

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Bosulif 100 mg filmtabletta

100 mg bozutinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Bosulif 400 mg filmtabletta

400 mg bozutinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Bosulif 500 mg filmtabletta

500 mg bozutinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Bosulif 100 mg filmtabletta

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

Bosulif 400 mg filmtabletta

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

Bosulif 500 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bosulif felnőtt betegek kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Újonnan diagnosztizált, CP Ph+ CML

Az ajánlott dózis naponta egyszer 400 mg bozutinib.

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

Az ajánlott dózis naponta egyszer 500 mg bozutinib.

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

Dózismódosítások

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

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

Az újonnan diagnosztizált CP CML-es, a bozutinib-kezelést 400 mg dózissal kezdő betegek III. fázisú vizsgálatában összesen 58 betegnél (21,6%) emelték a dózist napi 500 mg-ra. Továbbá a bozutinibet kapó kezelési csoportban a betegek 10,4%-ánál folytatták a dózis emelését napi 600 mg-ra.

A korábban 1 vagy több TKI-vel kezelt, Ph+ CML-ben szenvedő, a bozutinib-kezelést napi 500 mg dózissal kezdő betegek IV. fázisú vizsgálatában 1 betegnél (0,6%) emelték a dózist napi 600 mg-ra.

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

Dózismódosítások nemkívánatos hatások miatt

Nem haematológiai nemkívánatos hatások

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

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

bozutinib alkalmazásának abbahagyását. Ha a transzaminázszint emelkedése az ULN 3-szorosa vagy annál nagyobb mértékű, a bilirubinszint az ULN kétszeresénél nagyobb, valamint az alkalikus foszfatázszint az ULN 2-szeresénél kisebb egyidejű növekedésével, a bozutinib alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

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

Haematologiai nemkívánatos hatások

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

1. táblázat: Dózismódosítások neutropenia és thrombocytopenia esetén

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

^aANC = abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count)

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves)

Az időseknél nincs szükség specifikus dózisajánlásra. Mivel korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre idősek esetében, ezeknél a betegeknél óvatosság szükséges.

Vesekárosodás

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

Újonnan diagnosztizált CP Ph+ CML

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

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

A dózis közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél napi egyszer 400 mg-ra, illetve a dózis súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél napi egyszer 300 mg-ra történő növelése mérlegelhető azoknál a betegeknél, akik nem tapasztaltak súlyos vagy tartós, közepesen súlyos mellékhatásokat, és akiknél nem alakult ki megfelelő hematológiai, citogenetikai vagy molekuláris válasz.

CP, AP vagy BP Ph+ CML a korábbi terápiával szembeni rezisztencia vagy intolerancia esetén
A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (a Cockcroft–Gault képlettel kiszámított CL_{Cr} 30–50 ml/perc) esetében a bozutinib ajánlott napi adagja 400 mg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

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

Szívbetegségek

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

Közelmúltbeli vagy jelenleg fennálló, klinikailag jelentős gastrointestinalis rendellenesség

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Májkárosodás (lásd 5.1 és 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májfunkció-rendellenességek

A bozutinib-kezelés összefüggést mutat a szérum-transzaminázszintek (GPT: glutamát-piruvát-transzamináz, azaz alanin-amino-transzferáz/ALAT és GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz, azaz aszpartát-amino-transzferáz/ASAT) emelkedésével.

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

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

Hasmenés és hányás

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

Myelosuppressio

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

Folyadékretenció

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

Szérum-lipázszint

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

Fertőzések

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

Arrhythmogen potenciál

Az EKG-n QTc-szakasz-megnyúlást figyeltek meg egyidejűleg jelentkező arrhythmia nélkül. A bozutinibet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében QTc-szakasz - megnyúlás szerepel, illetve akik kezeletlen vagy jelentős szívbetegségben szenvednek, beleértve a közelmúltban történt szívinfarktust, a pangásos szívelégtelenséget, az instabil anginát vagy a klinikailag jelentős bradycardiát, illetve azoknál, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-szakaszt (pl. antiarrhythmias gyógyszerek és egyéb hatóanyagok, amelyek QTc-megnyúlást okozhatnak [4.5 pont]). A hypokalaemia és a hypomagnesaemia fennállása tovább fokozhatja ezt a hatást.

Tanácsos a QTc-szakaszra gyakorolt hatás monitorozása, és javasolt egy kiindulási elektrokardiogramm (EKG) készítése a bozutinib-terápia megkezdése előtt, majd ahogy az klinikailag

indokolt. A bozutinib szedésének megkezdése előtt rendezni kell a hypokalaemiát vagy a hypomagnesaemiát, amit a kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Vesekárosodás

A bozutinib-kezelés a vesefunkció klinikailag jelentős mértékű csökkenését okozhatja CML-ben szenvedő betegeknél. Klinikai vizsgálatokban bozutinibbel kezelt betegeknél idővel a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) csökkenését figyelték meg. A 400 mg-os dózissal kezelt, újonnan diagnosztizált CP CML-ben szenvedő betegeknél az eGFR értékének a kiinduláshoz képest bekövetkezett csökkenésének medián értéke 1 év után 11,1 ml/perc/1,73 m², 5 év után pedig 14,1 ml/perc/1,73 m² volt a kezelt betegek esetén. 500 mg dózissal kezelt, korábbi kezelést nem kapott, CP CML-ben szenvedő betegeknél a kiinduláshoz képest bekövetkezett csökkenés medián értéke 1 év után 9,2 ml/perc/1,73 m², 5 év után 12,0 ml/perc/1,73 m², 10 év után pedig 16,6 ml/perc/1,73 m² volt a kezelt betegek esetén. A korábban kezelt CP- és előrehaladott stádiumú CML-betegeknél, akiket 500 mg-os dózissal kezelték, a kiinduláshoz képest az eGFR-csökkenés medián értéke 1 év után 7,6 ml/perc/1,73 m², 5 év után 12,3 ml/perc/1,73 m², 10 év után pedig 15,9 ml/perc/1,73 m² volt a kezelt betegek esetén. A korábban 1 vagy több TKI-vel kezelt, 500 mg-os kezelést kapó Ph+ CML-ben szenvedő betegeknél az eGFR-csökkenés medián értéke a kiindulástól számítva 1 év után 9,2 ml/perc/1,73 m², 4 év után pedig 14,5 ml/perc/1,73 m² volt a kezelt betegek esetén.

Fontos a vesefunkció meghatározása a kezelés megkezdése előtt, és rendszeres ellenőrzése a bozutinib-kezelés közben, különös tekintettel azokra a betegekre, akiknél már eleve beszűkült a veseműködés, vagy akiknél veseműködési zavarra hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, többek között az esetleg nephrotoxicitást kifejtő gyógyszerek, így a diuretikumok, az angiotenzin-konvertáló enzim- (ACE) gátlók, az angiotenzin-receptor-blokkolók és a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-szerek) egyidejű alkalmazása.

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

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

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

Ázsiai rassz

A populációs farmakokinetikai analízisek alapján az ázsiai betegek alacsonyabb clearance értéket mutattak, ami megnövekedett expozíciót eredményezett. Ezért ezeket a betegeket a mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani, különösen dóziszövelés esetén.

Súlyos bőrreakciók

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

Tumorlízis-szindróma

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

Hepatitis B-reaktiváció

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

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

Fotoszenzitivitás

Kerülni kell vagy minimalisra kell csökkenteni a közvetlen napfény és UV-sugárzás hatását a bozutinib-kezeléshez kapcsolódó fotoszenzitivitási kockázat miatt. A betegek figyelmét fel kell hívni a védekezésre, például a megfelelő ruházat viselésére és magas (SPF) faktorszámú fényvédő használatára.

Citokróm P450 (CYP)3A-gátlók

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

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

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

CYP3A-induktorok

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

Élelmiszerek hatása

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

Étrendi nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os, 400 mg-os vagy 500 mg-os tablettánként. Az alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegeket tájékoztatni kell, hogy a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a bozutinibre

CYP3A-gátlók

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

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

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

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

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

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

CYP3A-induktorok

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

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

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

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

Protonpumpagátlók (PPI-k)

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

A bozutinib hatása egyéb gyógyszerekre

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

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

Egy *in vitro* vizsgálat azt mutatta, hogy terápiás dózisok alkalmazása esetén nem valószínű gyógyszerkölcsönhatások előfordulása a bozutinib olyan gyógyszerek metabolizmusára gyakorolt

gátló hatása eredményeként, amelyek a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2A6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, illetve a CYP3A4/5 szubsztrátjai.

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

Antiarrhythmias gyógyszerek és egyéb, esetlegesen QT-szakasz-megnyúlást okozó hatóanyagok

A bozutinib óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél QT-szakasz-megnyúlás áll fenn vagy alakulhat ki, beleértve azokat, akik antiarrhythmias gyógyszereket (pl. amiodaront, dizopiramidot, prokainamidot, kinidint és szotalolt), illetve esetlegesen QT-szakasz-megnyúlást okozó hatóanyagokat (pl. klorokint, halofantrint, klaritromicint, domperidont, haloperidolt, metadont és moxifloxacint) szednek (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a bozutinib alkalmazásának ideje alatt és az utolsó adag bevétele után még legalább egy hónapig alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást, hogy a bozutinib szedése alatt elkerüljék a teherbeesést. Ezen felül a betegeknél el kell magyarázni, hogy a hányás, illetve a hasmenés a teljes mértékű felszívódás megakadályozásával csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatásosságát.

