħtija doża unika ġol-vina ta' 120 mg bosutinib, il-medja tal-half life tal-eliminazzjoni terminali (%CV) kienet 35.5 (24) siegħa, u t-tneħħija (%CV) medja kienet 61.9 (26) L/h. Fi studju tal-bilanċ tal-massa b'bosutinib orali, medja ta' 94.6% tad-doża totali kienet rkuprata wara 9 ijiem; l-ippurgar (91.3% tad-doża) kien il-mod ewlieni ta' eliminazzjoni, b'3.29% tad-doża rkuprata fl-awrina. Hamsa u sebghin fil-mija tad-doża kienet irkuprata wara 96 siegħa. L-eliminazzjoni ta' bosutinib mhux midbul fl-awrina kienet baxxa, bejn wiehed u iehor 1% tad-doża amministrata, kemm f'pazjenti b'saħħithom kif ukoll f'pazjenti li għandhom tumuri solidi malinni avvanzati.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment fil-fwied

Fi studju ta' doża wahda mill-halq, bosutinib (200 mg) amministrat mal-ikel kien evalwat fi 18-il pazjent li għandhom indeboliment fil-fwied (Kategoriji Child-Pugh A, B u C) u 9 pazjenti b'saħħithom. Is- C_{max} ta' bosutinib fil-plasma żdied b'2.4, 2, u 1.5 darbiet, rispettivament, fil-kategoriji Child-Pugh A, B, u C; u l- AUC ta' bosutinib fil-plasma żdied b'2.3, 2, u 1.9 darbiet, rispettivament. It- $t_{1/2}$ ta' bosutinib żdiedet f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied meta mqabbla mal-pazjenti b'saħħithom.

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju dwar indeboliment tal-kliewi, doża wahda ta' 200 mg ta' bosutinib inġhatat mal-ikel lil 26 individwu b'indeboliment hafif, moderat, jew sever tal-kliewi, u lil 8 voluntiera b'saħħithom korrispondenti. L-indeboliment tal-kliewi kien ibbażat fuq (is- CL_{Cr}) (ikkalkulata skont il-formula Cockcroft-Gault) ta' < 30 mL/min (indeboliment sever tal-kliewi), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ mL/min (indeboliment moderat tal-kliewi), jew $50 < CL_{Cr} \leq 80$ mL/min (indeboliment hafif tal-kliewi). Individwi b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi kellhom zieda fl- AUC meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom, ta' 35% u 60%, rispettivament. L-esponiment massimu C_{max} żdied bi 28% u 34% fi gruppi b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, rispettivament. L-esponiment għal Bosutinib ma żdiedx f'individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi. Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' bosutinib f'individwi b'indeboliment tal-kliewi kienet simili għal dik ta' individwi b'saħħithom.

L-aġġustamenti fid-doża għal indeboliment tal-kliewi kienu bbażati fuq ir-riżultati ta' dan l-istudju, u l-farmakokinetika lineari magħrufa ta' bosutinib fil-medda tad-doża ta' 200 sa 600 mg.

Età, sess u razza

Ma saru l-ebda studji formali biex jeżaminaw l-effetti ta' dawn il-fatturi demografici. L-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'Ph⁺ lewkimja jew tumuri solidi malinni indikat li ma kien hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq l-età, sess, piż tal-ġisem, razza.

Popolazzjoni pedjatrika

Bosutinib għadu ma ġiex studjat f'pazjenti ta' inqas minn 18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bosutinib kien evalwat fuq sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, u studji fototossici.

