

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės

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

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės

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

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės

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

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės

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

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bosulif skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Pirmą kartą diagnozuotos Ph+ LML LF

Rekomenduojama dozė yra 400 mg bozutinibo vieną kartą per parą.

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

Rekomenduojama dozė yra 500 mg bozutinibo vieną kartą per parą.

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

Dozės keitimas

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

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

III fazės tyrime su pacientais, kuriems pirmą kartą diagnozuota LML LF ir kurie pradėjo gydymą bozutinibu 400 mg doze, iš viso 58 pacientams (21,6 %) dozė padidinta iki 500 mg per parą. Be to, 10,4 % bozutinibo gydymo grupės pacientų dozė papildomai padidinta iki 600 mg per parą.

Atliekant IV fazės tyrimą su pacientais, sergančiais Ph+ LML, pirmiau gydytais 1 ar daugiau TKI, kurie buvo pradėti gydyti bozutinibu, skiriant 500 mg per parą, 1 pacientui (0,6 %) dozė buvo padidinta iki 600 mg per parą.

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

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

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

Kepenų transaminazių suaktyvėjimas. Jeigu kepenų transaminazės suaktyvėja > 5 x virš nustatytosios viršutinės normos ribos (VNR), bozutinibo vartojimą reikia pertraukti, kol aktyvumas sumažėja iki $\leq 2,5$ x VNR, tada gydymą galima atnaujinti, skiriant vartoti 400 mg dozę vieną kartą per parą. Jeigu aktyvumas normalizuojasi per ilgesnį kaip 4 savaitių laikotarpį, būtina apsvarstyti, ar nereikia

nutraukti bozutinibo vartojimo. Jeigu kepenų transaminazės suaktyvėja $\geq 3 \times \text{VNR}$ kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu $> 2 \times \text{VNR}$ ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimu $< 2 \times \text{VNR}$, bozutinibo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas. 3-4 laipsnio pagal *NCI bendrą terminologijos kriterijų nepageidaujamiems reiškiniams (BTKNR)* viduriavimo atvejais bozutinibo vartojimą reikia pertraukti ir galima atnaujinti, kai viduriavimas sumažėja iki ≤ 1 laipsnio, skiriant vartoti 400 mg dozę vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

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

Lentelė Nr. 1. Dozės keitimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos

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

^a ANK = absoliutus neutrofilų kiekis.

Specialių grupių pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Pirmą kartą diagnozuotos Ph+ LML LF

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

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

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

Ph+ LML LF, AF arba BF esant atsparumui ankstesniam gydymui arba jo netoleravimui
Pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KL_{Kr} 30–50 ml/min., apskaičiuota pagal Cockcroft-Gault formulę), rekomenduojama bozutinibo dozė yra 400 mg per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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

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

Širdies sutrikimai

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

Neseniai buvęs arba esamas kliniškai reikšmingas virškinimo trakto sutrikimas

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

Vaikų populiacija

Bozutinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nenormali kepenų funkcija

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

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

Pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia gydyti laikinai susilaikant nuo bozutinibo vartojimo (apgalvotai sumažinant dozę po to, kai reiškinys sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens) ir (arba) nutraukiant bozutinibo vartojimą. Transaminazių suaktyvėjimas, ypač pasireiškęs kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu, gali būti ankstyvas vaistinio preparato

sukelto kepenų pažeidimo požymis ir tokiems pacientams turi būti taikomas reikiamas gydymas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Viduriavimas ir vėmimas

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

Kaulų čiulpų slopinimas

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

Skysčio susilaikymas

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

Lipazės aktyvumas serume

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

Infekcijos

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

Proaritminis potencialas

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gydant bozutinibu gali pasireikšti kliniškai reikšmingas LML pacientų inkstų funkcijos pablogėjimas. Klinikinių tyrimų metu pacientus gydant bozutinibupastebėtas apskaičiuotojo glomerulų filtracijos

greičio (aGFG) mažėjimas laikui bėgant. Pirmą kartą diagnozuotos LML LF sergančių pacientų, vartojusių 400 mg, aGFG sumažėjimo nuo pradinės vertės mediana pacientams, kuriems skirtas gydymas, po 1 metų buvo 11,1 ml/min/1,73 m², o po 5 metų – 14,1 ml/min/1,73 m². Anksčiau negydytų pacientų, kurie sirgo LML, vartojusių 500 mg, aGFG sumažėjimo mediana pacientams, kuriems skirtas gydymas, po 1 metų buvo 9,2 ml/min/1,73 m², po 5 metų – 12,0 ml/min/1,73 m², o po 10 metų – 16,6 ml/min/1,73 m². Pirmiau gydytiems ir LF bei vėlesnių stadijų LML sergantiems 500 mg vartojusiems pacientams aGFG sumažėjimo mediana pacientams, kuriems skirtas gydymas, po 1 metų buvo 7,6 ml/min/1,73 m², po 5 metų – 12,3 ml/min/1,73 m² ir po 10 metų – 15,9 ml/min/1,73 m². Pacientams, sergantiems Ph+ LML, anksčiau gydytiems 1 ar daugiau TKI, o dabar vartojusiems 500 mg, aGFG sumažėjimo nuo pradinės vertės mediana pacientams, kuriems skirtas gydymas, po 1 metų buvo 9,2 ml/min/1,73 m², o po 4 metų – 14,5 ml/min/1,73 m².

Inkstų funkciją svarbu įvertinti prieš pradėdant gydymą, o bozutinibo terapijos metu ją reikia atidžiai stebėti, ypač didelį dėmesį skiriant tiems pacientams, kuriems jau yra inkstų funkcijos sutrikimas arba pacientams, kuriems nustatyti inkstų disfunkcijos rizikos faktoriai, įskaitant vienalaikį vartojimą vaistinių preparatų, galinčių sukelti nefrotoksiškumą, tokių kaip diuretikai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai ir nesteroidiniai priešūždegiminiai vaistai (NPUV).

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

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

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

Azijiečių rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizėmis nustatyta, kad azijiečiams būdingas mažesnis klirensas, dėl kurio padidėja ekspozicija. Todėl šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų, ypač jeigu didinama dozė.

Sunkios odos reakcijos

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

Navikų lizės sindromas

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

Hepatito B reaktyvacija

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

Prieš pradėdant gydymą bozutinibu, reikia iširti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas HBV (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikiapasitarti su kepenų ligų ekspertais ir HBV gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos

laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas bozutinibu, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Fotosensibilizacija

Reikia vengti tiesioginių saulės spindulių ar ultravioletinių (UV) spindulių poveikio arba juos sumažinti iki minimumo, dėl fotosensibilizacijos rizikos, susijusios su gydymu bozutinibu. Pacientams reikia nurodyti naudoti tokias priemones kaip apsauginiai drabužiai ir apsaugos nuo saulės priemonės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*).

Citochromo P-450 (CYP)3A inhibitoriai

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

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

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

CYP3A induktoriai

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

Maisto įtaka

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

Maistinis natriis

Šio vaistinio preparato kiekvienoje 100 mg, 400 mg arba 500 mg tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, reikia informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis bozutinibui

CYP3A inhibitoriai

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

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

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

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

Tyrimo, kuriame dalyvavę 24 sveiki tiriamieji suvartojo penkias 400 mg ketokonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) paros dozes kartu su viena 100 mg bozutinibo doze nevalgius, duomenimis,

ketokonazolas padidino bozutinibo C_{max} 5,2 karto, o bozutinibo AUC plazmoje – 8,6 karto, palyginti su vieno bozutinibo vartojimu.

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

CYP3A induktoriai

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

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

Silpnus CYP3A induktorius vartoti kartu su bozutinibu reikia atsargiai.

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

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

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

Bozutinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

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

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

In vitro tyrimai rodo, kad bozutinibui būdinga silpna atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *BCRP*, sisteminio), organinius anijonus transportuojančio polipeptido (angl. *OATP1B1* ir *OATP1B3*, organinių anijonų nešiklio (angl. *OAT*)1 ir *OAT3*, organinių katijonų nešiklio (angl. *OCT*)2 slopinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, tačiau gali būti, kad vaistas slopina *BCRP*, esantį virškinimo trakte, ir *OCT1*.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris/Kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia rekomenduoti naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo bozutinibu metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės ir nepastoti vartojant bozutinibą. Be to, pacientėms reikia paaiškinti, kad vėmimas ar viduriavimas gali mažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą trukdydami jiems pilnai absorbuotis.

Nėštumas

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

Žindymas

Nežinoma, ar bozutinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimas su žiurkėmis, kurioms buvo pavartota radioaktyvus [¹⁴C] žymėtojo bozutinibo, parodė, kad su bozutinibu susijusi radioaktyvi medžiaga išsiskiria į motinos pieną (žr. 5.3 skyrių). Galimo pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Gydymo bozutinibu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

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

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iš viso 1 372 leukemija sergantys pacientai suvartojo bent 1 vienos veikliosios medžiagos (bozutinibo) vaistinio preparato dozę. Gydomo trukmės mediana buvo 26,30 mėnesio (diapazonas: nuo 0,03 iki 170,49 mėnesio). Šiems pacientams buvo arba pirmą kartą diagnozuota LML LF, arba pasireiškė atsparumas ar netoleravimas vartojant pirmiau skirtus vaistinius preparatus ir buvo LML lėtinė, akceleracijos ar blastų fazė, arba *Ph+* ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL). Iš šių pacientų: 268 (pradinė dozė – 400 mg) ir 248 (pradinė dozė – 500 mg) pacientai buvo dalyvavę dviejuose pirmiau negydytų LML pacientų III fazės tyrimuose, 60 (pradinė dozė – 400 mg) pacientų buvo dalyvavę pirmiau negydytų LML pacientų II fazės tyrime, 570 ir 63 (II fazė: pradinė dozė – 500 mg) dalyvavo dviejuose pirmiau gydytų *Ph+* leukemijomis sergančių pacientų I ar II fazės tyrimuose, o 163 (pradinė dozė – 500 mg) dalyvavo anksčiau gydytos LML IV fazės tyrime. Gydomo trukmės mediana buvo atitinkamai 55,1 mėnesio (diapazonas: nuo 0,2 iki 60,05 mėnesio), 61,6 mėnesio (nuo 0,03 iki 145,86 mėnesio), 15,3 mėnesio (nuo 0,3 iki 21,8 mėnesio), 11,1 mėnesio (diapazonas: nuo 0,03 iki 170,49 mėnesio), 30,2 mėnesio (diapazonas: nuo 0,2 iki 85,6 mėnesio) ir 37,80 mėnesių (diapazonas: nuo 0,16 iki 50,0 mėnesio). Į saugumo analizes įtraukti duomenys iš užbaigto tęstinio tyrimo.