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

A nem klinikai eredmények alapján a bozutinib rendelkezik a humán reprodukív funkciót és termékenységet károsító potenciállal (lásd 5.3 pont). A bozutinibbel kezelt férfiaknak javasolni kell, hogy kérjenek tanácsot a hímivarsejtek konzerválásával kapcsolatban, mert fennáll a csökkentet nemzőképesség kockázata a bozutinib-kezelés hatására.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 1 372 leukaemiás beteg kapott legalább 1 adag önmagában alkalmazott bozutinibet. A kezelés medián időtartama 26,30 hónap volt (tartomány: 0,03–170,49 hónap). Ezek a betegek vagy

újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedtek, vagy olyan krónikus, akcelerált, illetve blasztos fázisú CML-es, vagy Ph + akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegek voltak, akik rezisztensek vagy intoleránsak voltak az előzetes kezelésekre. Ezek közül a betegek közül 268-an (400 mg kezdőadag) és 248-an (500 mg kezdőadag) az előzetesen nem kezelt CML-es betegekkel végzett két III. fázisú vizsgálatból, 60-an (400 mg kezdőadag) egy előzetesen nem kezelt CML-es betegekkel végzett II fázisú vizsgálatból, 570-en, illetve 63-an (II. fázis: 500 mg kezdőadag) az előzetesen kezelt Ph + leukaemiás betegekkel végzett két I./II. fázisú vizsgálatból kerültek ki, 163-an (500 mg kezdőadag) pedig a korábban kezelt CML IV. fázisú vizsgálatában vettek részt. A kezelés időtartamának középértéke 55,1 hónap (tartomány: 0,2–60,05 hónap), 61,6 hónap (0,03–145,86 hónap), 15,3 hónap (tartomány: 0,3–21,8 hónap), 11,1 hónap (tartomány: 0,03–170,49 hónap), 30,2 hónap (tartomány: 0,2–85,6 hónap) és 37,80 hónap (tartomány: 0,16–50,0 hónap) volt. A biztonságossági elemzésekben egy befejezett kiterjesztés vizsgálatból származó adatok is szerepeltek.

Legalább 1, bármely toxicitási fokozatú mellékhatást 1 349 betegnél (98,3%) jelentettek. A leggyakrabban jelentett mellékhatások közé a betegek $\geq 20\%$ -ánál előforduló hasmenés (80,4%), hányinger (41,5%), hasi fájdalom (35,6%), thrombocytopenia (34,4%), hányás (33,7%), bőrkiütés (32,8%), emelkedett GOT (28,0%), anaemia (27,2%), láz (23,4%), emelkedett GPT (22,5%), fáradtság (32,0%) és fejfájás (20,3%) tartozott. Legalább egy 3. vagy 4. fokozatú mellékhatást 943 betegnél (68,7%) jelentettek. A betegek $\geq 5\%$ -ánál előforduló 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások közé a thrombocytopenia (19,7%), az emelkedett GPT (14,6%), a neutropenia (10,6%), a hasmenés (10,6%), az anaemia (10,3%), az emelkedett lipázszint (10,1%) az emelkedett GOT (6,7%) és a bőrkiütés (5,0%) tartozott.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A bozutinibbel végzett klinikai vizsgálatokba bevont betegeknél az alábbi mellékhatásokat jelentették (2. táblázat). Ezek 1 372, olyan beteg mellékhatás adatainak értékelését reprezentálják, vagy újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML vagy krónikus, akcelerált vagy blasztos fázisú CML kezelésére, és az előzetesen alkalmazott kezelésekre rezisztensek vagy intoleránsak voltak, vagy Ph+ ALL kezelésére legalább 1, önmagában alkalmazott bozutinib dózist kaptak. Ezek a mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek ismertetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A bozutinib mellékhatásai*

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	Légúti fertőzés (beleértve: alsó légúti fertőzés, légúti vírusfertőzés, felső légúti fertőzés, felső légúti vírusfertőzés), nasopharyngitis
Gyakori	Pneumonia (beleértve az atípusos pneumoniát, bakteriális pneumoniát, gombás pneumoniát, nekrotizáló pneumoniát és a streptococcus baktérium okozta pneumoniát is), influenza (beleértve a H1N1 típusú influenzát is), bronchitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Nem gyakori	Tumorlízis-szindróma**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Thrombocytopenia (beleértve a csökkent vérlemezkeszámot is), neutropenia (beleértve a csökkent neutrofilszámot), anaemia (beleértve a csökkent hemoglobint, csökkent vörösvértestszámot)
Gyakori	Leukopenia (beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését)
Nem gyakori	Lázos neutropenia, granulocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Gyógyszer-hyperszenzitivitás
Nem gyakori	Anaphylaxiás shock

Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
Gyakori	Dehydratio, hyperkalaemia (beleértve a vér emelkedett káliumszintjét), hypophosphataemia (beleértve a vér csökkent foszfátszintjét)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Szédülés, fejfájás
Gyakori	Dysgeusia
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Pericardialis folyadékgyülem
Nem gyakori	Pericarditis
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Hypertonia (beleértve az emelkedett vérnyomást, az emelkedett szisztolés vérnyomást, az essentialis hypertoniát, a hypertoniás krízist)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Pleuralis folyadékgyülem, dyspnoe, köhögés
Gyakori	Pulmonalis hypertonia (beleértve a pulmonalis artériás hypertoniát, emelkedett pulmonalis artériás nyomást), légzési elégtelenség
Nem gyakori	Akut tüdőoedema (beleértve a pulmonalis oedemát)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom (beleértve a hasi diszkomfortot, alhasi fájdalmat, felhasi fájdalmat, hasi érzékenységet, gastrointestinalis fájdalmat)
Gyakori	Gastrointestinalis haemorrhagia (beleértve a végbélvérzést, a gyomorvérzést, intestinalis haemorrhagiát, a tápcsatorna alsó részéről eredő vérzést, rectalis haemorrhagiát), felső gastrointestinalis haemorrhagia, pancreatitis (beleértve az akut pancreatitist), gastritis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Hepatotoxicitás (beleértve a hepatitist, a toxikus hepatitist, a májbetegséget), kóros májfunkció (beleértve az emelkedett májenzim szintet, a kóros májfunkciós vizsgálatot, a májfunkciós vizsgálat eredményének emelkedését, a transzaminázszintek emelkedését)
Nem gyakori	Májkárosodás (beleértve a gyógyszer okozta májkárosodást is, hepatocellularis károsodás)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Kiütés (beleértve a maculosus kiütést, a maculopapulosus kiütést, a papulosus kiütést, a viszkető kiütést), pruritus
Gyakori	Fényérzékenységi reakció (beleértve a polimorf fényexanthemát), urticaria, acne, fényérzékenységi reakció
Nem gyakori	Erythema multiforme, exfoliatív bőrkiütés, gyógyszer okozta eruptio
Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ^{**} , toxicus epidermalis necrolysis ^{**}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Arthralgia, hátfájalom
Gyakori	Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Akut vesekárosodás, veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Oedema (beleértve a szemhéj-oedemát, az arc-oedemát, a generalizált oedemát, a lokalizált oedemát, a peripheriás oedemát, a periorbitalis oedemát, a periorbitalis duzzanatot, a peripheriás duzzanatot, duzzanatot, a szemhéj duzzanatát), láz, fáradtság (beleértve az astheniát és a rossz közérzetet)
Gyakori	Mellkasi fájdalom (beleértve a mellkasi diszkomfortérzést), fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Emelkedett lipázszint (beleértve a hyperlipasaemiát), emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint (beleértve a rendellenes alanin-aminotranszferáz-szintet), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett kreatininszint a vérben
Gyakori	QT-szakasz megnyúlása az EKG-n (beleértve a hosszú QT-szindrómát), emelkedett amilázszint (beleértve a hyperamylasaemiát), emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz-szint, emelkedett bilirubinszint a vérben (beleértve a hyperbilirubinaemiát, emelkedett konjugált bilirubinszintet, emelkedett nem konjugált bilirubinszintet)

** A forgalomba hozatal követően azonosított mellékhatás.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi leírások egy 1 372 betegből álló gyógyszer-biztonságossági populáción alapulnak, akik legalább 1, önmagában alkalmazott bozutinib-dózist kaptak, valamint akiknél újonnan diagnosztizáltak a CP CML-t, vagy akiknél rezisztencia vagy intolerancia alakult ki a korábbi kezelésre CP, AP vagy BP CML, illetve Ph + ALL esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A 372 (27,1%) olyan betegből, akiknél anaemia mellékhatást jelentettek, 6 hagyta abba a bozutinib szedését anaemia miatt. Legfeljebb 1. fokozatú toxicitást 95 (25,5%) betegnél, 2. fokozatút 135-nél (36,3%), 3. fokozatút 113-nál (30,4%), míg 4. fokozatút 29-nél (7,8%) észleltek. Ezeknél a betegeknek az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 29 nap (tartomány: 1–3999 nap), míg az epizódok hosszának középértéke 22 nap (tartomány: 1–3682 nap) volt.

Abból a 209 (15,2%) betegből, akiknél neutropenia mellékhatást jelentettek, 19 hagyta abba neutropenia miatt a bozutinib szedését. Legfeljebb 1. fokozatú toxicitást 19 (9,1%) betegnél, 2. fokozatút 45 (21,5%) betegnél, 3. fokozatút 95 (45,5%) betegnél, míg 4. fokozatút 50 (23,9%) betegnél észleltek. Ezeknél a betegeknek az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 56 nap (tartomány: 1–1769 nap), míg az epizódok hosszának középértéke 15 nap (tartomány: 1–913 nap) volt.

Abból a 472 (34,4%) betegből, akiknél thrombocytopenia mellékhatást jelentettek, 42 hagyta abba thrombocytopenia miatt a bozutinib szedését. Legfeljebb 1. fokozatú toxicitást 114 (24,2%) betegnél, 2. fokozatút 88 (18,6%) betegnél, 3. fokozatút 172 (36,4%) betegnél, míg 4. fokozatút 98 (20,8%) betegnél észleltek. Ezeknél a betegeknek az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 28 nap (tartomány: 1–1688 nap), míg az epizódok hosszának középértéke 15 nap (tartomány: 1–3921 nap) volt.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Azoknál a betegeknek, akiknél (összes fokozatú) GPT- vagy GOT-szintemelkedés mellékhatást jelentettek, a mellékhatás kialakulásáig eltelt, megfigyelt időtartam középértéke 29 nap, a mellékhatás kialakulásáig eltelt időtartomány a GPT és a GOT esetében 1–3995 nap volt. Az egyes események időtartamának középértéke a GPT esetében 17 nap (tartomány: 1–1148 nap), míg a GOT esetében 15 nap (tartomány: 1–803 nap) volt.

Két esetben jelentkezett gyógyszerindukált májkárosodás (meghatározása: az ULN \geq 3-szorosát kitevő GPT- vagy GOT- és az ULN $>$ 2-szeresét kitevő összbilirubin-szintemelkedés, valamint az ULN $<$ 2-szeresét kitevő alkalikusfoszfatáz-szintemelkedés egyidejűleg) egyéb kiváltó ok nélkül, 1711 bozutinibbel kezelt beteg közül (2/1711: 0,1%).