Sigurtà farmakoloġika

Bosutinib ma kellux effetti fuq il-funzjonijiet respiratorji. Fi studju dwar s-sistema nervuża ċentrali (CNS), firien trattati b'bosutinib wrew tnaqqis fid-daqs tal-pupilla u indeboliment fil-mixi. Livell tal-effett mhux osservat (NOEL) tad-daqs tal-pupilla ma ġiex stabbilit, imma n-NOEL tal-indeboliment fil-mixi seħħ f'esponiment madwar 1 l-il darba tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 400 mg, u 8 darbiet tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 500 mg (ibbażat fuq C_{max} mhux imwahhal fl-ispeċi rispettivi). L-attività ta' bosutinib *in vitro* fl-analizi hERG tissuggerixxi potenzjal ta' titwil ta' ripolarizzjoni ventrikulari tal-qalb (QTc). Fi studju orali ta' bosutinib fil-klieb, bosutinib m'għamilx tibdil fil-pressjoni tad-dem, aritmiji fl-atriju jew ventrikolu mhux normali, jew titwil tal-PR, tal-QRS, jew tal-QTc tal- ECG f'esponimenti 3 darbiet tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 400 mg, u darbtejn tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 500 mg (ibbażat fuq C_{max} mhux imwahhal fl-ispeċi rispettivi). Dewmien fiż-żieda tar-rata tal-qalb kien osservat. Fi studju fil-vini fil-klieb, żidiet temporanji fir-rata tal-qalb u tnaqqis fil-pressjoni tad-dem u titwil minimu tal-QTc (< 10 msec) kien osservat f'esponimenti madwar 6 sa 20 darba tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 400 mg, u 4 darbiet sa 15-il darba tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 500 mg (ibbażat fuq C_{max} mhux imwahhal fl-ispeċi rispettivi). Ir-relazzjoni bejn l-effetti osservati u t-trattament tal-medicina ma wasslu għall-ebda konkluzjoni.

Effett tossiku minn doži ripetuti

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien li damu għaddejjin mhux aktar minn 6 xhur u fil-klieb li damu għaddejjin mhux aktar minn 9 xhur wera li l-organu primarju fil-mira ta' tossiċità ta' bosutinib kien is-sistema gastrointestinali. Sinjali klinici ta' tossiċità kienu jinkludu tibdil fil-ħmieġ tal-imsaren u dawn ġew assoċjati ma' tnaqqis fil-konsum tal-ikel u telf tal-piż tal-ġisem li f'ċertu okkażjonijiet wasslu għal mewt jew ewtanasje elettiva.

Bidliet fit-tessuti kkaġunati mill-marda, twessieġh prominenti ta' xi parti tal-ġisem, numru akbar ta' ċelloli *goblet*, emorragija, taħfir, u edima fl-apparat tal-imsaren, eritrositozi tas-sinus u emorragija fin-nodi tal-limfa tal-mindil, kienu osservati. Il-fwied kien identifikat ukoll bħala l-organu milqut fil-firien. It-tossiċitajiet kienu ikkaratterizzati b'żieda fil-piżijiet tal-fwied meta mqabbla ma ipertrofija epatoċellulari li ġrat fin-nuqqas ta' livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied jew sinjali mikroskopiċi ta' tossiċità epatoċellulari, u li hi ta' rilevanza mhux magħrufa fil-bniedem. Il-paragun tal-esponiment fl-ispeċi jindika li l-esponimenti li ma wasslux għal avvenimenti avversi fl-istudji tossici ta' 6 u 9 xhur fil-firien u l-klieb, rispettivament, kienu simili tal-esponiment uman li jirriżulta minn doża klinika ta' 400 mg jew 500 mg (ibbażat fuq C_{max} mhux imwahhal fl-ispeċi rispettivi).

Effett tossiku fuq il-ġeni

Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni f' sistemi tal-batterji *in vitro* u f' sistemi tal-mammiferi *in vitro* u *in vivo* bl-attivazzjoni metabolika jew mingħajr attivazzjoni metabolika ma wrewx evidenza li bosutinib għandu potenzjal mutageniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien, kien hemm ftit tnaqqis fil-fertilità fl-irġiel. Żidiet fl-assorbimenti embrijoniċi, u tnaqqis fl-impjantazzjoni u embriji vijabbli, kienu osservati fin-nisa. Id-doża fejn ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq is-sistema riproduttiva fl-irġiel (30 mg/kg/kuljum) u fin-nisa (3 mg/kg/kuljum) irriżultat f' esponimenti daqs 0.6 darbiet u 0.3 darbiet, rispettivament, tal-esponiment uman, li jirriżulta mid-doża klinika ta' 400 mg, u 0.5 darbiet u 0.2 darbiet, rispettivament, l-esponiment fil-bnedmin li rriżulta mid-doża klinika ta' 500 mg (fuq bażi tal-AUC mhux mwahhal fl-ispeċi rispettivi). Ma jistax jiġi eskluż l-effett fuq il-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 4.6).