Apie bent vieną bet kurio toksiškumo laipsnio nepageidaujamą reakciją pranešė 1 349 (98,3 %) pacientai. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥ 20 % pacientų, buvo viduriavimas (80,4 %), pykinimas (41,5 %), pilvo skausmas (35,6%), trombocitopenija (34,4 %), vėmimas (33,7 %), išbėrimas (32,8 %), ALT suaktyvėjimas (28,0 %), anemija (27,2 %), karščiavimas (23,4 %), AST suaktyvėjimas (22,5 %), nuovargis (32,0 %) ir galvos skausmas (20,3 %). Apie ne mažiau kaip vieną 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamą reakciją pranešė 943 (68,7 %) pacientai. Trečio (3) arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥ 5 % pacientų, buvo trombocitopenija (19,7 %), ALT suaktyvėjimas (14,6 %), neutropenija (10,6 %), viduriavimas (10,6 %), anemija (10,3 %), lipazės suaktyvėjimas (10,1 %) ir AST suaktyvėjimas (6,7 %) ir išbėrimas (5,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas pacientai pranešė bozutinibo klinikinių tyrimų metu (lentelė Nr. 2). Jos atspindi duomenų apie nepageidaujamas reakcijas įvertinimą 1 372 pacientams, kuriems buvo primą kartą diagnozuota LML LF arba lėtinė, akceleracijos ar blastų fazė pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas pirmiau skirtam gydymui arba jo netoleravimas sergant LML arba *Ph+*ŪLL sergantys pacientai, ir kurie suvartojo bent 1 vienos veikliosios medžiagos (bozutinibo) vaistinio preparato dozę. Šios nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Sutrikimų dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Lentelė Nr. 2. Nepageidaujamos reakcijos į bozutinibą

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcinė liga (įskaitant apatinių kvėpavimo takų infekcinę ligą, virusinę kvėpavimo takų infekcinę ligą, viršutinių kvėpavimo takų infekcinę ligą, virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekcinę ligą), nazofaringitas
Dažnas	Pneumonija (įskaitant atipinę pneumoniją, bakterinę pneumoniją, grybelinę pneumoniją, nekrozinę pneumoniją, streptokokinę pneumoniją), gripas (įskaitant H1N1 gripą), bronchitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Nedažnas	Navikų lizės sindromas**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Trombocitopenija (įskaitant trombocitų skaičiaus sumažėjimą), neutropenija (įskaitant neutrofilų skaičiaus sumažėjimą), anemija (įskaitant hemoglobino

	sumažėjimą, raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimą)
Dažnas	Leukopenija (įskaitant baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą)
Nedažnas	Febrilioji neutropenija, granulocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Padidėjęs jautrumas vaistui
Nedažnas	Anafilaksini šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	Apetito sumažėjimas
Dažnas	Dehidratacija, hiperkalemija (įskaitant padidėjusį kalio kiekį kraujyje), hipofosfatemija (įskaitant sumažėjusį fosforo kiekį kraujyje)
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos svaigimas, galvos skausmas
Dažnas	Skonio pojūčio sutrikimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas	Tinitas
Širdies sutrikimai	
Dažnas	Skysčio kaupimasis perikardo ertmėje
Nedažnas	Perikarditas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	Hipertenzija (įskaitant padidėjusį kraujospūdį, padidėjusį sistolinį kraujospūdį, pirminę (esencialinę) hipertenziją, hipertenzinę krizę)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Skysčio kaupimasis pleuros ertmėje, dusulys, kosulys
Dažnas	Plautinė hipertenzija (įskaitant plaučių arterinę hipertenziją, padidėjusį plaučių arterijos spaudimą), kvėpavimo nepakankamumas
Nedažnas	Ūminė plaučių edema (įskaitant plaučių edemą)
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas (įskaitant diskomfortą pilve, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą, virškinimo trakto skausmą)
Dažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš išangės, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš žarnyno, kraujavimą iš apatinės virškinimo trakto dalies, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies), pankreatitas (įskaitant ūminį pankreatitą), gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Dažnas	Hepatotoksinis poveikis (įskaitant hepatitą, toksinį hepatitą, kepenų sutrikimą), sutrikusi kepenų funkcija (įskaitant kepenų fermentų suaktyvėjimą, kepenų tyrimų nukrypimus, kepenų funkcijos tyrimų rodiklių suaktyvėjimą, transaminazių suaktyvėjimą)
Nedažnas	Kepenų pažeidimas (įskaitant vaistų sukeltą kepenų pažeidimą, hepatoceliulinį pažeidimą)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Išbėrimas (įskaitant makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtintįjį išbėrimą), niežulys
Dažnas	Fotosensibilizacijos reakcija (įskaitant polimorfinį šviesos sukeltą išbėrimą), dilgėlinė, spuogai
Nedažnas	Daugiaformė eritema, eksfoliacinis išbėrimas, medikamentinis išbėrimas
Dažnis nežinomas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas**, toksinė epidermio nekrolizė**
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija, nugaros skausmas
Dažnas	Mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Edema (įskaitant akių vokų edemą, veido edemą, generalizuotą edemą, lokalizuotą edemą, periferinę edemą, periorbitinę edemą, periorbitinį tinimą, periferinį tinimą, tinimą, akių vokų tinimą), karščiavimas, nuovargis (įskaitant asteniją, bendrąjį negalavimą)
Dažnas	Krūtinės skausmas (įskaitant diskomfortą krūtinėje), skausmas
Tyrimai	
Labai dažnas	Lipazės suaktyvėjimas (įskaitant hiperlipazemiją), alaninaminotransferazės suaktyvėjimas (įskaitant normą viršijantį alaninaminotransferazės aktyvumą), aspartataminotransferazės suaktyvėjimas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
Dažnas	Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (įskaitant ilgo QT intervalo sindromą), amilazės suaktyvėjimas kraujyje (įskaitant hiperamilazemiją), kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje, gama glutamiltransferazės suaktyvėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (įskaitant hiperbilirubinemiją, konjuguoto bilirubino koncentracijos padidėjimą, nekonjuguoto bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimą)

** Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos poregistraciniu laikotarpiu.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Toliau esantis aprašymas pagrįstas 1 372 pacientų, kurie suvartojo bent 1 božutinibo dozę ir kuriems arba gydant pirmą kartą buvo diagnozuota LML LF, arba kuriems pasireiškė atsparumas anksčiau skirtam LF, AF arba BF LML arba $Ph+ÜLL$ gydymui arba ankstesnio gydymo netoleravimas.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

6 pacientai iš 372 (27,1 %), kuriems pasireiškė anemijos nepageidaujamos reakcijos, nutraukė gydymą božutinibu dėl anemijos. Ne didesnio kaip 1 laipsnio toksiškumas pasireiškė 95 (25,5 %), 2 laipsnio toksiškumas – 135 (36,3 %), 3 laipsnio toksiškumas – 113 (30,4 %) ir 4 laipsnio toksiškumas – 29 (7,8 %) pacientams. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana šiems pacientams buvo 29 paros (diapazonas nuo 1 iki 3 999 parų), o trukmės reiškiniui mediana – 22 paros (diapazonas nuo 1 iki 3 682 parų).

19 pacientų iš 209 (15,2 %), kurie pranešė apie neutropenijos nepageidaujamas reakcijas, nutraukė gydymą božutinibu dėl neutropenijos. Ne didesnio kaip 1 toksiškumo laipsnio reiškiniai patyrė 19 (9,1 %), 2 laipsnio – 45 (21,5 %), 3 laipsnio – 95 (45,5 %) ir 4 laipsnio – 50 (23,9 %) pacientų. Šiems pacientams laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana buvo 56 paros (diapazonas nuo 1 iki 1 769 parų), o trukmės reiškiniui mediana – 15 parų (diapazonas sritis nuo 1 iki 913 parų).

42 iš 472 (34,4 %) pacientų, kuriems pasireiškė trombocitopenijos nepageidaujamos reakcijos, nutraukė božutinibo vartojimą dėl trombocitopenijos. Ne didesnio kaip 1 toksiškumo laipsnio reiškiniai pasireiškė 114 (24,2 %) pacientų, 2 laipsnio – 88 (18,6 %) pacientams, 3 laipsnio – 172 (36,4 %) pacientams ir 4 laipsnio – 98 (20,8 %) pacientams. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo šiems pacientams trukmės mediana buvo 28 paros (diapazonas nuo 1 iki 1 688 parų), o trukmės reiškiniui mediana 15 parų (diapazonas nuo 1 iki 3 921 paros).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Pacientams, kuriems pasireiškė arba ALT, arba AST suaktyvėjimo nepageidaujamos reakcijos (visų sunkumo laipsnių), laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana buvo 29 paros (pasireiškimo pradžios diapazonas nuo 1 iki 3 995 parų ALT ir AST suaktyvėjimo atveju). Trukmės reiškiniui mediana buvo 17 parų (diapazonas nuo 1 iki 1 148 parų) ir 15 parų (diapazonas nuo 1 iki 803 parų) atitinkamai ALT ir AST suaktyvėjimo atveju.

Du vaistinių preparatų sukkelto kepenų pažeidimo (apibrėžiamas kaip ALT arba AST suaktyvėjimas $\geq 3 \times VNR$ kartu su bendro bilirubino kiekio padidėjimu $> 2 \times VNR$ ir šarminės fosfatazės

suaktyvėjimu $< 2 \times \text{VNR}$) atvejai pasireiškė be kitų priežasčių 2 iš 1 711 (0,1 %) bozutinibu gydytų tiriamųjų.

Hepatito B reaktyvacija

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

Virškinimo trakto sutrikimai

Iš 1 103 (80,4 %) pacientų, kurie patyrė viduriavimą, 14 pacientų nutraukė bozutinibo vartojimą dėl šio reiškinio. Viduriavimui gydyti kartu buvo skirti vaistiniai preparatai 756 (68,5 %) pacientams. Ne didesnio kaip 1 toksiskumo laipsnio reiškinį pasireiškė 575 (52,1 %) pacientams, 2 laipsnio – 383 (34,7 %) pacientams, 3 laipsnio – 144 (13,1 %) pacientams, 1 pacientas (0,1 %) patyrė 4 laipsnio reiškinį. Pacientams, kuriems pasireiškė viduriavimas, laikotarpio iki pirmojo reiškinio atsiradimo trukmės mediana buvo atitinkamai 2 paros (diapazonas nuo 1 iki 2 702 parų), o visų laipsnių viduriavimo trukmės mediana buvo 2 paros (diapazonas nuo 1 iki 4 247 parų).