Hepatitis B-reaktiváció

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hasmenést tapasztaló 1103 (80,4%) beteg közül 14 beteg hagyta abba a bozutinib szedését hasmenés miatt. A betegek közül 756 (68,5%) kapott egyidejű gyógyszeres kezelést a hasmenés ellen.

575 (52,1%) betegnél legfeljebb 1. fokozatú toxicitást, 383-nál (34,7%) 2. fokozatút, 144-nél (13,1%) 3. fokozatút, míg 1 betegnél (0,1%) 4. fokozatú eseményt észleltek. A hasmenéses betegeknél az első epizódig eltelt időtartam hosszának középértéke 2 nap (tartomány: 1–2 702 nap), míg a bármely fokozatú hasmenés időtartamának középértéke 2 nap (tartomány: 1–4247 nap) volt.

Az 1103 hasmenéses beteg közül 218-at (19,8%) kezeltek a terápia megszakításával, és közülük 208 (95,4%) esetében kezdték újra adni a bozutinibet. A kezelést újrakezdő betegek közül 201-nél (96,6%) nem fordult elő további epizód, illetve nem hagyta abba a bozutinib szedését további hasmenéses epizódok miatt.

Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek

Hét betegnél (0,5%) észleltek (500 ms-nél nagyobb) QTcF-megnyúlást. Tizenegy (0,8%) betegnél tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyított > 60 ms-os QTcF-megnyúlást. A kezeletlen vagy jelentős cardiovascularis betegségben (beleértve a QTc-szakasz kiindulási időpontban fennálló megnyúlását) szenvedők, nem kerültek bevonásra a klinikai vizsgálatokba (lásd 5.1 és 5.3 pont).

Feltételezett nemkívánatos hatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EA04.

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiai hatások

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

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

Egy májkárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a májfunkció csökkenésének függvényében a 450 ms-nál nagyobb QTc-megnyúlás fokozódó gyakoriságát figyelték meg. A korábban kezelt Ph+ leukaemiákban szenvedő, 500 mg bozutinibbel kezelt betegekkel végzett I/II. fázisú klinikai vizsgálatban a kiindulási értékhez képest 60 ms-nál nagyobb QTcF-megnyúlást az 570 beteg közül 9 (1,6%) esetében figyeltek meg. A 400 mg bozutinibbel kezelt, CP CML-lel újonnan diagnosztizált betegek III. fázisú klinikai vizsgálatában nem volt olyan beteg a bozutinib-kezelést kapó csoportban (N = 268), akinél a QTcF a kiindulási értékhez képest > 60 ms-mal emelkedett volna. Az 500 mg bozutinibbel kezelt, Ph+ CP CML-lel újonnan diagnosztizált betegeknél a kiindulási értékhez képest 60 ms-nál nagyobb QTcF-megnyúlást a 248 bozutinibet kapó beteg közül 2-nél (0,8%) figyeltek meg. A korábban 1 vagy több TKI-vel kezelt, Ph+ CML-ben szenvedő, napi 500 mg bozutinibbel kezelt betegek IV. fázisú vizsgálatában (N = 163) egyetlen betegnél sem figyeltek meg a kiindulási értékhez képest > 60 ms-os QTcF-megnyúlást. A bozutinib proarrhythmias potenciálja nem zárható ki.

Klinikai hatásosság

Krónikus fázisú, korábban nem kezelt CML klinikai vizsgálata

A 400 mg bozutinib vizsgálata

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

Az elsődleges hatásossági végpont azok aránya volt, akiknél major molekuláris választ (MMR) igazoltak 12 hónap (48 hét) elteltével a bozutinib kezelési csoportban az imatinib kezelési csoporttal összehasonlítva, az mITT populációban. A major molekuláris válasz meghatározása $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL arány nemzetközi skála szerint (ez ≥ 3 log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint legalább 3000 ABL-transzkriptummal.

A fő másodlagos végpontok a következők voltak: teljes citogenetikai válasz (CCyR) 12 hónap után, a CCyR időtartama, az MMR időtartama, eseménymentes túlélés (EFS) és teljes túlélés (OS). A 12. havi CCyR meghatározása: a Ph+ metafázisok hiánya ≥ 20 , csontvelő-aspirációval nyert metafázis kromoszóma-sávozásos elemzése során vagy, amennyiben nem állt rendelkezésre megfelelő citogenetikai értékelés, MMR. A 12 havi MMR és a 12. havi CCyR kivételével a végpontokhoz tartozó p-értékeket nem korrigálták a többszörös összehasonlításokra.

Az mITT populáció kiindulási jellemzői a 2 kezelési csoport között az életkor (a medián életkor a bozutinibcsoportban 52 év, az imatinibcsoportban 53 év volt, a 65 éves vagy idősebb betegek aránya 19,5%, illetve 17,4% volt), a nem (a nők aránya 42,3%, illetve 44,0%), a rassz (fehér bőrűek aránya 78,0%, illetve 77,6%, ázsiaiak aránya 12,2%, illetve 12,4%, fekete bőrűek vagy afroamerikaiak aránya 4,1%, illetve 4,1%, egyéb rasszok aránya 5,7%, illetve 5,4%, az imatinib-csoportban 1 ismeretlennel), valamint a Sokal-féle kockázatértékelés (az alacsony kockázat aránya 35,0%, illetve 39,4%, a közepes kockázat aránya 43,5%, illetve 38,2%, a magas kockázat aránya 21,5%, illetve 22,4%) tekintetében jól kiegyensúlyozottak voltak. A kiindulási jellemzők hasonlóak voltak az ITT populációban.

Az mITT populációban 60 havi követés után a bozutinibbel kezelt betegek 60,2%-a (N = 246) és az imatinibbel kezelt betegek 59,8%-a (N = 239) még mindig első vonalbeli kezelést kapott.

Az mITT populációban 60 havi követés után a betegség AP- vagy BP CML-ig történő progressziója miatti abbahagyásának aránya a bozutinibbel kezelt betegeknél 0,8%-volt, míg az imatinibbel kezelt betegeknél 1,7%. Hat (2,4%) bozutinibbel kezelt beteg és 7 (2,9%) imatinibbel kezelt beteg állapota alakult át AP CML-lé vagy BP CML-lé. A vizsgálóorvos megítélése szerinti szuboptimális válasz vagy a kezelés sikertelensége miatti abbahagyás a bozutinibbel kezelt csoport betegeinek 5,3%-ánál, míg az imatinibbel kezelt csoport 15,5%-ánál fordult elő. A vizsgálat során tizenkettő (4,9%) bozutinibbel kezelt és 14 (5,8%) imatinibbel kezelt beteg halt meg. Az ITT populációban nem következett be további transzformáció, és a bozutinib kezelési karon további 2 haláleset történt az ITT populációban.

Az MMR és CCyR hatásossági eredményeit a 3. táblázat összesíti.

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

Válasz	Bozutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Esélyhányados (95%-os CI) ^a
Major molekuláris válasz			
MMR a 12. hónapban (n, %) (95%-os CI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1 oldalas p-érték	0,0100 ^b		
MMR a 18. hónapban (n, %) 95%-os CI	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1 oldalas p-érték	0,0208 ^c		
Teljes citogenetikai válasz			
CCyR a 12. hónapban (n, %) (95%-os CI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1 oldalas p-érték	0,0037 ^b		

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

Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidenciaintervallum;

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

^a A randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint korrigálva.

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

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

A 12. hónapban az MR⁴ aránya (meghatározása: ≤ 0,01% BCR-ABL [ez a standardizált kiindulási értékhez képest ≥ 4 log csökkenésnek felel meg] legalább 9800 ABL transzkriptummal) magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban az mITT populációban (20,7% [95%-os CI: 15,7%, 25,8%], illetve 12,0% [95%-os CI: 7,9%, 16,1%], esélyhányados [odds ratio, OR] = 1,88 [95%-os CI: 1,15, 3,08], 1 oldalas p-érték = 0,0052).

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

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

Idő	MMR-rel rendelkező résztvevők száma (%)		Esélyhányados (95%-os CI) ^a
	Bozutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	
3. hónap (95%-os CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1 oldalas p-érték ^b	0,0578		
6. hónap (95%-os CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1 oldalas p-érték ^b	< 0,0001		
9. hónap (95%-os CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1 oldalas p-érték ^b	0,0015		

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

Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidenciaintervallum; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; MMR = major molekuláris válasz; N = betegek száma.

^a A randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint korrigálva.

^b A randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint rétegzett CMH-teszten alapul.

A 60. hónapban az MMR, MR⁴ és MR^{4,5} előfordulási gyakorisága az mITT populációban magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban (5. táblázat). A Sokal-féle kockázati alcsoportok közötti, 60. havi MMR-arányokat a 6. táblázat foglalja össze.

5. táblázat – A 60. havi molekuláris válasz az mITT populációban

Válasz	Bozutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Esélyhányados (95%-os CI) ^a
Molekuláris válasz a 60. hónapban (n, %) (95%-os CI)			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR ⁴	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MR ^{4,5}	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Megjegyzés: Az MMR/MR⁴/MR^{4,5} meghatározása $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ BCR-ABL/ABL-arány nemzetközi skála szerint (ez $\geq 3/4/4,5$ log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint legalább 3000/9800/30 990 ABL-transzkriptummal.

Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidenciaintervallum; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; MMR = major molekuláris válasz; MR = molekuláris válasz; N/n = betegek száma.

^a A randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint korrigálva.