L-esponiment tal-fetu għal radjoattività li ġejja minn bosutinib waqt it-tqala kienet murija fl-istudju tat-trasferiment tal-plaċenta fil-firien tat-tip Sprague-Dawley. Fi studju separat, bosutinib ingħata oralment lil firien tqal matul il-perjodu tal-organogenezi f' dozi ta' 1, 3 u 10 mg/kg/jum. Dan l-istudju ma esponiex il-firien tqal għal bosutinib biżżejjed sabiex jiġu evalwati kompletament riżultati avversi. Fi studju dwar l-effett tossiku fuq is-sistema tal-iżvilupp fil-fniek bid-doża tossika għall-omm, abnormalitajiet fil-fetu kienu osservati (sternebrae mgħaqqdin ma' xulxin, u żewġ feti kellhom diversi osservazzjonijiet vixxerali), u ftit tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu. L-esponiment fl-oghla doża eżaminata fil-fniek (10 mg/kg) li ma rriżultat fl-ebda l-effett avvers fuq il-fetu kien 0.9 darbiet u 0.7 darbiet dak tal-esponiment uman li jirriżulta minn doża klinika ta' 400 mg jew 500 mg, rispettivament (fuq bażi tal-AUC mhux mwahhal fl-ispeċi rispettivi).

Wara amministrazzjoni orali waħda (10 mg/kg) ta' *radiolabelled* bosutinib [¹⁴C] lil firien tat-tip Sprague-Dawley li qed ireddgħu, ir-radjoattività kienet eliminata faċilment fil-halib tas-sider l-aktar kmieni daqs 0.5 sigħat wara d-dożaġġ. Il-konċentrazzjoni tar-radjoattività fil-halib kienet sa 8 darbiet aktar minn dik fil-plasma. Dan ippermetta li l-konċentrazzjonijiet ta' radjoattività li jistgħu jitkejlu jidhru fil-plasma tal-frieħ li qed jitreddgħu.

Karċinogeniċità

Bosutinib ma kienx karċinogeniku fl-istudju fuq sentejn li sar fuq il-firien.

Fototossiċità

Bosutinib wera l-abbiltà li jassorbi d-dawl fil-medda UV-B u UV-A u huwa mifruq fil-ġilda u fil-passaġġ tal-uvea fil-firien li ngħataw il-kulur. Madankollu, bosutinib ma weriex potenzjal ta' fototossiċità fil-ġilda u fl-għajnejn fi firien li ngħataw il-kulur meta kienu esposti għal bosutinib fil-preżenza ta' radjazzjoni UV f' esponimenti ta' bosutinib sa 3 darbiet u darbtejn tal-esponiment uman li jirriżulta minn doża klinika ta' 400 mg jew 500 mg (ibbażat fuq C_{max} mhux imwahhal fl-ispeċi rispettivi).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Poloxamer 188
Povidone (E1201)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)
Macrogol3350
Talc (E553b)

Addizzjonali għal Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
Iron oxide yellow (E172)

Addizzjonali għal Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

Addizzjonali għal Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 Snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja bajda opaka tat-3-ply PVC/ Polychlorotrifluoroethene/PVC magħmula minn bzieċaq singoli li timbotta li fiha jew 14 jew 15-il pillola.

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
Kull kartuna fiha 28, 30 jew 112 pillola.

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
Kull kartuna fiha 28 jew 30 pillola.