218 pacientų (19,8 %) iš 1 103, kuriems pasireiškė viduriavimas, buvo gydyti pertraukiant gydymą ir 208 (95,4 %) iš jų gydymas bozutinibu buvo atnaujintas. 201 (96,6 %) iš pacientų, kuriems gydymas buvo atnaujintas, vėliau reiškinį nebuvo arba nebuvo nutrauktas gydymas bozutinibu dėl viduriavimo reiškinio.

Širdies sutrikimai

Septyniems pacientams (0,5 %) pailgėjo QTcF intervalas (daugiau kaip 500 ms). Vienuolikos (0,8 %) pacientų QTcF intervalas pailgėjo, palyginti su pradiniu, > 60 ms. Pacientai, kurie prieš tyrimą sirgo nekontroliuojama arba reikšminga kardiovaskuline liga, įskaitant QTc pailgėjimą, į šiuos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Bozutinibo perdozavimo patirtis klinikinių tyrimų metu apsiriboja pavieniais atvejais. Bozutinibo perdozavusius pacientus reikia stebėti ir skirti jiems tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EA04.

Veikimo mechanizmas

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

Tyrimų *in vitro* duomenimis, bozutinibas slopina LML ląstelių, *Ph+ULL* ląstelių ir iš pacientų organizmo išskirtų pirminių primityviųjų LML ląstelių linijų proliferaciją ir išgyvenimą. Bozutinibas

slopino 16 iš 18 imatinibui atsparių formų *BCR-ABL*, išreikštų pelių mieloidinių ląstelių linijose. Gydytas bozutinibu sumažino augančių LML navikų dydį plikų pelių organizme ir slopino mieloidinių navikų su išreikštomis imatinibui atspariomis *BCR-ABL* formomis augimą pelių organizme. Be to, bozutinibas slopino receptorių tirozinkinazės *c-Fms*, *EphA* ir *B* receptoriuose, *Trk* šeimos kinazės, *Axl* šeimos kinazės, *Tec* šeimos kinazės, kai kuriuos *ErbB* šeimos atstovus, nereceptorinę tirozinkinazę *Csk*, *Ste20* šeimos serin-/treoninkinazės ir 2 nuo kalmodulino priklausomas kinazės.

Farmakodinaminis poveikis

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

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

Tyrimo, kuriame dalyvavo kepenų funkcijos sutrikimą turintys tiriamieji, duomenimis, buvo stebėtas dažnesnis QTc pailgėjimas > 450 ms kartu su kepenų funkcijos blogėjimu. I ar II fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pirmiau gydyti *Ph+* leukemija sergantys pacientai, gydyti 500 mg bozutinibo doze, duomenimis, QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms, palyginti su pradiniu, buvo stebėtas 9 (1,6 %) iš 570 pacientų. III fazės klinikiniame tyrime su pacientais, kuriems LML LF diagnozuota pirmą kartą ir kurie vartojo 400 mg bozutinibo, bozutinibo gydymo grupėje (N = 268) nebuvo pacientų, kurių QTcF intervalas padidėjo > 60 ms, palyginti su pradiniu. III fazės klinikinio tyrimo su pacientais, kuriems buvo pirmą kartą diagnozuota *Ph+* LML LF ir kurie gydyti 500 mg bozutinibo doze, QTcF intervalo, palyginti su pradiniu, pailgėjimas > 60 ms buvo pastebėtas 2 (0,8 %) iš 248 bozutinibą vartojusių pacientų. Atliekant IV fazės tyrimą su pacientais, sergančiais *Ph+* LML ir anksčiau gydytais 1 ar daugiau TKI, kuriems buvo skirta 500 mg bozutinibo (N = 163), nebuvo pacientų, kuriems QTcF nuo pradinio lygio būtų padidėjęs > 60 ms. Negalima paneigti, kad bozutinibas neturi proaritminio potencialo.

Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis tyrimas su anksčiau negydyta LML LF sergančiais pacientais

400 mg bozutinibo tyrimas

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

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo *mITT* populiacijos pacientų, kuriems nustatytas stiprus molekulinis atsakas (SMA), proporcinė dalis 12-ąjį mėnesį (po 48 savaičių) bozutinibo gydymo grupėje, palyginti su tuo pačiu rodikliu imatinibo gydymo grupėje. SMA apibrėžtas kaip ≤0,1 % *BCR-ABL* santykis su ABL pagal tarptautinę skalę (atitinkantis ≥3 logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip 3 000 ABL transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu).

Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pilnas citogenetinis atsakas (PCiA) 12-ąjį mėnesį, PCiA trukmėSMA išsilaikymo trukmė, išgyvenimas be reiškinų (IbR) ir bendrasis išgyvenimas (BI). PCiA 12-ąjį mėnesį apibrėžtas kaip *Ph*+ metafazių nebuvimas chromosomos kariotipo analizėje, atliktoje su ≥ 20 metafazių, paimtų iš kaulų čiulpų aspirato; arba SMA, jeigu nėra tinkamo citogenetinio vertinimo. Kitų vertinamųjų baigčių, išskyrus SMA 12-ąjį mėnesį ir PCiA 12-ąjį mėnesį, p vertės atliekant dauginius palyginimus nenustatytos.

2 gydymo grupių pradiniai *mITT* populiacijos duomenys buvo gerai subalansuoti pagal amžių (amžiaus mediana bozutinibo grupėje buvo 52 metai, o imatinibo grupėje – 53 metai, atitinkamai 19,5 % ir 17,4 % pacientų buvo 65 metai ir daugiau), lytį (atitinkamai 42,3 % ir 44,0 % moterų), rasę (atitinkamai 78,0 % ir 77,6 % baltaodžių; 12,2 % ir 12,4 % azijiečių; 4,1 % ir 4,1 % juodaodžių arba afroamerikiečių; 5,7 % ir 5,4 % kitų bei 1 nežinomos rasės asmuo imatinibo grupėje) ir Sokal rizikos balą (atitinkamai 35,0 % ir 39,4 % kilo maža rizika, 43,5 % ir 38,2 % – vidutinė, o 21,5 % ir 22,4 % – didelė rizika).

Po 60 mėnesių *mITT* populiacijos stebėjimo, 60,2 % bozutinibu gydytų pacientų (N = 246) ir 59,8 % imatinibu gydytų pacientų (N = 239) tebevartojo iš pradžių skirtą vaistą.

Po 60 mėnesių *mITT* populiacijos stebėjimo gydymą dėl ligos progresavimo į LML AF arba BF buvo nutraukę 0,8 % bozutinibu gydytų pacientų, palyginti su 1,7 % imatinibu gydytų pacientų. Šešiams (2,4 %) bozutinibą vartojusiems pacientams ir 7 (2,9 %) imatinibą vartojusiems pacientams liga transformavosi į LML AF arba LML BF. Gydymą dėl suboptimalaus atsako arba gydymo neveiksmingumo (tyrėjo vertinimu) nutraukė 5,3 % bozutinibo gydymo grupės pacientų, palyginti su 15,5 % imatinibo gydytų pacientų. Dvylika (4,9 %) pacientų, vartojusių bozutinibą, ir 14 (5,8 %) pacientų, vartojusių imatinibą, mirė tyrimo metu. Papildomų transformacijų *ITT* populiacijoje nenustatyta, 2 papildomos mirtys nustatytos *ITT* populiacijos bozutinibo grupėje.

SMA ir PCiA veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta lentelėje Nr. 3.

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

Atsakas	Bozutinibas (N = 246)	Imatinibas (N = 241)	Galimybių santykis (95 % PI) ^a
Stiprus molekulinis atsakas SMA 12-tąjį mėnesį, n (%) (95 % PI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Vienpusio kriterijaus p vertė	0,0100 ^b		
SMA 18-tąjį mėnesį, n (%) (95 % PI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Vienpusio kriterijaus p vertė	0,0208 ^c		
Pilnas citogenetinis atsakas PCiA 12-ąjį mėnesį, n (%) (95 % PI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Vienpusio kriterijaus p vertė	0,0037 ^b		

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

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

teigiamas.

^a Pritaikyta pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

^b Statistiškai reikšmingas palyginimas iš anksto nustatytame reikšmingumo lygyje; pagrįsta CMH tyrimu, kurio rezultatai susluoksniuoti pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

^c Pagrįsta CMH tyrimu, kurio rezultatai susluoksniuoti pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

12-ąjį mėnesį *mITT* populiacijos MA⁴ rodiklis (apibrėžtas kaip $\leq 0,01$ % *BCR-ABL* [atitinkantis ≥ 4 logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės] esant ne mažiau kaip 9 800 ABL transkriptų) buvo aukštesnis bozutinibo gydymo grupėje, palyginti su imatinibo gydymo grupe (atitinkamai 20,7 % [95 % PI: 15,7%; 25,8 %], palyginti su 12,0 % [95 % PI: 7,9 %; 16,1 %]; galimybių santykis (GS) 1,88 [95 % PI: 1,15; 3,08], vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0052).

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

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

Laikas	Tiriamųjų, kuriems nustatytas SMA, skaičius (%)		Galimybių santykis (95 % PI) ^a
	Bozutinibas (N = 246)	Imatinibas (N = 241)	
3 mėnuo (95 % PI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Vienpusio kriterijaus p vertė ^b	0,0578		
6 mėnuo (95 % PI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Vienpusio kriterijaus p vertė ^b	<0,0001		
9 mėnuo (95 % PI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Vienpusio kriterijaus p vertė ^b	0,0015		

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

Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; PI = pasikliautinis intervalas; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel tyrimas; *mITT* = modifikuota ketinama gydyti populiacija; SMA = stiprus molekulinis atsakas; N = pacientų skaičius.

^a Pritaikyta pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

^b Pagrįsta CMH tyrimu, kurio rezultatai susluoksniuoti pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirstymo metu.

Iki 60-ojo mėnesio *mITT* populiacijoje pacientų, patyrusių SMA, MA⁴ ir MA^{4,5}, proporcinė dalis bozutinibo grupėje buvo didesnė, palyginti su imatinibo grupe (lentelė Nr. 5). SMA dažnio iki 60-ojo mėnesio rizikos pagal Sokal pograpiuose santrauka pateikta lentelėje Nr. 6.