6. táblázat – A 60. havi MMR Sokal-féle kockázati pontszám szerinti összefoglalása az mITT populációban

Válasz	Bozutinib	Imatinib	Esélyhányados (95%-os CI)
Alacsony Sokal-kockázat MMR, (n, %) (95%-os CI)	N = 86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N = 95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Közepes Sokal-kockázat MMR, (n, %) (95%-os CI)	N = 107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N = 92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Magas Sokal-kockázat MMR, (n, %) (95%-os CI)	N = 53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N = 54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

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

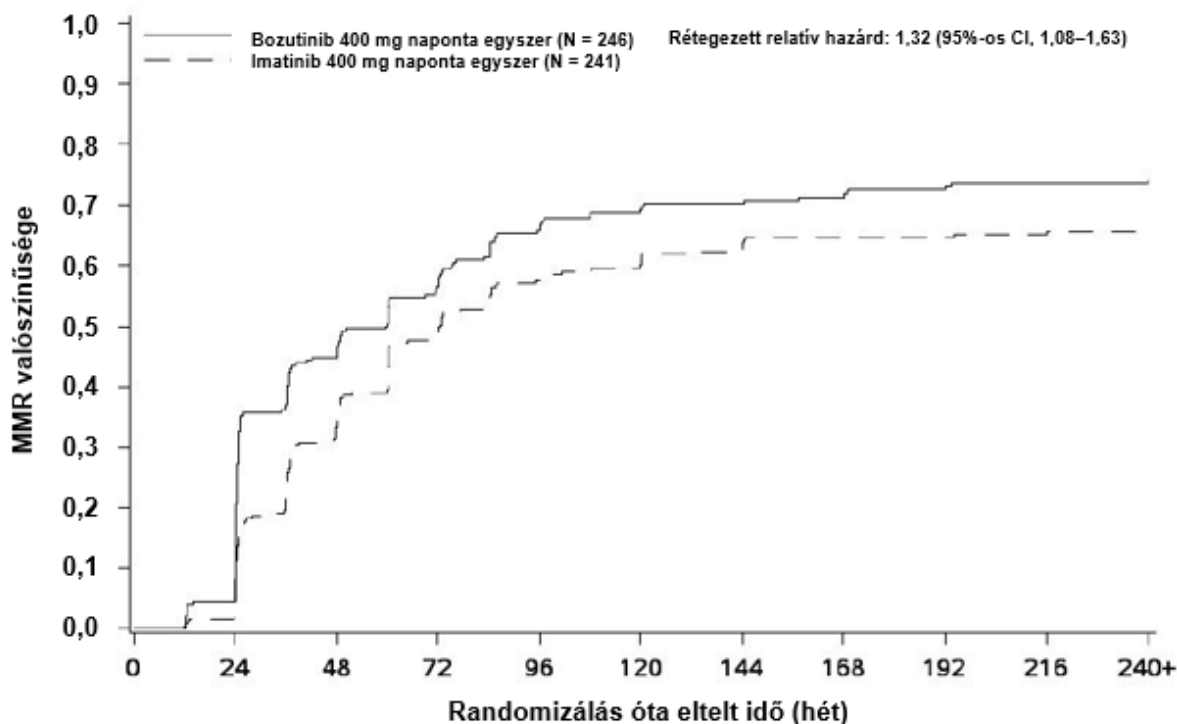
Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidenciaintervallum; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; MMR = major molekuláris válasz; N/n = betegek száma.

A kezelés CCyR nélküli abbahagyásának versengő kockázata szerint módosított CCyR kumulatív előfordulási gyakorisága magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban az mITT populációban (83,3% [95%-os CI: 78,1%, 87,4%] illetve 76,8% [95%-os CI: 70,9%, 81,6%], a 60. hónapban; kockázati arány [HR] egy rétegzett arányos szubdisztribúciós kockázati modell alapján: 1,35 [95%-os CI: 1,11; 1,64]). A CCyR-ig eltelt idő mediánja (csak válaszadók) a válaszadóknál a bozutinib kezelési csoportban 24,0 hét (tartomány: 11,4–120,7), az imatinib kezelési csoportban 24,3 hét (tartomány: 11,4–96,6) volt.

Az MMR, MR⁴ és MR^{4,5} medián ideje a bozutinib kezelési csoportban (csak válaszadók) 36,1 hét (tartomány: 11,9–241,9), 83,7 hét (tartomány: 12,4–244,3), illetve 108,0 hét (tartomány: 24,1–242,1), ezzel szemben 47,7 hét (tartomány: 12,1–216,1), 84,4 hét (tartomány: 23,6–241,9), illetve 120,4 hét (tartomány: 24,6–240,7) az imatinib kezelési csoportban az mITT populációban.

A kezelés esemény nélküli abbahagyásának versengő kockázata szerint módosított MMR, MR⁴ és MR^{4,5} kumulatív előfordulási gyakorisága magasabb volt a bozutinib kezelési csoportban, mint az imatinib kezelési csoportban – lásd 1–3. ábra.

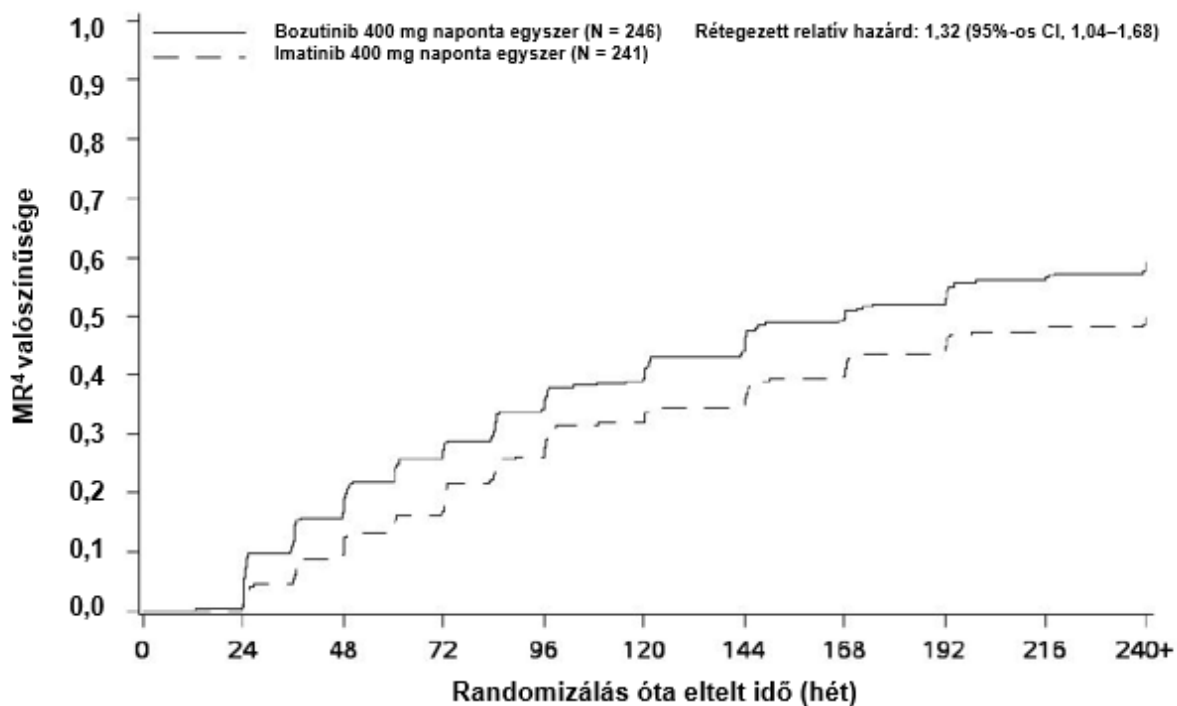
1. ábra – Az MMR kumulatív előfordulási gyakorisága (mITT populáció)



Veszélyeztetettek száma (kumulatív események):

Bozutinib:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(156)

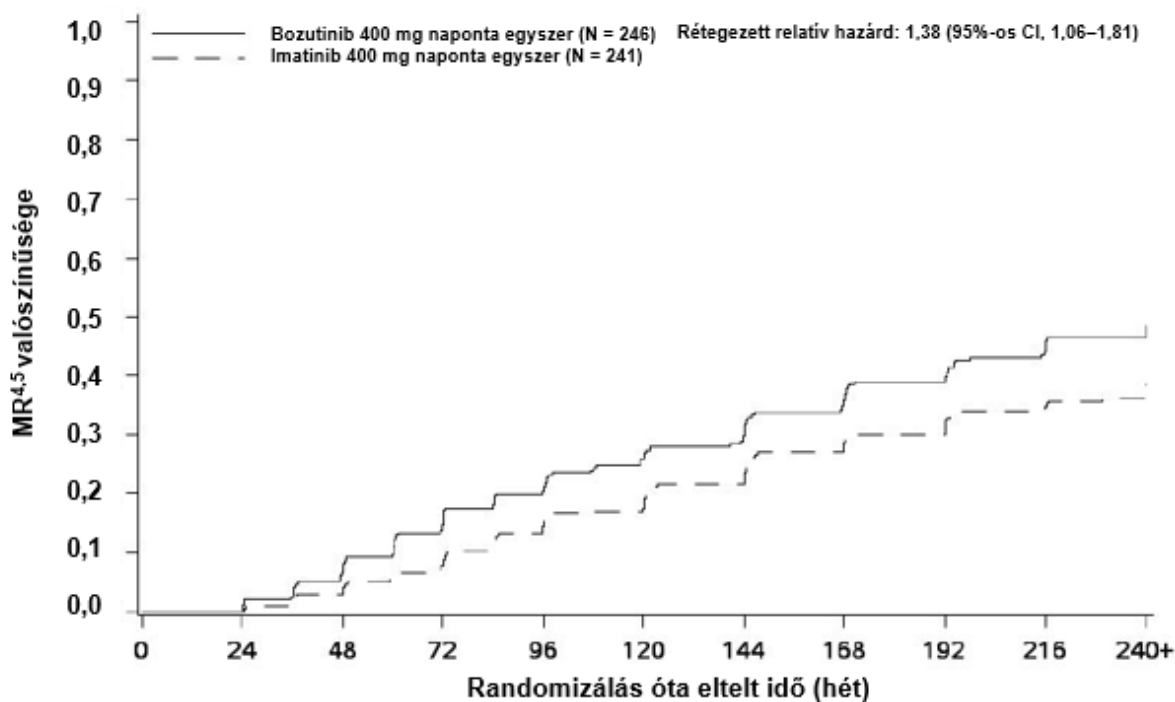
2. ábra – Az MR⁴ kumulatív előfordulási gyakorisága (mITT populáció)



Veszélyeztetettek száma (kumulatív események):

Bozutinib:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinib:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

3. ábra – Az MR^{4,5} kumulatív előfordulási gyakorisága (mITT populáció)



Veszélyeztetettek száma (kumulatív események):

Bozutinib:	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Imatinib:	241(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

Az mITT populációban, azon betegek körében, akik elérték a CCyR-t, a válasz fenntartásának Kaplan–Meier-becslése a 4. évben 97,4% (95%-os CI: 93,9%, 98,9%) volt a bozutinib, illetve 93,7% (95%-os CI: 88,9%, 96,5%) volt az imatinib kezelési csoportban (HR: 0,39 [95%-os CI: 0,14; 1,13]). Azon betegek körében, akik elérték az MMR-t, a válasz fenntartásának Kaplan–Meier-becslése a 4. évben 92,2% (95%-os CI: 86,8%, 95,4%) volt a bozutinib, illetve 92,0% (95%-os CI: 85,9%, 95,5%) volt az imatinib kezelési csoportban (HR: 1,09 [95%-os CI: 0,49; 2,44]).