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
Kull kartuna fiha 28 jew 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Marzu 2013

Data tal-ahhar tiġdid: 08 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tar-rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornamenti sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artiklu 14(7) tal-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Li jitwettaq studju tal-effikaċja u s-sigurtà b'aktar minn ċentru wiehed, b'tikketta mikxufa ta' ferġha waħda ta' bosutinib f'pazjenti b'lewkimja majeloġena kronika pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ CML) li ġew ikkurati qabel b'inibitur wiehed jew aktar tal-kinase tat-tyrosine u li għalihom, imatinib, nilotinib u dasatinib mhumiex meqjusin bhala opzjonijiet ta' kura xierqa.	Rapport ta' Studju Klinikali Finali: 30 ta' Settembru 2018

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg bosutinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksijin b'rita.
30 pillola miksijin b'rita.
112 pillola miksijin b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/818/001 (28 pillola miksijin b'rita)
EU/1/13/818/002 (30 pillola miksijin b'rita)
EU/1/13/818/005 (112 pillola miksijin b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg bosutinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksijin b'rita.
30 pillola miksijin b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/818/006 (28 pillola miksijin b'rita)
EU/1/13/818/007 (30 pillola miksijin b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg bosutinib (bhala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksijin b'rita.
30 pillola miksijin b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/818/003 (28 pillola miksijin b'rita)
EU/1/13/818/004 (30 pillola miksijin b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

BOSULIF 100 mg pilloli miksijin b'rita
BOSULIF 400 mg pilloli miksijin b'rita
BOSULIF 500 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Bosulif u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Bosulif
3. Kif għandek tieħu Bosulif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Bosulif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Bosulif u għalxiex jintuza

Bosulif fih is-sustanza attiva bosutinib. Huwa jintuza għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom tip ta' lewkimja li tissejjaħ Lewkimja Majelojd Kronika (CML) pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (pożittiva għal Ph) u li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba jew li għalihom mediċini preċedenti biex jittrattaw CML jew ma ħadmx jew mhumiex xierqa. CML pożittiva għal Ph huwa kanċer tad-demmm fejn il-ġisem jipproduċi ħafna minn tip speċifiku ta' ċelloli bojod tad-demmm msejjaħ granulociti.

Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Bosulif jew għaliex din il-mediċina għet preskritta lilek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Bosulif

Tieħux Bosulif

- Jekk inti allergiku għal bosutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi ħsara fil-fwied tiegħek u mhux qed jaħdem b'mod normali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Bosulif:

- **Jekk inti għandek, jew kellek fil-passat, problemi fil-fwied.** Għid lit-tabib tiegħek jekk qabel kellek problemi fil-fwied inkluż epatite (infezzjoni jew infjammazzjoni fil-fwied) ta' kull tip, jew jekk qabel kellek xi sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied minn dawn li ġejjin: hakk, għajnejn jew ġilda safra, awrina skura, u uġiġh jew skonfort fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demem biex jiċċekkja il-funzjoni tal-fwied qabel ma tibda t-trattament b'Bosulif u għall-ewwel 3 xhur tat-trattament b'Bosulif, u kif indikat klinikament.
- **Jekk inti għandek dijarea u qed tiremetti.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi minn dawn li ġejjin: żieda aktar minn normal fl-ippurgar (ċaqliq tal-imsaren waqt il-ħruġ tal-ħmieġ) kuljum, żieda fl-episodji ta' rimettar, demm fir-rimettar, ippurgar (ċaqliq tal-imsaren waqt il-ħruġ tal-ħmieġ) jew awrina, jew għandek ippurgar iswed (ċaqliq tal-imsaren waqt il-ħruġ tal-ħmieġ iswed qisu qatran). Għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek dwar l-użu tat-trattament tiegħek peress li r-rimettar jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji tal-qalb. B'mod partikulari, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek jekk trid tuża medicina li fiha domperidone għall-kura ta' nawseja u rimettar. It-trattament ta' nawseja jew rimettar b'medicini bħal dawn flimkien ma' Bosulif jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji perikolużi tal-qalb.
- **Jekk tbatu minn problemi ta' fsada.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi minn dawn li ġejjin: bħal fsada mhux normali jew tbenġil mingħajr ma tkun wegġajt.
- **Jekk inti għandek infezzjoni.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi minn dawn li ġejjin: bħal deni, problemi bl-awrina bħal ħruq waqt il-passaġġ tal-awrina, soġhla ġdida, jew uġiġh ġdid fil-grizmejn.
- **Jekk inti għandek ritenzjoni ta' fluwidu.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi tar-ritenzjoni ta' fluwidu waqt it-trattament b'Bosulif bħal nefha tal-għekiesi, saqajn jew riġlejn; diffikultà biex tiehu nifs, uġiġh fis-sider, jew soġhla (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ritenzjoni ta' fluwidu fil-pulmun jew fis-sider).
- **Jekk inti għandek problemi tal-qalb.** Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek disturbi fil-qalb, bħal aritmiji jew sinjal elettriku mhux normali msejha "titwil tal-intervall tal-QT". Dan huwa dejjem importanti, imma speċjalment jekk qed tesperjenza dijarea frekwenti jew fit-tul kif deskritt hawn fuq. Jekk tħossok ħazin (telf tas-sensi) jew ritmu tal-qalb irregolari waqt li qed tiehu Bosulif, għid lit-tabib tiegħek immedjatement għaliex dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni tal-qalb serja.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk qalulek li għandek problemi bil-kliewi tiegħek.** Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss u qed tipproduci ammonti akbar ta' awrina b'kulur ċar jew jekk qed tgħaddi l-awrina anqas ta' spiss u qed tipproduci ammonti iżgħar ta' awrina b'kulur skur. Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk qed titlef il-piż jew jekk esperjenzajt nefha f'saqajk, fl-għekiesi tiegħek, f'riġlejk, f'idejk jew f'wiċċek.
- **Jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B.** Dan minhabba li Bosulif jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura.
- **Jekk inti għandek jew kellek problemi fil-frixa.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa uġiġh jew skonfort addominali.

- **Jekk inti ghandek kwalunkwe minn dawn is-sintomi: raxx serju tal-ġilda.** Ghid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa kwalunkwe minn dawn is-sinjali u sintomi ta' raxx aħmar jew vjola li jikkawża l-uġiġh, li jinfirex u li jtella' l-inafzet u/jew jibdeu jidhru leżjonijiet oħrajn fil-membrana mukuża (eż., halq u xufftejn).
- **Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi: uġiġh f'ġenbek, demm fl-awrina tiegħek jew ammont imnaqqas ta' awrina.** Meta l-marda tiegħek tkun severa hafna, il-ġisem tiegħek jista' ma jkunx kapaċi jneħhi l-prodotti hżiena kollha miċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu. Dan jissejjaħ is-sindrome tal-lisi tat-tumur u jista' jikkawża insuffiċjenza tal-kliewi u problemi tal-qalb fi żmien 48 siegħa mill-ewwel doża ta' Bosulif. It-tabib tiegħek ser ikun konxju ta' dan u jista' jiżgura li inti tkun idratat/a b'mod xieraq u jagħtik mediċini oħrajn sabiex jgħin fil-prevenzjoni ta' dan.

Tfal u adolexxenti

Bosulif mhux rrakkomandat f'persuni li għandhom inqas minn 18-il sena. Din il-mediċina ma gietx studjata fit-tfal u fl-adoloxxenti.

Mediċini oħra u Bosulif

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, li jinkludu mediċini mingħajr ir-riċetta tat-tabib, vitamini, u mediċini magħmulin mill-hxejjex. Certu mediċini jistgħu jaffetwaw il-livelli ta' Bosulif fil-ġisem tiegħek. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini li fihom sustanzi attivi bħal dawk elenkati hawn taht:

Is-sustanzi attivi li għejjin jistgħu jzidu r-riskju tal-effetti avversi b'Bosulif:

- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, fluconazole, użati għall-infezzjonijiet fungali.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, u ciprofloxacin użati għall-infezzjonijiet batteriċi.
- nefazodone, użat biex jittratta d-dipressjoni.
- mibefradil, diltiazem u verapamil, użati biex inaqqsu l-pressjoni fid-demm f'persuni li għandhom pressjoni għolja tad-demm.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir u darunavir, użati biex jittrattaw il-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV)/AIDS.
- boceprevir u telaprevir, użati biex jittrattaw l-epatite C.
- aprepitant, użat biex jipprevjeni jew jikkontrolla n-nawseja (thossok ma' tiflaħx) u rimettar.
- imatinib, użat biex jittratta tip ta' lewkimja.
- crizotinib, użat biex jittratta tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun ta' ċelloli mhux żgħar.