Lentelė Nr. 5. Molekulinio atsako iki 60-ojo mėnesio *mITT* populiacijoje santrauka

Atsakas	Bozutinibas (N = 246)	Imatinibas (N = 241)	Galimybių santykis (95 % PI) ^a
Molekulinis atsakas iki 60-ojo mėnesio, n (%) (95 % PI)			
SMA	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MA ⁴	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MA ^{4,5}	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Pastaba. SMA / MA⁴ / MR^{4,5} apibrėžti kaip $\leq 0,1/0,01/0,0032$ % *BCR-ABL* santykis su ABL pagal tarptautinę skalę (atitinkantis $\geq 3/4/4,5$ logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip 3 000/9 800/30 990 ABL transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu).

Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; PI = pasikliautinis intervalas; *mITT* = modifikuota ketinama gydyti populiacija; SMA = stiprus molekulinis atsakas; MA = molekulinis atsakas; N = pacientų skaičius.

^a Pritaikyta pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsitiktinio suskirtymo metu.

Lentelė Nr. 6. SMA pagal Sokal rizikos skalę iki 60-ojo mėnesio *mITT* populiacijoje santrauka

Atsakas	Bozutinibas	Imatinibas	Galimybių santykis (95 % PI)
Maža rizika pagal Sokal SMA, n (%) (95 % PI)	N = 86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N = 95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Vidutinė rizika pagal Sokal SMA, n (%) (95 % PI)	N = 107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N = 92 62 (67,4) (57,8 ; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Didelė rizika pagal Sokal SMA, n (%) (95 % PI)	N = 53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N = 54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

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

Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; PI = pasikliautinis intervalas; *mITT* = modifikuota ketinama gydyti populiacija; SMA = stiprus molekulinis atsakas; N / n = pacientų skaičius.

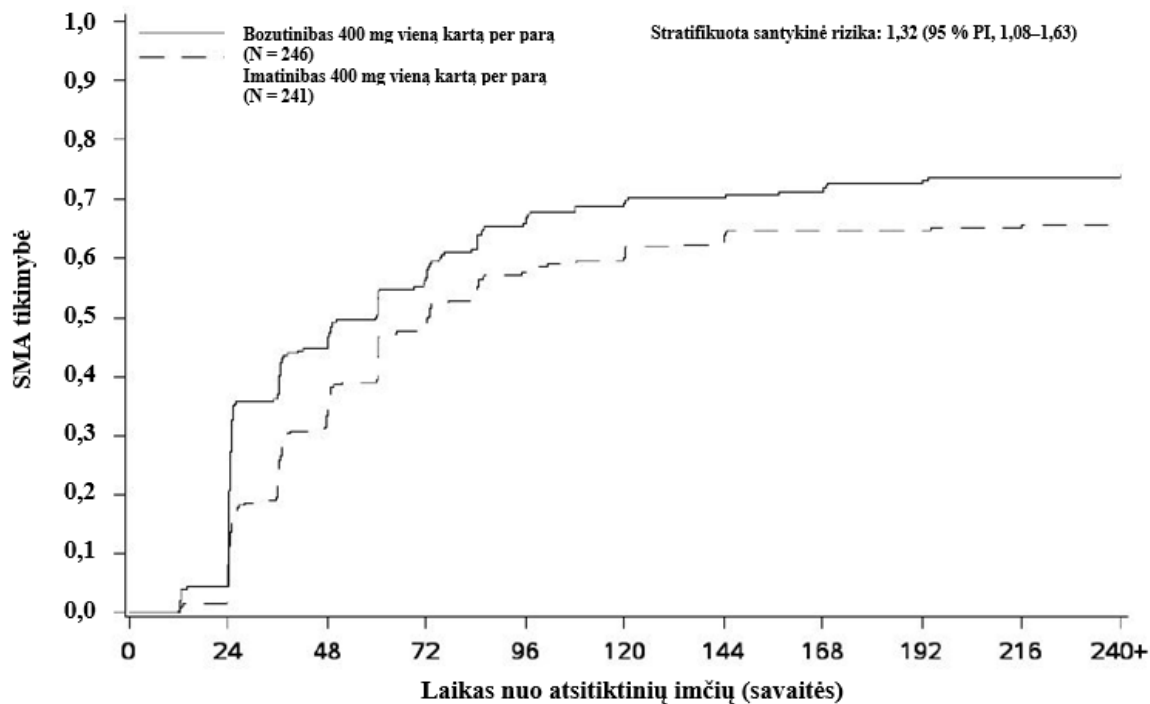
60-ąjį mėnesį *mITT* populiacijos kaupiamasis PCiA dažnis, pritaikytas pagal konkuruojančios rizikos nutraukti gydymą dėl PCiA nebuvimo modelį bozutinibo gydymo grupėje buvo didesnis, palyginti su imatinibo gydymo grupe (83,3 % [95 % PI: 78,1 %; 87,4 %], palyginti su 76,8 % [95 % PI: 70,9 %; 81,6 %]; santykinė rizika [SR] pagal sluoksniuotą proporcinį pavojų subdistribucijos modelį: 1,35 [95 % PI: 1,11; 1,64]). Laiko iki PCiA mediana (tik reagavusiems į gydymą) buvo 24,0 savaičių (intervalas: nuo 11,4 iki 120,7) bozutinibo grupėje, palyginti su 24,3 savaičių (intervalas: nuo 11,4 iki 96,6) imatinibo grupėje.

Laiko iki SMA, MA⁴ ir MA^{4,5} mediana (tik reagavusiems į gydymą) buvo atitinkamai 36,1 savaitės (intervalas: nuo 11,9 iki 241,9), 83,7 savaitės (intervalas: nuo 12,4 iki 244,3) ir 108,0 savaitės (intervalas: nuo 24,1 iki 242,1) bozutinibo grupėje, palyginti su atitinkamai 47,7 savaitės (intervalas:

nuo 12,1 iki 216,1), 84,4 savaitės (intervalas: nuo 23,6 iki 241,9) ir 120,4 savaitės (intervalas: nuo 24,6 iki 240,7) imatinibo grupėje mITT populiacijoje.

Kaip parodyta 1–3 pav, kaupiamasis SMA, MA⁴ ir MA^{4,5} dažnis, pritaikytas pagal konkuruojančią riziką nutraukti gydymą be įvykio nebuvo, bozutinibo grupėje buvo didesnis, palyginti su imatinibu.

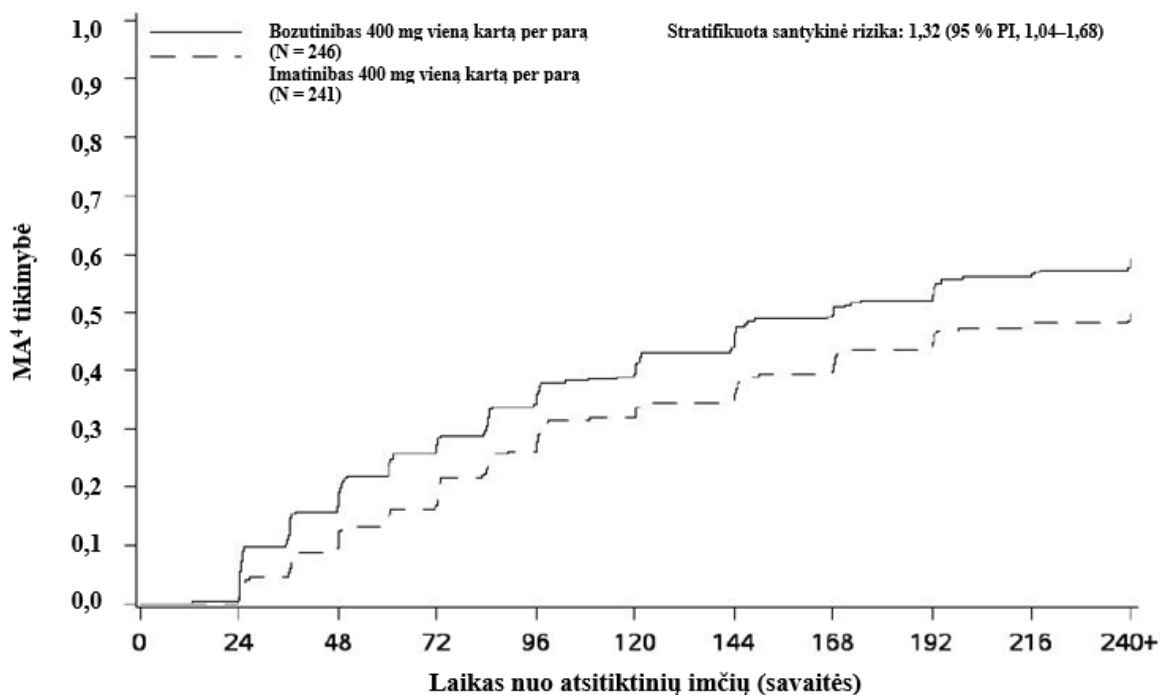
1 pav. Kaupiamasis SMA dažnis (mITT populiacija)



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius
(kaupiamieji atvejai):

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

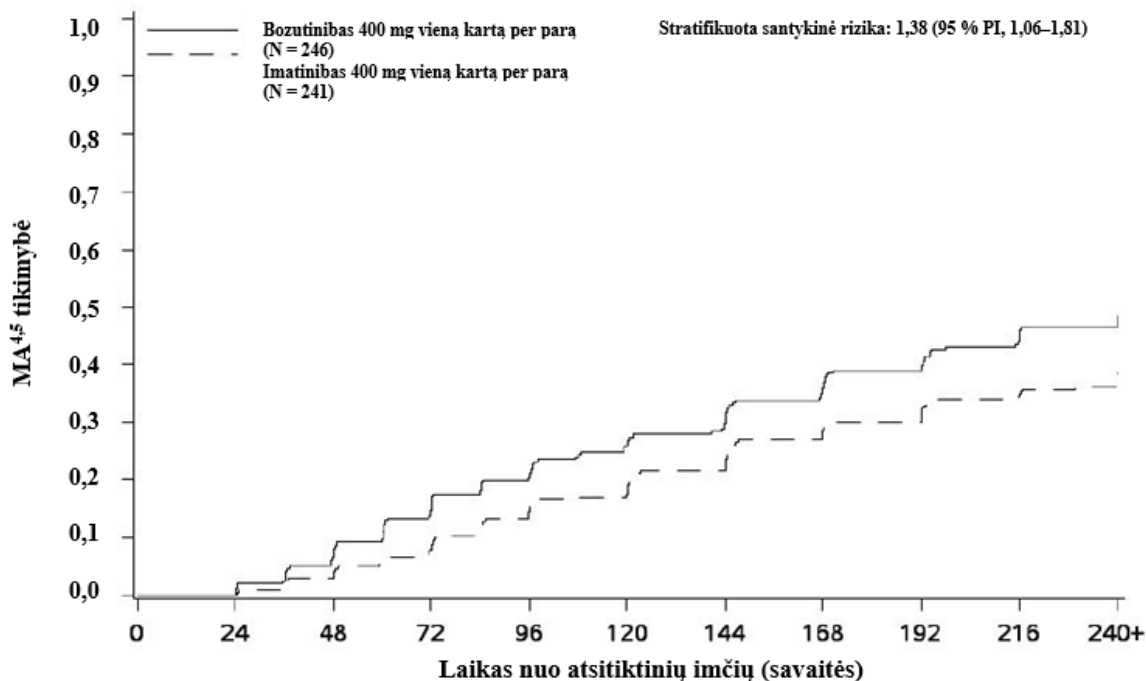
2 pav. Kaupiamasis MA⁴ dažnis (*mITT* populiacija)