A 60. hónapra a bozutinibbel kezelt betegek 43,9%-ánál (95%-os CI: 37,7%, 50,1%), az imatinibbel kezelt betegek 38,6%-ánál (95%-os CI: 32,4%, 44,7%) (OR: 1,24 [95%-os CI: 0,87; 1,78]) az mITT populációban, volt tartós az MR⁴ a következő kritériumok alapján definiálva: legalább 3 évig tartó kezelés egy olyan 1 éves időszakkal, amely során minden értékelésen igazolható volt legalább az MR⁴.

A 60. hónapban az mITT populációban, a még mindig kezelést kapó betegek körében az EFS események kumulatív előfordulási gyakorisága 6,9% (95%-os CI: 4,2%, 10,5%) volt a bozutinib kezelési karon és 10,4% (95%-os CI: 6,9%, 14,6%) volt az imatinib kezelési karon (HR: 0,64 [95%-os CI: 0,35; 1,17]).

A teljes túlélés Kaplan–Meier-becslése a 60. hónapban az mITT populációban bozutinibbel és imatinibbel kezelt betegeknél 94,9% (95%-os CI: 91,1%, 97,0%), illetve 94,0% (95%-os CI: 90,1%, 96,4%) volt (HR: 0,80 [95%-os CI: 0,37; 1,73]).

Az ITT populáció kiértékelhető betegeinek körében végzett retrospektív elemzés alapján a bozutinib kezelési karon több beteg (248-ból 200 [80,6%]) ért el korai molekuláris választ (BCL-ABL transzkriptumok aránya \leq 10% a 3. hónapban) az imatinib kezelési kar betegeihez (253-ból 153 [60,5%]) képest (OR: 2,72 [95%-os CI: 1,82; 4,08]). A bozutinibbel kezelt, korai molekuláris választ mutató és nem mutató betegek 60. havi MMR és EFS eredményeinek összefoglalása a 7. táblázatban látható.

7. táblázat – A 60. hónap eredményei azon bozutinibbel kezelt betegeknél, akiknél a BCR-ABL aránya vagy $\leq 10\%$, vagy $> 10\%$ volt a 3. hónapban az ITT populációban

Bozutinib (N = 248)	Betegek $\leq 10\%$ BCR-ABL aránnyal a 3. hónapban (N = 200)	Betegek $> 10\%$ BCR-ABL aránnyal a 3. hónapban (N = 48)	Relatív házárd (95%-os CI)^a
MMR kumulatív előfordulási gyakorisága %, (95%-os CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
EFS események kumulatív előfordulási gyakorisága %, (95%-os CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Rövidítések: BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson; CI = konfidenciaintervallum; ITT = kezelési szándék; MMR = major molekuláris válasz; EFS = eseménymentes túlélés; N = alanyok száma legalább 3000 ABL-transzkriptummal a 3. hónapban.

^a A randomizáláskor földrajzi régió és Sokal-pontszám szerint korrigálva.

Az mITT populációban a bozutinib kezelési csoportban kevesebb betegnél (6 [2,4%] a bozutinib és 12 [5,0%] az imatinib esetén) volt kimutatható újonnan detektálható mutáció a 60. hónapban.

I/II. fázisú klinikai vizsgálat imatinib-rezisztens vagy -intoleráns CML-ben CP, AP és BP során

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

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

A vizsgálat primer hatásossági végpontja a 24. héten megfigyelt major citogenetikai válaszarány (major cytogenetic response rate – MCyR-ráta) volt a korábban csak egy TKI-vel (imatinib) kezelt imatinib-rezisztens CP CML-betegeknél. Az egyéb hatásossági végpontok magukban foglalják a kumulatív citogenetikai és molekuláris válaszarányokat, a citogenetikai és molekuláris válaszokig eltelt időt és a válaszok időtartamát, a kiindulási mutációk válaszait, az AP-be/BP-be való transzformációt, a progressziómentes túlélést és az OS-t az összes kohorszra.

Azon betegek voltak bevonhatók a kiterjesztett vizsgálatba, akik az I/II. fázisú vizsgálat végén még mindig kapták a bozutinibet, és akiknél a vizsgáló véleménye szerint a bozutinib-kezelés előnyös volt; valamint azon betegek, akik az I/II. fázisú vizsgálat részeként abbahagyták a bozutinibet és hosszú távú, a túlélést vizsgáló utánkövetésben vettek részt; illetve akik teljesítették az I/II. fázisú vizsgálatot. A bozutinib-kezelésben részesülő, valamint a hosszú távú túlélést vizsgáló utánkövetésben részt vevő összes beteg részt vett a kiterjesztett vizsgálatban, amíg az utolsó beteg is elérte a bozutinib első dózisának az I/II. fázisú vizsgálatban történt beadásától számított 10 éves utánkövetést.

A kiterjesztett vizsgálat hatásossági végpontjai magukba foglalták a citogenetikai és molekuláris válaszok időtartamát, az AP-be/BP-be való transzformációt, a progressziómentes túlélést és az OS-t.

A hatásossági elemzések adatai ebből a befejezett kiterjesztett vizsgálatból származtak.

CP CML-es betegek

A korábban imatinibbel és legalább 1 további TKI-vel (legrövidebb követési időtartam 120 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 9 hónap (tartomány: 0,23–164,28 hónap) és a 60. hónapban 20,2%, a 120. hónapban 7,6% még mindig kezelést kap) kezelt Ph+ CP CML-betegek hatásossági eredményeit és az előzetesen csak imatinibbel (legrövidebb követési időtartam 120 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 26 hónap (tartomány: 0,16–170,49 hónap) és a 60. hónapban 40,5%, a 120. hónapban 19,4% még mindig kezelést kap) kezelt Ph+ CP CML-betegek eredményeit a 8. táblázat ismerteti.

AP és BP CML-es betegek

Az akcelerált (legrövidebb követési időszak 120 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 10 hónap [tartomány: 0,10–156,15 hónap] és a 60. hónapban 12,7%, a 120. hónapban 7,6% még mindig kezelést kap) és a blasztos fázisú (legrövidebb követési időszak 120 hónap, a kezelés időtartamának középértéke 2,8 hónap [tartomány: 0,03–71,38 hónap] és a 60. hónapban 3,1%, a 120. hónapban 0% még mindig kezelést kap) Ph+ CML-betegek hatásossági eredményeit a 8. táblázat ismerteti.

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

	Ph+ CP CML korábban csak imatinib kezeléssel	Ph+ CP CML korábban imatinib és dazatinib vagy nilotinib kezeléssel	Akcelerált fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel	Blasztos fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel
Kumulatív citogenetikai válasz^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (95%-os CI)	59,9 (53,7; 65,9)	42,0 (32,7; 51,7)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95%-os CI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Kumulatív molekuláris válasz^a	N = 197	N = 107	N = 54	N = 48
MMR, % (95%-os CI)	42,1 (35,1; 49,4)	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
MR⁴, % (95%-os CI)	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
A McyR kialakulásáig eltelt időtartam csak a reszpondereknél^b, medián (tartomány), hét	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
A MCyR időtartama^b	N = 157	N = 47	N = 29	N = 20
5 éves K-M, % (95%-os CI)	70,7 (63,1; 78,3)	66,6 (51,5; 81,7)	40,8 (20,9; 60,7)	21,2 (0,1; 42,3)
10 éves K-M, % (95%-os CI)	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	N/E
Medián, hét (95%-os CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
A CCyR kialakulásáig eltelt időtartam csak a reszpondereknél^b, medián (tartomány), hét	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
A CCyR időtartama^b	N = 130	N = 36	N = 22	N = 15
5 éves K-M, % (95%- os CI)	69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8)	54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5)	24,9 (0,9; 48,9) N/E
10 éves K-M, % (95%-	N/R	252,0 (24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	20,0 (9,1; 29,6)

	Ph+ CP CML korábban csak imatinib kezeléssel	Ph+ CP CML korábban imatinib és daszatinib vagy nilotinib kezeléssel	Akcelerált fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel	Blasztos fázis korábban legalább imatinibbel végzett kezeléssel
os CI) Medián, hét (95%-os CI)				
Az MMR kialakulásáig eltelt időtartam csak a rezpondereknél^b, medián (tartomány), hét	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Az MMR időtartama^b 5 éves K-M, % (95%-os CI) 10 éves K-M, % (95%-os CI) Medián, hét (95%-os CI)	N = 83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/R	N = 19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/R	N = 9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/R	N = 5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/R
Az MR⁴ kialakulásáig eltelt időtartam csak a rezpondereknél^b, medián (tartomány), hét	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Az MR időtartama^{4b,e} 5 éves K-M, % (95%-os CI) 10 éves K-M, % (95%-os CI) Medián, hét (95%-os CI)	N = 73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
Transzformáció AP-be/BP-be^c Kezelés közbeni transzformáció, n	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	N/A
Progressziómentes túlélés^c 5 éves CumInc, % (95%-os CI) ^d 10 éves CumInc, % (95%-os CI) ^d	N = 284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5)	N = 119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2)	N = 79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,2)	N = 64 67,2 (56,6; 79,7) N/E
Teljes túlélés^c 5 éves K-M, % (95%-os CI) 10 éves K-M, % (95%-os CI) Medián, hónap (95%-os CI)	N = 284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/R	N = 119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/R	N = 79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/R	N = 64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Az adatgyűjtés lezárásának időpontja: I/II. fázisú vizsgálat: 2015. október 2.; Kiterjesztett vizsgálat: 2020. szeptember 2.

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

citogenetikai értékelésre, ha ≥ 20 metafázisos sejt nem érhető el. A kiterjesztett vizsgálatban a CCyR adatait az MMR-ből vették át, ha egy adott dátumhoz nem állt rendelkezésre érvényes citogenetikai értékelés.