Dawn is-sustanzi attivi li għejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Bosulif:

- rifampicin, użat biex jittratta t-tuberkulosi.
- phenytoin, u carbamazepine, użati biex jittrattaw l-epilessija.
- bosentan, użat biex inaqqas il-pressjoni għolja fid-demm fil-pulmun (pressjoni għolja tal-arterja pulmonari).
- nafcillin, antibijotiku użat għall-infezzjonijiet batteriċi.
- St. John's Wort (fexfiex) (preparazzjoni magħmula mill-hxejjex li tingħata mingħajr riċetta tat-tabib), użat biex jittratta d-dipressjoni.
- efavirenz u etravirine, użati biex jittrattaw infezzjonijiet talHIV/AIDS.
- modafinil, użat biex jittratta ċertu tipi ta' disturbi tal-irqad.

Dawn il-mediċini għandhom ikunu evitati waqt it-trattament b'Bosulif. Jekk inti qed tiehu minn dawn il-mediċini, ghid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża ta' dawn il-mediċini, jbidel id-doża ta' Bosulif, jew itik mediċina differenti.

Is-sustanzi attivi li ġejjin jistgħu jaffettwaw ir-ritmu tal-qalb:

- amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol użati biex jittrattaw mard tal-qalb.
- chloroquine, halofantrine użati biex jittrattaw il-malarja.
- antibijotiċi clarithromycin u moxifloxacin użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi.
- haloperidol, użat biex jittratta mard psikotiku bħal skizofrenija.
- domperidone, użat biex jittratta nawseja u rimettar jew biex jistimula l-produzzjoni tal-ħalib tas-sider.
- methadone, użat biex jittratta l-uġiġħ.

Dawn il-mediċini għandhom jittiehdu b'kawtela matul il-kura tiegħek b'Bosulif. Jekk qed tieħu xi wahda minnhom, għid lit-tabib tiegħek.

Jista' jkun li mhux il-mediċini elenkati hawn biss jista' jkollhom interazzjoni ma' Bosulif.

Bosulif mal-ikel u xorb

Tieħux Bosulif mal-grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut, għaliex jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji.

Tqala, treddiġ u fertilità

Iddiskuti l-kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek jekk hemm xi possibiltà li tista' toħroġ tqila. Rimettar jew dijarea jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' kontraċettivi orali.

Bosulif jista' jagħmel il-ħsara lil tarbija li għadha ma twilditx, għalhekk m'għandux jintuża sakemm ma jiġix ikkunsidrat meħtieġ matul it-tqala. Jekk inti tqila jew tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Hemm riskju li t-trattament b'Bosulif ser iwassal għal fertilità mnaqqa u jaf tixtieq tieħu parir dwar ħzin tal-isperma qabel jibda t-trattament.

Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek. Treddax waqt it-trattament b'Bosulif għax dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sturdament, vista mċajpra jew thossok għajjen mhux bħas-soltu, issuqx jew thaddimx magni sakemm ma jkollokx aktar dawn l-effetti sekondarji.

3. Kif għandek tieħu Bosulif

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Bosulif jista' jiġi preskritt lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-mediċini li-jittrattaw il-lewkemija.