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius
(kaupiamieji atvejai):

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

3 pav. Kaupiamasis MA^{4,5} dažnis (*mITT* populiacija)



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius
(kaupiamieji atvejai):

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

mITT populiacijoje atsako išlikimo 4-aisiais metais pagal Kaplan-Meier įvertis pacientams, pasiekusiems PCiA, bozutinibo ir imatinibo grupėse atitinkamai buvo 97,4 % (95 % PI: 93,9 %,

98,9 %) ir 93,7 % (95 % PI: 88,9 %, 96,5 %) (SR 0,39 [95 % PI: 0,14; 1,13]). Atsako išlikimo 4-aisiais metais pagal Kaplan-Meier įvertis pacientams, pasiekusiems SMA, bozutinibo ir imatinibo grupėse atitinkamai buvo 92,2 % (95 % PI: 86,8 %, 95,4 %) ir 92,0 % (95 % PI: 85,9 %, 95,5 %) (SR 1,09 [95 % PI: 0,49; 2,44]).

mITT populiacijoje atitinkamai 43,9 % (95 % PI: 37,7 %, 50,1 %) ir 38,6 % (95 % PI: 32,4 %, 44,7 %) bozutinibu ir imatinibu gydytų pacientų (GS 1,24 [95 % PI: 0,87; 1,78]) 60-ąjį mėnesį buvo išlikęs MA⁴, apibrėžtas pagal šiuos kriterijus: ne trumpesnis kaip 3 metų gydymas ir bent MA⁴ rezultatas visų vertinimų metu per 1 metų laikotarpį.

Kaupiamasis gydymo metu pasireiškusių IbR atvejų 60-ąjį mėnesį dažnis mITT populiacijoje buvo 6,9 % (95 % PI: 4,2 %, 10,5 %) bozutinibo grupėje ir 10,4 % (95 % PI: 6,9 %, 14,6 %) imatinibo grupėje (SR 0,64; 95 % PI: 0,35; 1,17).

BI įverčiai pagal Kaplan-Meier 60 mėnesį mITT populiacijos bozutinibą ir imatinibą vartojusiems pacientams atitinkamai buvo 94,9 % (95 % PI: 91,1 %, 97,0 %) ir 94,0 % (95 % PI: 90,1 %, 96,4 %) (SR 0,80; 95 % PI: 0,37; 1,73).

Atlikus retrospektyvią analizę nustatyta, kad tarp ITT populiacijos pacientų, kurių duomenis galima buvo vertinti, bozutinibo grupėje daugiau pacientų (200/248 (80,6 %)) pasiekė ankstyvąjį molekulinį atsaką (3-įjį mėnesį BCR-ABL transkriptų ≤ 10 %), palyginti su imatinibo grupės pacientais (153/253 (60,5 %)); GS 2,72 (95 % PI: 1,82; 4,08). SMA ir IbR, nustatytų 60-ąjį mėnesį bozutinibo grupėje pacientams, pasiekusiems ankstyvąjį molekulinį atsaką ir jo nepasiekusiems, santrauka pateikta lentelėje Nr. 7.

Lentelė Nr. 7. 60-ojo mėnesio rezultatai bozutinibą vartojusiems pacientams, kurių BCR-ABL ≤ 10 %, plg. su > 10 %, nustatytais 3-įjį mėnesį ITT populiacijoje

Bozutinibas (N = 248)	Pacientai, kuriems 3-iajį mėnesį nustatyta BCR-ABL ≤ 10 % (N = 200)	Pacientai, kuriems 3-iajį mėnesį nustatyta BCR-ABL > 10 % (N = 48)	Santykinė rizika (95 % PI) ^a
Kaupiamasis SMA dažnis, % (95 % PI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kaupiamasis IbR atvejų dažnis, % (95 % PI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Santrumpos: BCR-ABL = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; PI = pasikliautinis intervalas; ITT = ketinama gydyti populiacija; SMA = stiprus molekulinis atsakas; IbR = išgyvenamumas be reiškinų; N = pacientų skaičius, kuriems 3-įjį mėnesį nustatyta ≥3000 ABL kopijų.

^a Pritaikyta pagal geografinį regioną ir Sokal skalę atsiktinio susiskirstymo metu.

60-ąjį mėnesį mITT populiacijoje mažiau naujų mutacijų aptikta bozutinibo grupėje [6 (2,4 %) vartojant bozutinibą ir 12 (5,0 %) – imatinibą].

1/2 fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys LF, AP ir BF LML, kuriems pasireiškė atsparumas imatinibui arba netoleravimas

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

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

Svarbiausioji vertinamoji veiksmingumo baigtis šiame tyrime buvo stipraus citogeninio atsako (SCiA) dažnis 24-tą savaitę pacientams, kuriems buvo imatinibui atsparios LML LF, pirmiau gydytiems tik 1 TKI (imatinibu). Kitos vertinamosios baigtys buvo kaupiamasis citogenetinio ir molekulinio atsako dažnis, laikas iki citogenetinio ir molekulinio atsako ir jo trukmė, atsakas į pradines mutacijas, AF perėjimas į BF, išgyvenimas ligai neprogresuojant ir BI visose grupėse.

Į tęstinių tyrimą galėjo būti įtraukti pacientai, kurie I/II fazės tyrimo pabaigoje vis dar vartojo bozutinibą ir, tyrėjo vertinimu, gydymas bozutinibu jiems buvo naudingas, taip pat pacientai, kurie jau buvo nutraukę bozutinibo vartojimą I/II fazės tyrimo metu ir kuriems buvo atliekamas ilgalaikis išgyvenamumo stebėjimas arba kurie baigė I/II fazės tyrimą. Kiekvienas pacientas toliau dalyvavo tęstiniame tyrime, kuriame vartojo bozutinibą arba buvo ilgą laiką stebimas dėl išgyvenamumo, kol paskutiniam pacientui suėjo 10 stebėjimo metų, skaičiuojant nuo pirmosios bozutinibo dozės, jam paskirtos I/II fazės tyrime.

Tęstinio tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo citogenetinio ir molekulinio atsako trukmė, AF perėjimas į BF, išgyvenimas ligai neprogresuojant ir BI.

Į veiksmingumo analizę buvo įtraukti šio užbaigto tęstinio tyrimo duomenys.

LML LF pacientai

Veiksmingumo pacientams, kuriems yra *Ph+* LML LF, pirmiau gydytiems imatinibu ir bent 1 papildomu TKI (stebėti ne trumpiau kaip 120 mėnesių, gydymo trukmės mediana – 9 mėnesiai (diapazonas: nuo 0,23 iki 164,28 mėnesio), o 20,2 % ir 7,6 % atitinkamai 60-ąjį ir 120-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą), ir pacientams, kuriems yra *Ph+* LML LF, pirmiau gydytiems vien tik imatinibu (stebėti ne trumpiau kaip 120 mėnesių, gydymo trukmės mediana – 26 mėnesiai (diapazonas: nuo 0,16 iki 170,49 mėnesio), o 40,5 % ir 19,4 % atitinkamai 60-ąjį ir 120-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą) duomenys pateikti lentelėje Nr. 8.

AF ir BF LML sergantiems pacientams

Gydymo veiksmingumo duomenys gydant *Ph+* LML sergančius pacientus, kuriems yra AF (stebėti ne trumpiau kaip 120 mėnesių ir gydymo trukmės mediana – 10 mėnesių (diapazonas: nuo 0,10 iki 156,15 mėnesio), o 12,7 % ir 7,6 % atitinkamai 60-ąjį ir 120-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą) ir BF (stebėti ne trumpiau kaip 120 mėnesių ir gydymo trukmės mediana – 2,8 mėnesio (diapazonas: nuo 0,03 iki 71,38 mėnesio), o 3,1 % ir 0 % atitinkamai 60-ąjį ir 120-ąjį mėnesį tebetęsė gydymą), pateikti lentelėje Nr. 8.