A molekuláris válasz kritériumai: Az I/II. fázisú vizsgálatban az MMR/MR⁴ meghatározása: $\leq 0,1/0,01\%$ BCR-ABL transzkriptum a központi laboratórium értékelése szerint (nem a nemzetközi skálán). A kiterjesztett vizsgálatban a reszpondereknél az MMR/MR⁴ a vizsgálati adatlapon a helyi laboratórium értékelése alapján volt feltüntetve. Rövidítések: AP = akcelerált fázis; BP = blasztos fázis; Ph+ = Philadelphia-kromoszóma-pozitív; CP = krónikus fázis; CML = krónikus myeloid leukaemia; K-M = Kaplan–Meier; N/n = betegszám; N/A = nem alkalmazható; N/R = nem került előérésre a minimális követésig; N/E = nem becsülhető meg; CI = konfidencia intervallum; MCyR = major citogenetikai válasz; CCyR = teljes citogenetikai válasz; CumInc = kumulatív előfordulási gyakoriság; MMR = major molekuláris válasz; BCR-ABL = töréspont klaszterrégió-Abelson.

^a. Érvényes kiindulási citogenetikai értékeléssel, valamint a kínai, dél-afrikai, indiai vagy oroszországi betegeken kívüli, érvényes kiindulási molekuláris értékeléssel rendelkező betegeket (N) foglal magában, mivel ez utóbbi országokban a minták nem exportálhatók a molekuláris értékeléshez. Az analízis lehetővé teszi a reszponderként való részvételt azon kiindulási reszponderek számára, akiknél a terápiás válasz fennmaradt a kiindulási időpontot követően. A legrövidebb követési időtartam (az utolsó betegnek adott első dózistól az adatok lezárásáig terjedő időtartam) 120 hónap.

^b. Köztük a választ elérő, illetve fenntartó betegekkal (N).

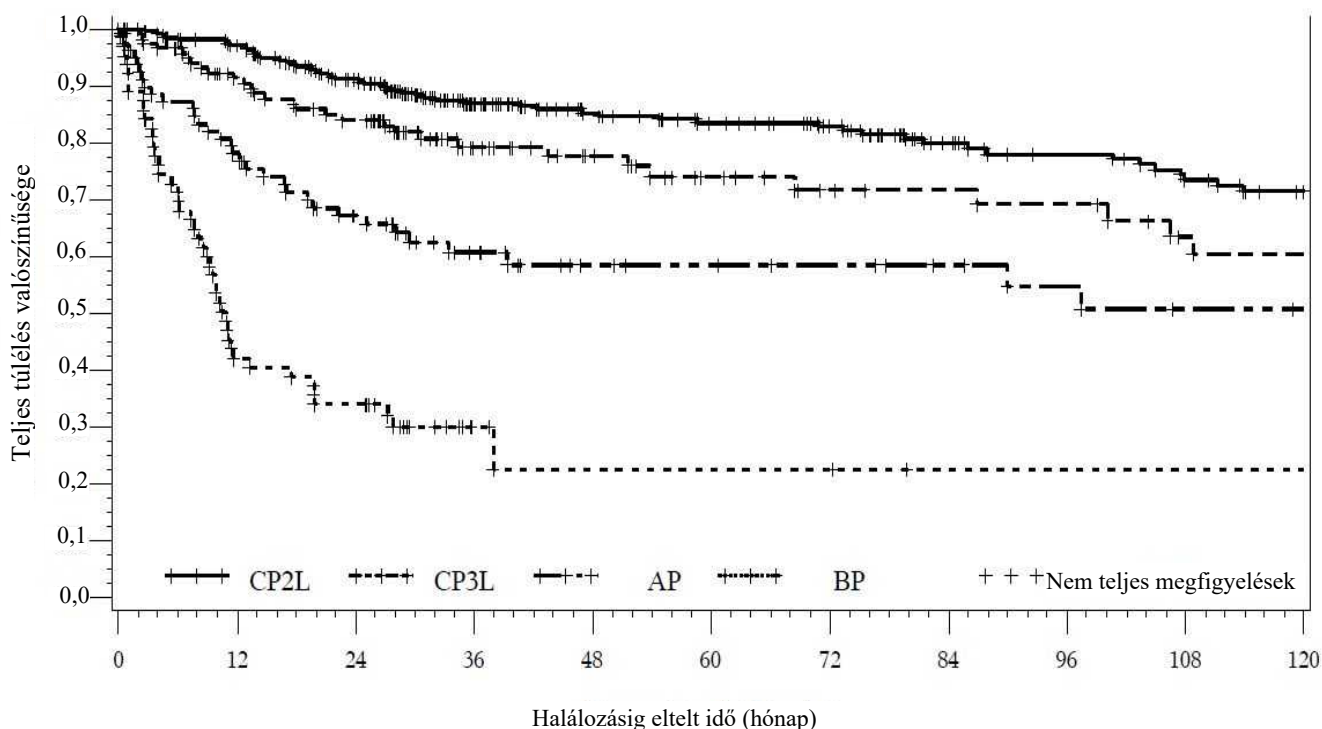
^c. Köztük a legalább 1 dózis bozutinibet kapott betegekkal (N).

^d. Kumulatív incidencia-analízis a kezelés esemény nélküli abbahagyásának versengő kockázatának figyelembe vételével.

^e. A korlátozott létszámú csoportok esetében nem történt elemzés.

A CP-, AP- és BP-kohorszok esetében a teljes túlélés grafikus ábrázolása az 4. ábrán látható.

4. ábra – A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-becslése (OS) a CP2L, CP3L, AP és BP esetében



Veszélyeztetett alanyok/Kumulatív események (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Az I/II. fázisú vizsgálatokból származó korlátozott klinikai információk alapján BCR-ABL mutációkkal rendelkező betegeknél a klinikai aktivitás néhány bizonyítékát megfigyelték (lásd 9. táblázat).

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

Kiindulási BCR-ABL mutációs státusz	Kiindulási incidencia n (%) ^a	Elért vagy fenntartott MCyR Resp/Eval ^b (%) n=110
Értékelt mutáció	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Nincs mutáció	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Legalább egy mutáció	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dazatinib rezisztens mutációk	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinib rezisztens mutációk ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Az adatgyűjtés lezárásának időpontja: I/II. fázisú vizsgálat: 2015. október 2.; kiterjesztett vizsgálat: 2020. szeptember 2.

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

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

a A százalékos arány a kiindulási mutációértékeléssel rendelkező betegek számán alapul.

b Az értékelhető populációba beletartoznak azok a betegek, akik érvényes kiindulási betegségértékeléssel rendelkeztek.

c Ebben a kategóriában 2 résztvevőnek egynél több mutációja volt.

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

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

Az előzetesen 1 vagy több TKI-vel kezelt Ph+ CML-es betegek IV. fázisú klinikai vizsgálata

Egy egykaros, IV. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált, multicentrumos vizsgálatot végeztek a napi egyszeri 500 mg bozutinib hatásosságának és biztonságosságának értékelésére előzőleg 1 vagy több TKI-vel kezelt, TKI-rezisztens vagy TKI-intoleráns CML-es betegekkel, különálló kohorsszal a CP, AP vagy BP betegség tekintetében.

Ebben a vizsgálatban 163, bozutinibbel kezelt beteg vett részt, beleértve az előzetesen csak egyetlen TKI-vel (imatinib vagy dasatinib vagy nilotinib) kezelt 46 CP Ph+ CML-beteget, az előzetesen 2 TKI-vel (imatinib és/vagy dasatinib és/vagy nilotinib) kezelt 61 CP Ph+ CML-beteget, az előzetesen 3 TKI-vel (imatinib és dasatinib és nilotinib) kezelt 49 CP Ph+ CML-beteget, az előzetesen legalább 1 TKI-vel (2 beteget kezeltek előzetesen 2 TKI-vel és 2 beteget kezeltek előzetesen 3 TKI-vel) kezelt 4 AP Ph+ CML-beteget és az előzetesen legalább 1 TKI-vel kezelt 3 Ph- CML-beteget.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az 1 éves (52. hét) kumulatív megerősített MCyR volt a korábban 1 vagy 2 TKI-vel kezelt CP Ph+ CML-betegeknél és a korábban 3 TKI-vel kezelt CP Ph+ CML-betegeknél. Az előzetesen bármilyen TKI-kezelést kapott AP és BP Ph+ CML-betegeknél az elsődleges hatásossági végpont az 1 éves (52. hét) kumulatív megerősített általános

haematológiai válasz (OHR) volt. A Ph+ CP CML-betegeknél az egyéb hatásossági végpontok magukban foglalják a kumulatív citogenetikai és molekuláris választ, a citogenetikai és molekuláris válaszok időtartamát, a kiindulási mutációk válaszait, az AP-be/BP-be való transzformációt, a progressziómentes túlélést és a teljes túlélést. A Ph+ AP/BP-kohorszban az egyéb végpontok közé tartozik a kumulatív citogenetikai és molekuláris válaszarány, a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés.

CP CML-betegek

Az 1 éves (52 hét) kumulatív megerősített MCyR-arány (95%-os CI) elsődleges végpont 76,5% (66,9; 84,5) volt az előzetesen 1 vagy 2 TKI-vel kezelt betegeknél, és 62,2% (46,5; 76,2) volt az előzetesen 3 TKI-vel kezelt betegeknél.

A korábban 1 TKI-vel (a kezelés időtartamának középértéke 47,5 hónap [tartomány: 0,9–50,1 hónap], és 60,9% még mindig kezelést kap), a korábban 2 TKI-vel (a kezelés időtartamának középértéke 41,9 hónap [tartomány: 0,4–48,9 hónap], és 45,9% még mindig kezelést kap) és a korábban 3 TKI-vel (a kezelés időtartamának középértéke 20,0 hónap [tartomány: 0,2–48,9 hónap], és 38,8% még mindig kezelést kap) kezelt Ph+ CP CML-betegnek a vizsgálat lezárásakor, legalább 3 éves követési időtartam után kapott további hatásossági eredményeit a 10. táblázat ismerteti.