Dożaġġ u frekwenza tal-ghoti

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg darba kuljum għal pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CML. Id-doża rakkomandata hija ta' 500 mg darba kuljum għal pazjenti li l-mediċini preċedenti tagħhom għall-kura ta' CML, jew ma ħadmux jew mhumiex adattati. Fil-każ li jkollok problemi moderati jew severi tal-kliewi, it-tabib tiegħek se jnaqqaslek id-doża b'100 mg darba kuljum f'każ ta' problemi moderati tal-kliewi u b'100 mg addizzjonali darba kuljum f'każ ta' problemi severi tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jagġusta d-doża permezz tal-pilloli ta' 100 mg skont il-kundizzjonijiet tiegħek, kif tirispondi għall-kura u/jew xi effetti sekondarji li jista' jkollok. Hu l-pillola(i) filghodu mal-ikel. Ibla' l-pillola(i) shiħa(shah) mal-ilma.

Jekk tiehu Bosulif aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli Bosulif jew doża akbar minn dik mehtieġa, kellem lit-tabib tiegħek mal-ewwel. Jekk possibbli, uri l-pakkett lit-tabib tiegħek, jew dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Bosulif

Jekk tinqabeż doża b'inqas minn 12-il siegħa, hu d-doża rakkomandata tiegħek. Jekk tinqabeż doża b'iktar minn 12-il siegħa, hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu fil-ġurnata li jmiss. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Bosulif

Tieqafx tiehu Bosulif sakemm ma jgħidlekx it-tabib biex tagħmel hekk. Jekk inti ma tistax tiehu l-medicina kif qallek it-tabib tiegħek jew thoss li m'għandekx aktar bżonnha, kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok xi effett sekondarju serju (ara wkoll sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Bosulif"):

Disturbi fid-demm. Ghid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk ikollok xi sintomi minn dawn: fsada, deni, titbengel malajr (jista' jkollok marda tas-sistema limfatika jew tad-demm).

Disturbi fil-fwied. Ghid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk ikollok xi sintomi minn dawn: ħakk, għajnejn jew ġilda safra, awrina skura, u uġiġħ jew skonfort fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku jew deni.

Disturbi fl-istonku/fl-imsaren. Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fl-istonku, hruq ta' stonku, dijarea, stitikezza, nawseja u rimettar.

Problemi tal-qalb. Ghid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek disturb fil-qalb, bhal sinjal elettriku mhux normali msejha "titwil tal-intervall tal-QT" jew jekk thossok ħazin (telf tas-sensi) jew ritmu tal-qalb irregolari waqt li qed tiehu Bosulif.

Riattivazzjoni tal-epatite B. Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda. Ghid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa kwalunkwe minn dawn is-sintomi: raxx ahmar jew vjola li jikkawża l-uġiġħ li jinfirex u li jtella' l-inafzet u/jew jibdedw jidhru leżjonijiet oħrajn fil-membrana mukuża (eż., ħalq u xufftejn).

Effetti sekondarji b'Bosulif jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn utent 1 minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits, ċelloli ħomor tad-demm u/jew newtrofili (tip ta' ċelloli bojod tad-demm).
- dijarea, rimettar, uġiġħ fl-istonku, nawseja.

- deni, nefha fl-idejn, fis-saqajn jew fil-wiċċ, gheja, djughfija.
- infezzjoni fil-passaġġ respiratorju.
- nazofaringite.
- tibdil fit-testijiet tad-demmm biex ikun determinat jekk Bosulif jaffetwax il-fwied tiegħek u/jew il-frixa.
- tnaqqis fl-aptit.
- uġiġh fil-ġogi, uġiġh fid-dahar.
- uġiġh ta' ras
- raxx fil-ġilda, li jista' jkun bil-ħakk u/jew mxerred mal-ġisem kollu.
- sogħla
- qtuġh ta' nifs.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffetwaw sa utent 1 minn kull 10):