Lentelė Nr. 8. Pirmiau gydytų pacientų, sergančių lėtinės arba pažengusios fazės LML, veiksmingumo duomenys *

	<i>Ph+</i> LML LF, Pirmesnis gydymas vienu imatinibu	<i>Ph+</i> LML LF Pirmesnis gydymas imatinibu ir dazatinibu ar nilotinibu	Akceleracijos fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu	Blastų fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu
Kaupiamasis citogenetinis atsakas ^a	N=262	N=112	N=72	N=54
SCiA, % (95 % PI)	59,9 (53,7, 65,9)	42,0 (32,7, 51,7)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
PCiA, % (95 % PI)	49,6 (43,4, 55,8)	32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
Kaupiamasis molekulinis atsakas ^a	N=197	N=107	N=54	N=48
SMA, % (95 % PI)	42,1 (35,1, 49,4)	17,8 (11,0, 26,3)	16,7 (7,9, 29,3)	10,4 (3,5, 22,7)
MA ⁴ , % (95 % PI)	37,1 (30,3, 44,2)	15,0 (8,8, 23,1)	13,0 (5,4, 24,9)	10,4 (3,5, 22,7)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė SCiA tik reagavusiems pacientams^b, mediana (diapazonas), savaitėmis	12,3 (4,0, 346,0)	12,3 (3,9, 550,6)	12,0 (3,9, 144,7)	8,2 (3,9, 25,1)
SCiA trukmė ^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M 5 metais % (95 % PI)	70,7 (63,1, 78,3)	66,6 (51,5, 81,7)	40,8 (20,9, 60,7)	21,2 (0,1, 42,3)
K-M 10 metais % (95 % PI)	65,3 (56,6, 74,0)	55,3 (36,3, 74,4)	40,8 (20,9, 60,7)	N/N
Mediana (savaitėmis) (95 % PI)	N/P	N/P	84,0 (24,0, N/N)	29,1 (11,9, 38,3)
Laikotarpis, po kurio pasireiškė PCiA tik reagavusiems pacientams^b, mediana (diapazonas), savaitėmis	24,0 (7,7, 240,6)	24,0 (11,6, 216,0)	23,8 (4,1, 120,0)	8,4 (3,9, 25,1)
PCiA trukmė ^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M 5 metais, % (95 % PI)	69,7 (61,3, 78,2)	54,4 (36,7, 72,1)	40,0 (18,5, 61,5)	24,9 (0,9, 48,9)
K-M 10 metais, % (95 % PI)	63,4 (54,0, 72,8)	40,8 (22,0, 59,6)	40,0 (18,5, 61,5)	N/N
Mediana (savaitėmis) (95 % PI)	N/P	252,0 (24,0, N/N)	72,0 (36,1, N/N)	20,0 (9,1, 29,6)
Laikotarpis, po kurio pasireiškė SMA tik reagavusiems pacientams^b, mediana (diapazonas), savaitėmis	35,6 (3,1, 367,1)	12,4 (4,0, 171,7)	36,1 (12,1, 144,1)	4,7 (3,9, 168,9)
SMA trukmė ^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M 5 metais, % (95 % PI)	74,1 (64,2, 83,9)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	60,0 (17,1, 100,0)
K-M 10 metais, % (95 % PI)	63,4 (50,2, 76,6)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	N/N
Mediana (savaitėmis) (95 % PI)	N/P	N/P	N/P	N/P
Laikotarpis, po kurio pasireiškė MA⁴ tik reagavusiems pacientams^b, mediana (diapazonas), savaitėmis	28,0 (3,1, 583,1)	23,8 (4,0, 240,1)	24,1 (22,9, 96,0)	4,7 (3,9, 284,9)
MA^{4b,e} trukmė	N=73	D/N	D/N	D/N
K-M 5 metais, % (95 % PI)	74,7 (64,2, 85,2)			
K-M 10 metais, % (95 % PI)	60,8 (46,1, 75,4)			

	<i>Ph+</i> LML LF, Pirmesnis gydymas vienu imatinibu	<i>Ph+</i> LML LF Pirmesnis gydymas imatinibu ir dazatinibu ar nilotinibu	Akceleracijos fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu	Blastų fazė Pirmesnis gydymas bent imatinibu
Mediana (savaitėmis) (95 % PI)	N/P			
AF perėjimas į BF ^c Perėjimas gydymo metu, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	D/N
Išgyvenimas ligai neprogresuojant ^c Kaup. dažn. 5 metais, %(95% PI)^d Kaup. dažn. 10 metais, %(95 %PI)^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/N
Bendrasis išgyvenimas ^c K-M 5 metais, % (95%PI) K-M 10 metais, % (95 %PI) Mediana (mėn.) (95% PI)	N=284 83,5 (78,7, 88,3) 71,5 (64,4, 78,7) N/P	N=119 74,1 (64,8, 83,4) 60,4 (47,2, 73,7) N/P	N=79 58,5 (46,9, 70,2) 50,7 (36,5, 65,0) N/P	N=64 22,5 (7,1, 37,9) 22,5 (7,1, 37,9) 10,9 (8,7, 19,7)

Duomenų įvertinimo data: I/II fazės tyrimo – 2015 m. spalio 2 d., tęstinio tyrimo – 2020 m. rugsėjo 2 d. Citogenetinio atsako kriterijai: SCiA apima pilną (0% *Ph+* metafazių kaulų čiulpuose arba < 1 % teigiamų ląstelių fluorescencinės *in situ* hibridizacijos [FISH]) būdu ar dalinį (1%-35%) citogenetinį atsakus. Citogenetinis atsakas pagrįstas procentine *Ph+* metafazių dalimi iš ≥ 20 metafazinių ląstelių kiekviename kaulų čiulpų mėginyje. FISH analizę (≥ 200 ląstelių) galima naudoti citogenetiniam įvertinimui po pradinio, jeigu nėra ≥ 20 metafazių. Atliekant tęstinį tyrimą, PCiA buvo įskaičiuojamas pagal SMA, jei tam tikrą dieną nebuvo gautas galiojantis citogenetinis įvertinimas.

Molekulinio atsako kriterijai: I/II fazės tyrime SMA/MA⁴ buvo apibrėžtas kaip ≤0,1/0,01 % *BCR-ABL* transkriptų, įvertintų centrinėje laboratorijoje (ne pagal tarptautinę skalę). Atliekant tęstinį tyrimą, atsaką patyrusiųjų SMA/MA⁴ buvo pažymimas duomenų ataskaitos formoje, įvertinus vietos laboratorijai.

Santrumpos: AF = akceleracijos fazė; BF = blastų fazė; *Ph+* = *Philadelphia* chromosomai teigiama; LF = lėtinė fazė; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; K-M = Kaplan-Meier; N/n = pacientų skaičius; N/A = neaktualu; N/P = nepasiekta per minimalų stebėjimą; N/N = nenustatoma; PI = pasikliautinis intervalas; SCiA = stiprus citogenetinis atsakas; PCiA = pilnas citogenetinis atsakas; Kaup. dažn. = kaupiamasis dažnis; SMA = stiprus molekulinis atsakas; *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas.

a. Apima pacientus (N) su galiojančiu pradiniu citogenetiniu įvertinimu ir pacientus ne iš Kinijos, Pietų Afrikos, Indijos ar Rusijos su molekuliniu įvertinimu, nes mėginių iš tų šalių nebuvo galima eksportuoti molekuliniam įvertinimui. Analizė leidžia pacientus, kuriems pasireiškė atsakas prieš tyrimą ir atsakas išsilaiko po pradinio įvertinimo laikyti pacientais, kurie reagavo į gydymą. Trumpiausias stebėjimo laikotarpis (nuo paskutiniojo paciento pirmosios dozės pavartojimo laiko iki duomenų įvertinimo datos) buvo 120 mėnesių.

b. Apima pacientus (N), kuriems buvo pasiektas arba palaikomas atsakas.

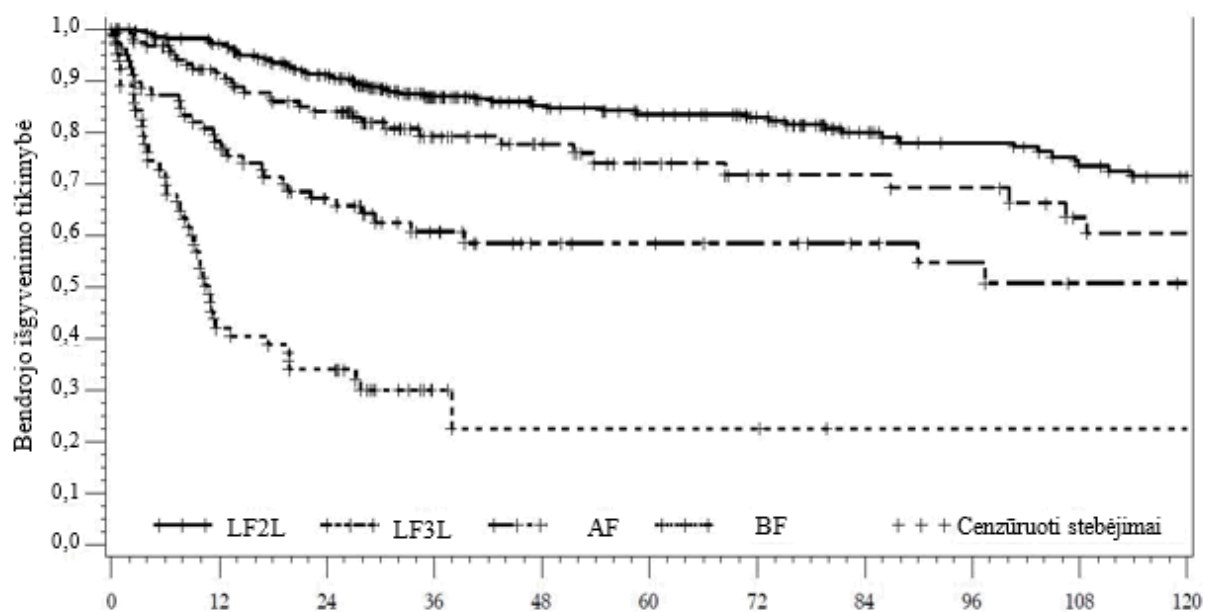
c. Įskaitant pacientus (N), gavusius bent 1 bozutinibo dozę.

d. Kaupiamąjo dažnio analizė, pritaikyta pagal konkuruojančią riziką nutraukti gydymą be reiškinio.

e. Neanalizuota grupėse, kuriose skaičiai buvo nedideli.

Bendrasis išgyvenimas LF, AF ir BF kohortose pavaizduotas grafiškai 4 pav.

4 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo (BI) įverčiai LF2L, LF3L, AF ir BF kohortose



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius / kaupiamieji reiškiniai (n)	Laikas iki mirties (mėnesiai)										
LF2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	84/47	79/52	71/54
LF3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	24/29	20/30
AF	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BF	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Remiantis ribota klinicine informacija, gauta I ar II fazės tyrimo metu, yra duomenų, kad buvo stebėtas tam tikras klinikinis veiksmingumas pacientams, turintiems *BCR-ABL* mutacijų (žr. lentelę Nr. 9).

Lentelė Nr. 9. Atsakas, atsižvelgiant į pradinę *BCR-ABL* mutacijos būseną tiriamojoje LF LML populiacijoje: pirmiau vartoti imatinibas bei dasatinibas ir (arba) nilotinibas (trečios eilės)

Pradinė <i>BCR-ABL</i> mutacijos būseną	Pradinis dažnis n (%) ^a	Pasiektas arba palaikomas SCiA Atsakas/tirti ^b (%) N=112
Mutacija įvertinta	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Mutacijos nerasta	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Bent 1 mutacija	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dazatinibui atsparios mutacijos	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinibui atsparios mutacijos ^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)

Duomenų įvertinimo data: I/II fazės tyrimo – 2015 m. spalio 2 d., tęstinio tyrimo – 2020 m. rugsėjo 2 d.