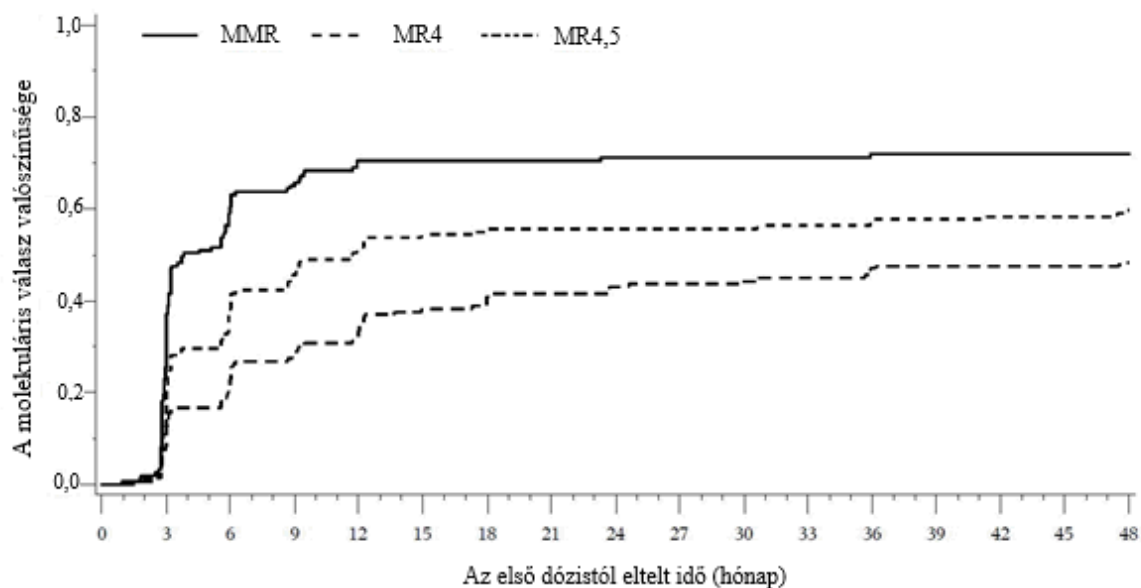
10. táblázat – A korábban kezelt, krónikus fázisú Ph+ CML-betegek hatásossági eredményei

	Ph+ CP CML, korábban 1 TKI-vel kezelt	Ph+ CP CML, korábban 2 TKI-vel kezelt	Ph+ CP CML, korábban 3 TKI-vel kezelt	Teljes Ph+ CP CML- kohorsz
Kumulatív megerősített 1 éves MCyR^a, % (95%-os CI)	N = 43 83,7 (69,3; 93,2)	N = 55 70,9 (57,1; 82,4)	N = 45 62,2 (46,5; 76,2)	N = 143 72,0 (63,9; 79,2)
Kumulatív citogenetikai válasz^{a,b}	N = 43	N = 55	N = 45	N = 143
MCyR, % (95%-os CI)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95%-os CI)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Kumulatív molekuláris válasz^{a,b}	N = 46	N = 55	N = 48	N = 149
MMR, % (95%-os CI)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
MR ⁴ , % (95%-os CI)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
MR ^{4,5} , % (95%-os CI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
A citogenetikai válasz kialakulásáig eltelt időtartam csak a responderek^b, medián (tartomány), hónap				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)

CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
A citogenetikai válasz időtartama^b				
MCyR, 3 éves K-M, % (95%-os CI)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, 3 éves K-M, % (95%-os CI)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
A molekuláris válasz kialakulásáig eltelt időtartam csak a reszpondereknél, medián (tartomány), hónap				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR^{4,5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
A molekuláris válasz időtartama^b				
MMR, 3 éves K-M, % (95%-os CI)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, 3 éves K-M, % (95%-os CI)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)
Az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2020. november 23.				
Rövidítések: Ph+ = Philadelphia-kromoszóma-pozitív; CP = krónikus fázis; CML = krónikus myeloid leukaemia; K-M = Kaplan–Meier; N = betegszám; CI = konfidencia intervallum; MCyR = major citogenetikai válasz; CCyR = teljes citogenetikai válasz; MMR = major molekuláris válasz; MR ⁴ = ≥ 4 log csökkenés a BCR-ABL transzkriptumokban a standardizált kiindulási értékhez képest; MR ^{4,5} = $\geq 4,5$ log csökkenés a BCR-ABL transzkriptumokban a standardizált kiindulási értékhez képest.				
A kumulatív megerősített MCyR kritériumai: A választ 2 egymást követő, legalább 28 nap különbséggel végzett értékeléssel igazolják. Azon betegek minősülnek reszpondernek, akik legalább 52 hétig fenn tudják tartani a kiindulási választ, vagy a kiinduláshoz képest javul a válaszuk. A kiinduláskor részleges citogenetikai választ (PCyR) adó betegeknek a kezelés során CCyR-t kell elérniük ahhoz, hogy citogenetikai reszpondernek minősüljenek. A legalább MMR-t és a kiindulásnál mélyebb molekuláris választ elérő betegek megerősített CCyR-t elérőknek minősülnek.				
A kumulatív citogenetikai válasz kritériumai: a major citogenetikai válasz, benne a teljes (0% Ph+ metafázis a csontvelőből vagy < 1% pozitív sejtek a fluoreszcens in situ hibridizációból [FISH]) vagy a részleges (1% – 35%) citogenetikai válasszal. A citogenetikai válaszok a Ph+ metafázisok százalékos arányán alapulnak a ≥ 20 metafázisos sejtek között, mindegyik csontvelőmintában. A FISH-analízis (≥ 200 sejt) akkor volt használható a CCyR értékelésére, ha nem állt rendelkezésre ≥ 20 metafázisos sejt. Az érvényes csontvelő- vagy FISH-analízis nélküli és a legalább MMR-t elérő betegeket CCyR-t elérőként értékelték.				
A kumulatív molekuláris válasz kritériumai: Az MMR, MR ⁴ és MR ^{4,5} meghatározása sorrendben $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ és $\leq 0,0032\%$ BCR-ABL/ABL arány a nemzetközi skála szerint (ez sorrendben ≥ 3 , ≥ 4 és $\geq 4,5$ log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint sorrendben legalább 10 000, 10 000 és 32 000 ABL-transzkriptummal.				
^a Érvényes kiindulási értékeléssel rendelkező betegeket (N) foglal magában. A legrövidebb követési időtartam (az utolsó betegnek adott első dózistól az adatok lezárásáig terjedő időtartam) 36 hónap.				
^b Köztük választ elérő, illetve fenntartó betegekkkel (N).				
^c Köztük a legalább 1 dózis bozutinibet kapott betegekkkel (N).				

A kezelés esemény nélküli abbahagyásának versengő kockázata szerint módosított MMR, MR⁴ és MR^{4,5} kumulatív előfordulási gyakorisága a 5. ábrán látható.

5. ábra – A molekuláris válasz kumulatív előfordulási gyakorisága (CP értékelhető populáció)



Veszélyeztetett alanyok/Kumulatív események (n)	
MMR	149/0 95/42 35/90 22/98 8/105 7/105 7/105 7/105 6/106 6/106 6/106 6/106 5/107 5/107 5/107 4/107 3/107
MR ⁴	149/0 115/21 66/57 47/68 31/76 25/81 23/83 22/83 21/83 21/83 21/83 20/84 19/85 18/86 16/87 15/87 5/89
MR ^{4,5}	149/0 122/13 87/34 69/43 54/50 46/57 42/61 38/62 35/64 34/65 32/66 31/67 27/70 26/71 25/71 24/71 8/72

A kezelésenként elért molekuláris válaszokat a 11. táblázat ismerteti.

11. táblázat – Elért molekuláris válaszok

	Ph+ CP CML korábban 1 TKI-vel kezelt	Ph+ CP CML korábban 2 TKI-vel kezelt	Ph+ CP CML korábban 3 TKI-vel kezelt	Teljes Ph+ CP CML kohorsz
A kiinduláskor MMR nélküli betegek^a	N = 25	N = 28	N = 26	N = 79
MMR, % (95%-os CI)	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
A kiinduláskor MR⁴ nélküli betegek^a	N = 37	N = 38	N = 37	N = 112
MR⁴, % (95%-os CI)	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
A kiinduláskor MR^{4,5} nélküli betegek^a	N = 42	N = 46	N = 43	N = 131
MR^{4,5}, % (95%-os CI)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
A kiinduláskor MMR-rel rendelkező betegek^a	N = 21	N = 27	N = 22	N = 70
Mélyebb MR, % (95%-os CI)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)

Az adatgyűjtés lezárásának dátuma: 2020. november 23.

Rövidítések: Ph+ = Philadelphia-kromoszóma-pozítív; CP = krónikus fázis; CML = krónikus myeloid leukaemia; N = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; MMR = major molekuláris válasz; MR = molekuláris válasz;

MR⁴ = ≥ 4 log csökkenés a BCR-ABL transzkriptumokban a standardizált kiindulási értékhez képest;
MR^{4,5} = $\geq 4,5$ log csökkenés a BCR-ABL transzkriptumokban a standardizált kiindulási értékhez képest.
^a Érvényes kiindulási értékeléssel rendelkező betegeket (N) foglal magában. Ahhoz, hogy reszpondernek minősüljön, a beteg válaszában a kiinduláshoz képest javulnia kell. A molekuláris válasz kritériumai: Az MMR, MR⁴ és MR^{4,5} meghatározása sorrendben $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ és $\leq 0,0032\%$ BCR-ABL/ABL-arány a nemzetközi skála szerint (ez sorrendben ≥ 3 , ≥ 4 és $\geq 4,5$ log csökkenésnek felel meg a standardizált kiinduláshoz képest) a központi laboratórium értékelése szerint sorrendben legalább 10 000, 10 000 és 32 000 ABL-transzkriptummal.

A CP-betegek állapota a kezelés során nem progrediált AP vagy BP CML-re.

AP CML-betegek

A Ph⁺ AP CML-betegeknél a kezelés időtartamának középértéke 22,1 hónap (tartomány: 1,6–50,1 hónap) volt, az 1 éves (52 hét) kumulatív megerősített OHR 75,0% (95%-os CI: 19,4; 99,4) volt, akárcsak a kumulatív CCyR-arány, és mind a 3 betegnél fennmaradt a CCyR.

A kiindulási BCR-ABL mutációk szerinti válasz

A CP-kohorszban tíz betegnél figyeltek meg mutációkat a kiinduláskor (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [mindegyik esetében n = 1], Y253F és G250E [mindkettő esetében n = 2]). A CP-kohorszban egy betegnél azonosítottak F359I mutációt a vizsgálat 8. napján. Az AP-kohorszban egy betegnél azonosítottak 2 mutációt (F311L és L387F) a kiinduláskor. A CP-kohorszban a mutációval rendelkező betegek közül molekuláris választ 4/11 (36,4%) betegnél figyeltek meg; egy E255V mutációval rendelkező beteg ért el MMR-t, és három F359I, Y253F és A365V mutációval rendelkező beteg ért el MR^{4,5}-t. Az AP-kohorsz mutációkkal rendelkező betegek nem ért el semmilyen választ.