- għadd baxx taċ-ċelloli tad-demmm bojod (lewkopenja).
- irritazzjoni fl-istonku (gastrite) hruġ ta' demmm mill-istonku jew l-imsaren.
- uġiġh fis-sider, uġiġh.
- ħsara tossika fil-fwied, funzjoni tal-fwied mhux normali inkluż disturb fil-fwied.
- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja), influwenza, bronkite.
- difett fir-ritmu tal-qalb li jippreddisponi għal hass ħazin, sturdament u palpitazzjoni.
- zieda fil-pressjoni tad-demmm.
- livell għoli ta' potassju fid-demmm, livell baxx ta' fosfru fid-demmm, telf eċċessiv ta' fluwidi tal-ġisem (deidratazzjoni).
- uġiġh fil-muskoli.
- ma thossokx stabbli (sturdament), tibdil fit-togħma (disġewzja)
- insuffiċjenza akuta tal-kliewi, insuffiċjenza fil-kliewi, indeboliment tal-kliewi.
- fluwidu fil-pulmun (effużjoni fil-plewra)
- fluwidu madwar il-qalb (effużjoni perikardjali).
- tisfir fil-widnejn (tinnitus).
- Ħakk, urtikarja (ħmura tal-ġilda li titla' bħal hobż hobż), akne.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa utent 1 minn kull 100):

- deni assoċjat ma' għadd taċ-ċelloli bojod tad-demmm baxx (newtopenja bid-deni).
- infjammazzjoni akuta fil-frixa (pankreatite akuta).
- ħsara fil-fwied.
- reazzjoni allergika li tista' tkun ta' periklu għal ħajja (xokk anafilattiku).
- zieda mhux normali ta' fluwidu fil-pulmun (edima akuta fil-pulmun).
- insuffiċjenza respiratorja.
- reazzjoni allergika.
- pressjoni tad-demmm għolja b' mod mhux normali fl-arterji tal-pulmun (pressjoni għolja fil-pulmun)
- eruzzjoni tal-ġilda.
- infjammazzjoni tar-rita li tkopri l-qalb (perikardite).
- tnaqqis notevoli fin-numru ta' granuloċiti (tip ta' ċelluli tad-demmm bojod).

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- disturb serju tal-ġilda (eritema multiforme, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika) minħabba reazzjoni allergika, raxx bil-qxur.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex ikun hemm aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Bosulif

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina ma tehtieġx kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-pakkett mqatta' jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Bosulif

- Is-sustanza attiva hi bosutinib. Il-pilloli miksija b'rita Bosulif jigu f'qawwiet differenti. Bosulif 100 mg: kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg bosutinib (bħala monoidrat). Bosulif 400 mg: kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg bosutinib (bħala monoidrat). Bosulif 500 mg: kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg bosutinib (bħala monoidrat).
- L-ingredjenti l-oħra huma: microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), poloxamer 188, povidone (E1201) u magnesium stearate (E470b). Il-kisi b'rita tal-pillola fih polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc (E553b) u iron oxide yellow (E172, għal Bosulif ta' 100 mg u 400 mg) jew iron oxide red (E172, għal Bosulif ta' 400 mg u 500 mg).

Kif jidher Bosulif u l-kontenut tal-pakkett

Bosulif 100 mg huma pilloli sofor, ovali, bikonvessi, miksijin b'rita mnaqqxa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

Bosulif 100mg huma disponibbli f'folji li fihom 14 jew 15-il pillola miksija b'rita f'kartuni ta' 28 jew 30 pillola miksija b'rita jew 112 pillola miksija b'rita.

Bosulif 400 mg huma pilloli oranjjo, ovali, bikonvessi, miksijin b'rita mnaqqxa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "400" fuq in-naħa l-oħra.

Bosulif 400 mg huma disponibbli f'folji li fihom 14 jew 15-il pillola miksija b'rita f'kartuni ta' 28 jew 30 pillola miksija b'rita.

Bosulif 500 mg huma pilloli homor, ovali, bikonvessi, miksijin b'rita mnaqqxa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "500" fuq in-naħa l-oħra.

Bosulif 500 mg huwa disponibbli f'folji li fihom jew 14 jew 15-il pillola miksija b'rita f'kartuniet ta' 28 jew 30 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique / België / Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (mingħajr hlas)
+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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina inghatat “approvazzjoni kondizzjonali”.

Dan ifisser li għadha mistennija aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini sejra tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott
medicinali mill-anqas kull sena u dan il-fuljett jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-
Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.