Pastaba. Pradinės mutacijos buvo nustatytos prieš pacientui išgeriant pirmąją tiriamojo vaistinio preparato dozę.

Santrumpos: *BCR-ABL* = pertrūkio paketo regiono-Abelsono genas; LF = lėtinė fazė; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; SCiA = stiprus citogenetinis atsakas; N/n = pacientų skaičius.

^a Procentinė dalis apskaičiuota remiantis pacientų, kurie turėjo pradinę mutacijos įvertinimą, skaičiumi.

^b Tiriamąją populiaciją sudaro pacientai, kurie turėjo galiojantį pradinės ligos įvertinimą.

^c Du šios grupės pacientai turėjo daugiau kaip 1 mutaciją.

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

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

IV fazės klinikinis tyrimas su pacientais, sergančiais Ph+ LML ir pirmiau gydytais 1 ar daugiau TKI

Buvo atliktas vienos grupės, IV fazės, atviras, ne atsitiktinių imčių, daugiacentris tyrimas, siekiant įvertinti bozutinibo 500 mg vieną kartą per parą veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems TKI atsparia arba TKI netoleruojančia LML, tiriant atskiras LF, AF arba BF ligos grupes, anksčiau gydytas 1 ar daugiau TKI.

Šiame tyrime bozutinibu buvo gydomi 163 pacientai, įskaitant 46 pacientus, sergančius *Ph+ LML LF* ir anksčiau gydytus 1 TKI (imatinibu, dazatinibu arba nilotinibu), 61 *Ph+ LML LF* pacientą, anksčiau gydytą 2 TKI (imatinibu ir (arba) dazatinibu, ir (arba) nilotinibu), 49 *Ph+ LML LF* pacientus, anksčiau gydytus 3 TKI (imatinibu ir dazatinibu bei nilotinibu), 4 pacientus, sergančius *Ph+ LML AF*, anksčiau gydytus bent 1 TKI (2 pacientai, anksčiau gydyti 2 TKI, ir 2 pacientai, anksčiau gydyti 3 TKI), ir 3 pacientus, sergančius *Ph- LML*, anksčiau gydytus bent 1 TKI.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kaupiamasis patvirtintas SCiA dažnis po 1 metų (52 savaitę) pacientams, sergantiems *Ph+ LML LF*, anksčiau gydytiems 1 arba 2 TKI, ir pacientams, sergantiems *Ph+ LML LF*, anksčiau gydytiems 3 TKI. Pacientams, sergantiems *Ph+ LML AF* ir *BF*, kuriems anksčiau buvo taikytas bet koks gydymas TKI, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kaupiamasis patvirtintas bendras hematologinis atsakas (BHA) po 1 metų (52 savaitę). Kitos *Ph+ LML LF* pacientų veiksmingumo vertinamosios baigtys yra šios: kaupiamasis citogenetinis ir molekulinis atsakas, citogenetinio ir molekulinio atsako trukmė, atsakas į pradines mutacijas, AF perėjimas į *BF*, *ILN* ir *BI*. Papildomos *Ph+ AF/BF* kohortos vertinamosios baigtys yra šios: kaupiamasis citogenetinio ir molekulinio atsako dažnis, *ILN* ir *BI*.

LML LF pacientai

Pirminė vertinamoji baigtis, t. y. kaupiamasis patvirtintas SCiA dažnis (95 % PI) po 1 metų (52 savaitę), buvo 76,5 % (66,9, 84,5) pacientams, gydytiems 1 arba 2 TKI, ir 62,2 % (46,5, 76,2) pacientams, gydytiems 3 TKI.

Papildomi veiksmingumo rezultatai tyrimo pabaigoje, po ne trumpesnio kaip 3 metų stebėjimo, *Ph+ LML LF* pacientams, anksčiau gydytiems 1 (gydymo trukmės mediana 47,5 mėnesio (diapazonas: nuo 0,9 iki 50,1 mėnesio) ir 60,9 % vis dar gydomų), 2 (gydymo trukmės mediana 41,9 mėnesio (diapazonas: nuo 0,4 iki 48,9 mėnesio) ir 45,9 % vis dar gydomų) ir 3 (gydymo trukmės mediana 20,0 mėnesio (diapazonas: nuo 0,2 iki 48,9 mėnesio) ir 38,8 % vis dar gydomų) TKI, pateikti 10 lentelėje.

Lentelė Nr. 10. Anksčiau gydytų pacientų, sergančių lėtinės fazės *Ph+ LML*, veiksmingumo duomenys

	<i>Ph+ LML LF</i> , pirmaia gydyta 1 TKI	<i>Ph+ LML LF</i> , pirmaia gydyta 2 TKI	<i>Ph+ LML LF</i> , pirmaia gydyta 3 TKI	Iš viso <i>Ph+ LML LF</i> kohortoje
Kaupiamasis patvirtintas SCiA^a po 1 metų, % (95 % PI)	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)
Kaupiamasis citogenetinis atsakas^{a,b}	N=43	N=55	N=45	N=143
SCiA, % (95 % PI)	88,4 (74,9, 96,1)	85,5 (73,3, 93,5)	77,8 (62,9, 88,8)	83,9 (76,9, 89,5)
PCiA, % (95 % PI)	86,0 (72,1, 94,7)	83,6 (71,2, 92,2)	73,3 (58,1, 85,4)	81,1 (73,7, 87,2)
Kaupiamasis molekulinis atsakas^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
SMA, % (95 % PI)	82,6 (68,6, 92,2)	76,4 (63,0, 86,8)	56,3 (41,2, 70,5)	71,8 (63,9, 78,9)
MA ⁴ , % (95 % PI)	73,9 (58,9, 85,7)	63,6 (49,6, 76,2)	41,7 (27,6, 56,8)	59,7 (51,4, 67,7)
MA ^{4,5} , % (95 % PI)	58,7 (43,2, 73,0)	50,9 (37,1, 64,6)	35,4 (22,2, 50,5)	48,3 (40,1, 56,6)
Laikotarpis, po kurio pasireiškė citogenetinis atsakas tik reagavusiems pacientams^b, mediana (diapazonas), mėnesiai				
SCiA	3,0 (1,0, 11,8)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 11,8)
PCiA	3,0 (1,0, 17,6)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 17,6)
Citogenetinio atsako trukmė^b				
SCiA, K-M po 3 metų, % (95 % PI)	96,6 (77,9, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	96,9 (79,8, 99,6)	95,6 (88,7, 98,4)
PCiA, K-M po 3 metų, % (95 % PI)	96,4 (77,2, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	100,0 (100,0, 100,0)	96,5 (89,5, 98,9)
Laikotarpis, po kurio pasireiškė molekulinis atsakas tik reagavusiems pacientams, mediana (diapazonas), mėnesiai				

SMA	3,0 (2,8, 23,3)	3,0 (1,0, 35,9)	3,1 (1,8, 9,3)	3,0 (1,0, 35,9)
MA⁴	6,0 (2,8, 47,4)	3,1 (1,0, 36,1)	3,2 (1,8, 47,9)	5,5 (1,0, 47,9)
MA^{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)
Molekulinio atsako trukmė^b				
SMA, K-M po 3 metų, % (95 % PI)	90,7 (73,9, 96,9)	81,5 (63,2, 91,3)	90,2 (65,9, 97,5)	87,2 (78,0, 92,7)
MA⁴, K-M po 3 metų, % (95 % PI)	89,5 (70,9, 96,5)	68,7 (48,0, 82,5)	85,2 (51,9, 96,2)	80,7 (69,4, 88,1)

Duomenų įvertinimo data: 2020 m. lapkričio 23 d.

Santrumpos: *Ph+* = *Philadelphia* chromosomai teigiama; LF = lėtinė fazė; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; K-M = Kaplan-Meier; N = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; SCiA = stiprus citogenetinis atsakas; PCiA = pilnas citogenetinis atsakas; SMA = stiprus molekulinis atsakas; MA⁴ = ≥ 4 logaritminis *BCR-ABL* transkriptų sumažėjimas nuo sunormintos pradinės vertės; MA^{4,5} = $\geq 4,5$ logaritminis *BCR-ABL* transkriptų sumažėjimas nuo sunormintos pradinės vertės.

Kaupiamieji patvirtinti SCiA kriterijai: atsakas patvirtinamas atlikus 2 iš eilės vertinimus, tarp kurių yra ne mažesnis kaip 28 dienų intervalas. Kad pacientas būtų laikomas patyrusiu atsaką, jo pradinis atsakas turi išlikti bent 52 savaites arba pagerėti, palyginti su pradiniu vertinimu. Pacientai, kurie pradinio vertinimo metu buvo pasiekę dalinį citogenetinį atsaką (DCiA), turi pasiekti PCiA gydymo metu, kad būtų laikomi pasiekusiais citogenetinį atsaką. Pacientai, patyrę bent SMA ir didesnę molekulinį atsaką nei buvo pradžioje, laikomi patvirtintais PCiA atvejais.

Kaupiamojo citogenetinio atsako kriterijai: stiprus citogenetinis atsakas apima pilną (0 % *Ph+* metafazių kaulų čiulpuose arba < 1 % teigiamų ląstelių fluorescencinės *in situ* hibridizacijos [FISH] būdu) ar dalinį (1 % – 35 %) citogenetinį atsakus. Citogenetinis atsakas pagrįstas procentine *Ph+* metafazių dalimi iš ≥ 20 metafazinių ląstelių kiekviename kaulų čiulpų mėginyje. FISH analizę (≥ 200 ląstelių) galima naudoti PCiA įvertinimui, jeigu nėra ≥ 20 metafazių. Pacientai, kurie neturi galiojančio kaulų čiulpų ar FISH vertinimo ir kuriems nustatytas bent SMA, skaičiuojami kaip PCiA atvejais.