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok jelzik, hogy a bozutinib (intakt hatóanyag) emberben legfőképpen a májban metabolizálódik. A bozutinib egyszeri és ismételt dózisainak (400–500 mg) humán adagolását követően a fő keringő metabolitok közé tartozott az oxideklorinált (M2) és az *N*-dezmetilált (M5) bozutinib a bozutinib *N*-oxiddal (M6), mint minor keringő metabolittal. Az *N*-demetilált metabolit szisztémás expozíciója 25%-a, míg az oxideklorinált metabolité 19%-a volt az anyavegyületének. Mind a 3 metabolit a bozutinib aktivitásának $\leq 5\%$ -ával rendelkezett az Src-transzformált fibroblaszt, felületi tapadást nem mutató (anchorage independent) proliferációs vizsgálatban. A székletben a bozutinib és az *N*-dezmetil-bozutinib volt a fő gyógyszereredetű komponens. Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok azt jelezték, hogy a bozutinib metabolizmusában szerepet játszó fő citokróm P450 izoenzim a CYP3A4, és gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatok kimutatták, hogy a ketokonazol és a riampicin jelentős hatással van a bozutinib farmakokinetikájára (lásd 4.5 pont). A bozutinib metabolizmusát nem figyelték meg 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, illetve 3A5 CYP izoenzimek esetében.

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

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

Életkor, nem, rassz

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

klínikailag jelentős hatása. A populációs farmakokinetikai analízisek az ázsiai betegeknel 18%-kal alacsonyabb clearance-értéket mutattak, ami a bozutinib-expozíció (AUC) kb. 25%-os növekedésének felel meg.

Gyermekek és serdülők

A Bosulif-et 18 évesnél fiatalabb gyermekeknel és serdülőknel még nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bozutinibet biztonságossági farmakológiai, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási és fototoxicitási vizsgálatokban értékelték.

Biztonságossági farmakológia

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

Ismételt adagolású dózistoxicitás

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

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

Genotoxicitás

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

Reproducióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

Egy patkány termékenységi vizsgálatban a hímek termékenysége enyhén csökkent. A nőstényeknél fokozott magzat-resorptiót, valamint az implantáció és az életképes embriók számának csökkenését figyelték meg. A reproduktív mellékhatásokat nem okozó dózisszint hímeknél (30 mg/kg/nap) és nőstényeknél (3 mg/kg/nap) olyan expozíciót eredményezett, amely a 400 mg klinikai dózissal megfelelő humán expozíció 0,6-szerese, illetve 0,3-szerese, valamint az 500 mg-os humán klinikai dózissal megfelelő expozíció 0,5-szerese, illetve 0,2-szerese a megadott sorrendben (a plazmafehérjéhez nem kötődő hatóanyag AUC alapján az adott fajokban).

Vemhes Sprague–Dawley patkányokon végzett placentáris transzfer vizsgálatokban a bozutinibből származó radioaktivitás magzati expozícióját igazolták a vemhesség alatt. Egy patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban csökkent számú utód született ≥ 30 mg/kg/nap dózissal, illetve megnövekedett a teljes alom elvesztésének incidenciája és csökkent az utódok születés utáni növekedése 70 mg/ttkg/nap dózissal. Azon dózis, amelynél nem figyeltek meg a fejlődésre gyakorolt mellékhatást (10 mg/ttkg/nap), 1,3-szerese és 1,0-szerese volt az emberben 400 mg és 500 mg klinikai dózissal fennálló expozíciónak (a plazmafehérjéhez nem kötődő hatóanyag AUC-érték alapján az adott fajokban). Egy nyulakon végzett fejlődési toxicitási vizsgálatban az anyai toxicitást okozó dózissal magzati rendellenességeket (sternalis lécek összenövése, valamint 2 magzatonál különféle visceralis leletek), és a magzati testtömeg enyhe csökkenését figyelték meg. A nyulaknál vizsgált legnagyobb dózis (10 mg/ttkg/nap) mellett kialakuló expozíció, amely nem okozott káros magzati hatásokat, 0,9-szerese és 0,7-szerese volt az emberben 400 mg vagy 500 mg klinikai dózissal fennálló expozíciónak (a plazmafehérjéhez nem kötődő hatóanyag AUC-érték alapján az adott fajokban).

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

Karcinogenitás

A bozutinib a 2 éves patkány- és a 6 hónapos rasH2 egérkarcinogenitási vizsgálatokban nem volt karcinogén.

Fototoxicitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

Poloxamer 188

Povidon (E1201)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Bosulif 100 mg filmtabletta

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)

Bosulif 400 mg filmtabletta

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

Bosulif 500 mg filmtabletta

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Bosulif 100 mg filmtabletta

Mindegyik dobozban 28 db, 30 db vagy 112 db tablettát találhatók.

Bosulif 400 mg filmtabletta

Mindegyik dobozban 28 db vagy 30 db tablettát találhatók.

Bosulif 500 mg filmtabletta

Mindegyik dobozban 28 db vagy 30 db tablettát találhatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

Bosulif 400 mg filmtabletta
EU/1/13/818/006
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmtabletta
EU/1/13/818/003
EU/1/13/818/004

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 27.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. február 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 100 mg filmtabletta
bozutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
112 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

A fel nem használt gyógyszereket a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíttetni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bosulif 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 100 mg filmtabletta
bozutinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 400 mg filmtabletta
bosutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta.
30 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

A fel nem használt gyógyszereket a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bosulif 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 400 mg filmtabletta
bozutinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 500 mg filmtabletta
bozutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg bozutinib (monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

A fel nem használt gyógyszereket a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíttetni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bosulif 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bosulif 500 mg filmtabletta
bozutinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

BOSULIF 100 mg filmtabletta
BOSULIF 400 mg filmtabletta
BOSULIF 500 mg filmtabletta

bozutinib

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Bosulif szedése előtt

Ne szedje a Bosulif-et:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- **Ha Önnek jelenleg vagy a múltban májproblémái voltak.** Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha kórtörténetében májbetegségek vannak, beleértve a bármilyen típusú májgyulladást (hepatitist) vagy az alábbi, májbetegségekre utaló panaszok és tünetek: viszketés, a szemek, illetve a bőr besárgulása, sötét színű vizelet és fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas

jobboldali részében. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet az Ön májműködésének ellenőrzésére még a Bosulif-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 3 hónapjában, és úgy, ahogyan az orvosilag indokolt.

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

A napfény és az UV-sugárzás elleni védelem

A bozutinib szedése idején a bőre érzékenyebb lehet a nap- vagy UV-sugárzásra. Fontos, hogy ne hagyjon szabadon testrészeket a napfénynek kitéve, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédőt.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Bosulif

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

Az alábbi hatóanyagok fokozhatják a Bosulif mellékhatásainak kockázatát:

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

Az alábbi hatóanyagok csökkenthetik a Bosulif hatásosságát:

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

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

Az alábbi hatóanyagok hatást gyakorolhatnak a szívritmusra:

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

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

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

A Bosulif egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Terhesség, szoptatás és termékenység

A terhesség ideje alatt nem szabad Bosulif-et szedni, csak akkor, ha ez egyértelműen szükséges, mivel a Bosulif ártalmas lehet a még meg nem született gyermekére. Kérje kezelőorvosa tanácsát a Bosulif bevétele előtt, ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége.

A Bosulif-et szedő nőknek ajánlatos hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazni a kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 1 hónapig. A hányás és a hasmenés csökkentheti a szájon át szedendő fogamzásgátlók hatásosságát.

A Bosulif-kezelés rizikója lehet a termékenység csökkenése, ha Ön szeretné, tanácsot kérhet, arra vonatkozóan hogyan lehet a spermát elraktározni a kezelés megkezdése előtt.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Bosulif nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os, 400 mg-os vagy 500 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Bosulif-et?

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

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

Adagolás és az alkalmazás módja

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

Ha az előírtnál több Bosulif-et vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Bosulif-et

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

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Bosulif szedését

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

szüksége, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

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

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

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

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

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

A Bosulif mellékhatásai közé az alábbiak tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet):

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

Gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 10 beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia),
- gyomorirritáció (gasztritisz), gyomor-, illetve bélvérzés,
- mellkasi fájdalom, fájdalom,
- toxikus eredetű májkárosodás, kóros májműködés, beleértve a májpanaszokat,
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), influenza, hörgőgyulladás (bronhitisz),
- szívritmuszavar, amely ájulásra, szédülésre és szívdobogásérzetre hajlamosíthat,
- vérnyomás-emelkedés,
- magas káliumszint a vérben, alacsony foszforszint a vérben, nagymértékű folyadékvesztés,
- izomfájdalom,
- az ízérzet megváltozása,
- akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, vesekárosodás,
- folyadékgyülem a szív körül (perikardiális folyadék),
- fülszengés (tinnitusz),
- csalánkiütés, faggyúmirigy-gyulladás,
- fényérzékenységi reakció (érzékenység a napsugárzásból és az egyéb forrásokból származó UV-sugarakra)
- allergiás reakció,
- kórosan magas vérnyomás a tüdőartériákban (pulmonális hipertónia),
- akut hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz),
- légzési elégtelenség.

Nem gyakori mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 10 beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszámmal társuló láz (lázás neutropénia),
- májkárosodás,
- életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás sokk),
- kóros folyadékgyülem a tüdőben (akut tüdőödéma),
- bőrkiütés,
- szívburokgyulladás (perikarditisz),
- a granulociták (egy fehérvérsejt-típus) számának jelentős mértékű csökkenése,
- súlyos bőrbetegség (eritema multiforme),
- hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsroham, zavaros vizelet és fáradékonyság rendellenes laboratóriumi eredmények mellett (magas kálium-, húgysav- és foszforszint, valamint alacsony kalciumszint a vérben), ami a veseműködés megváltozásához és akut veseelégtelenséghez vezethet – (tumorlízis-szindróma [TLS]).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Bosulif-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsoomagolás fóliáján és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült, vagy a felbontás bármilyen jelét észleli.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bosulif?

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

Milyen a Bosulif külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

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

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

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

België /Belgique /Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

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

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

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

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

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

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