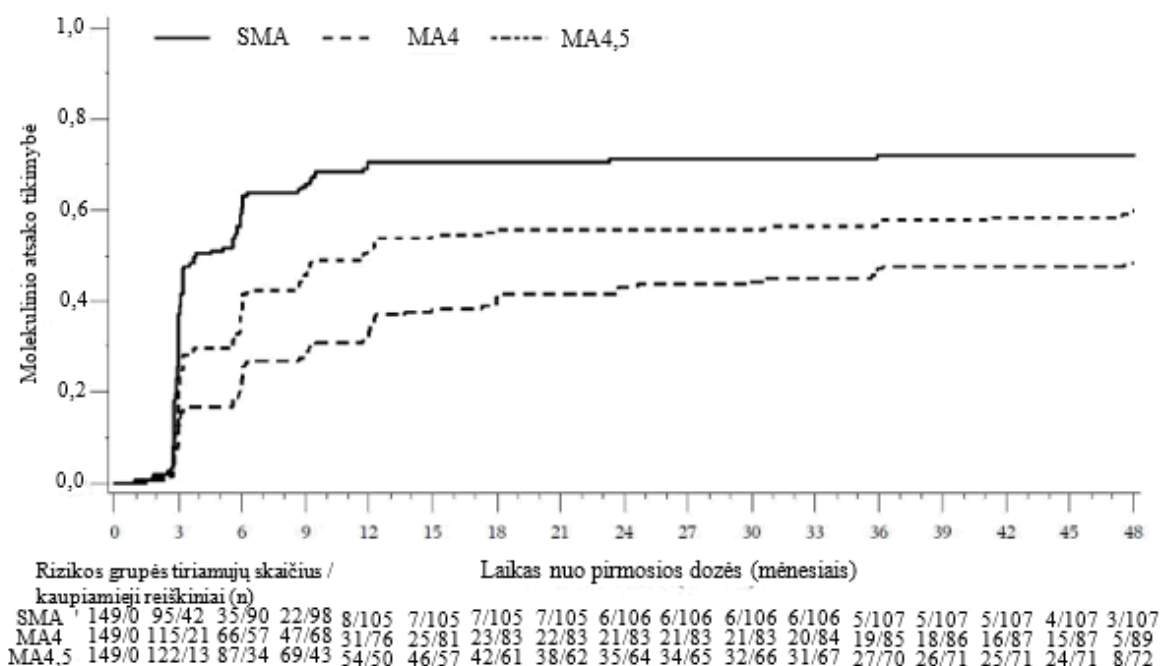
Kaupiamojo molekulinio atsako kriterijai: SMA, MA⁴ ir MA^{4,5} apibrėžti kaip atitinkamai $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % ir $\leq 0,0032$ % *BCR-ABL* santykis su *ABL* pagal tarptautinę skalę (atitinkantis ≥ 3 , ≥ 4 ir $\geq 4,5$ logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip atitinkamai 10 000, 10 000 ir 32 000 *ABL* transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu).

^a Apima pacientus (N) su galiojančiu pradiniu įvertinimu. Minimali stebėjimo trukmė (laikas nuo paskutinio paciento pirmosios dozės iki duomenų fiksavimo datos) yra 36 mėnesiai.

^b Apima pacientus (N), kuriems buvo pasiektas arba palaikomas atsakas.

Kaupiamasis SMA, MA⁴ ir MA^{4,5} dažnis, pritaikytas pagal konkuruojančią riziką nutraukti gydymą be reiškinio, parodytas 5 pav.

5 pav. Kaupiamasis molekulinio atsako dažnis (LF vertinama populiacija)



Pasiektas molekulinis atsakas pagal gydymo kursą pateiktas 11 lentelėje.

Lentelė Nr. 11. Pasiektas molekulinis atsakas

	<i>Ph</i> + LML LF, pirmiau gydyta 1 TKI	<i>Ph</i> + LML LF, pirmiau gydyta 2 TKI	<i>Ph</i> + LML LF, pirmiau gydyta 3 TKI	Iš viso <i>Ph</i> + LML LF kohortoje
Pacientai, nepasiekę SMA pradinio vertinimo metu^a	N=25	N=28	N=26	N=79
SMA, % (95 % PI)	76,0 (54,9, 90,6)	64,3 (44,1, 81,4)	38,5 (20,2, 59,4)	59,5 (47,9, 70,4)
Pacientai, nepasiekę MA⁴ pradinio vertinimo metu^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MA⁴, % (95 % PI)	70,3 (53,0, 84,1)	55,3 (38,3, 71,4)	32,4 (18,0, 49,8)	52,7 (43,0, 62,2)
Pacientai, nepasiekę MA^{4,5} pradinio vertinimo metu^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MA^{4,5}, % (95 % PI)	54,8 (38,7, 70,2)	43,5 (28,9, 58,9)	30,2 (17,2, 46,1)	42,7 (34,1, 51,7)

Pacientai, pasiekę SMA pradinio vertinimo metu^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Didesnis MA, % (95 % PI)	85,7 (63,7, 97,0)	66,7 (46,0, 83,5)	63,6 (40,7, 82,8)	71,4 (59,4, 81,6)

Duomenų įvertinimo data: 2020 m. lapkričio 23 d.
Santrumpos: *Ph+* = *Philadelphia* chromosomai teigiama; LF = lėtinė fazė; LML = lėtinė mieloidinė leukemija; N = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; SMA = stiprus molekulinis atsakas; MA = molekulinis atsakas; MA⁴ = ≥ 4 logaritminis *BCR-ABL* transkriptų sumažėjimas nuo sunormintos pradinės vertės; MA^{4,5} = ≥ 4,5 logaritminis *BCR-ABL* transkriptų sumažėjimas nuo sunormintos pradinės vertės.
^a Apima pacientus (N) su galiojančiu pradiniu įvertinimu. Kad pacientai būtų laikomi patyrusiais atsaką, jų atsakas turi būti pagerėjęs, palyginti su pradiniu vertinimu. Molekulinio atsako kriterijai: SMA, MA⁴ ir MA^{4,5} apibrėžti kaip atitinkamai ≤ 0,1 %, ≤ 0,01 % ir ≤ 0,0032 % *BCR-ABL* santykis su *ABL* pagal tarptautinę skalę (atitinkantis ≥ 3, ≥ 4 ir ≥ 4,5 logaritminį sumažėjimą nuo sunormintos pradinės vertės) esant ne mažiau kaip atitinkamai 10 000, 10 000 ir 32 000 *ABL* transkriptų (centrinės laboratorijos vertinimu).

Gydant LF pacientus nebuvo nustatyta, kad gydymo metu liga būtų progresavusi į LML AF ar BF.

LML AF pacientai

Pacientų, sergančių *Ph+* LML AF, gydymo trukmė mediana buvo 22,1 mėnesio (diapazonas: nuo 1,6 iki 50,1 mėnesio), kaupiamasis patvirtintas BHA po 1 metų (52 savaičių) buvo 75,0 % (95 % PI: 19,4, 99,4), taip pat ir kaupiamasis PCiA dažnis, visi 3 pacientai gydomi išlaikė PCiA.

Atsakas pagal BCR-ABL mutacijas pradinio vertinimo metu

Dešimčiai pacientų, priklausančių LF kohortai, pradinio vertinimo metu buvo nustatytos mutacijos (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 kiekvienas], Y253F ir G250E [n = 2 kiekvienas]). Vienam pacientui iš LF kohortos tyrimo 8-ąją dieną nustatyta F359I mutacija. Vienas pacientas iš AF kohortos pradinio vertinimo metu turėjo 2 mutacijas (F311L ir L387F). LF kohortoje tarp pacientų, kuriems buvo nustatyta mutacijų, 4 iš 11 (36,4 %) pacientų buvo stebimas molekulinis atsakas, 1 pacientas, turintis E255V mutaciją, pasiekė SMA, o 3 pacientai, turintys F359I, Y253F ir A365V mutacijas, atitinkamai pasiekė MA^{4,5}. Mutacijų turintis AF kohortos pacientas jokio atsako nepasiekė.

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Specialių grupių pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

Amžius, lytis ir rasė

Oficialių tyrimų šiems demografiniams veiksniams įvertinti neatlikta. Pacientų, sergančių *Ph* + leukemija arba turinčių piktybinių solidinių navikų, ir sveikų tiriamųjų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad amžius, lytis arba kūno masė nedaro kliniškai reikšmingos įtakos. Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad azijiečiams būdingas 18 % mažesnis klirensas, atitinkantis bozutinibo ekspozicijos padidėjimą maždaug 25 % (pagal AUC).

Vaikų populiacija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Farmakologinis saugumas

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

Kartotinių dozių toksinis poveikis

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

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

Genotoksinis poveikis

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

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

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

Su bozutiniu susijusios radioaktyvios medžiagos ekspozicija vaisiaus organizme vaikingumo laikotarpiu buvo nustatyta prasiskverbimo per placentą tyrimo su vaikingomis *Sprague-Dawley* žiurkėmis metu Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime su žiurkėmis, skiriant ≥ 30 mg/kg per parą dozes nustatytas mažesnis atsivestų jauniklių skaičius, o skiriant 70 mg/kg per parą dozę – padidėjęs visos vados netekimo atvejų dažnis ir sumažėjęs jauniklių augimas po atsivedimo. Dozė, kurią skiriant nenustatyta nepageidaujamo poveikio vystymuisi (10 mg/kg per parą), atitiko ekspoziciją, kuri 1,3 kartų ir 1,0 karto didesnė už ekspoziciją, susidarantią žmogui vartojant atitinkamai 400 mg ir 500 mg klinikines dozes (remiantis neprisijungusios frakcijos AUC atitinkamos rūšies organizme). Toksinio poveikio vystymuisi su triušiais duomenimis, vartojant motininei patelei toksiškas dozes, buvo stebėti vaisiaus apsigimimai (krūtinkaulio susilieėjimas ir 2 vaisiai turėjo įvairių visceralinių vystymosi sutrikimų) ir šiek tiek sumažėjo vaisiaus kūno masė. Didžiausios tirtos dozės (10 mg/kg per parą) ekspozicija triušiams kuri nesukėlė nepageidaujamo poveikio vaisiui, buvo 0,9 ir 0,7 karto didesnė už esančią žmogaus, vartojančio atitinkamai gydymą 400 mg arba 500 mg dozę, organizme (remiantis neprisijungusios frakcijos AUC atitinkamos rūšies organizme).

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

Kancerogeniškumas

Bozutinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio 2 metų trukmės su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės su rasH2 pelėmis atliktų kancerogeniškumo tyrimų metu.

Fototoksinis poveikis

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

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

Plėvelė

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas (E553b)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 arba 30 tablečių.

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. kovo 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2021 m. vasario 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldallee 1

79090 Freiburg

Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės
bozutinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Bosulif 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bosulif 100 mg plėvele dengtos tabletės
bozutinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės
bozutinibas

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg bozutinibo.

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

28 plėvele dengtos tabletės.
30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

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

Nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Bosulif 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bosulif 400 mg plėvele dengtos tabletės
bozutinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės
bozutinibas

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg bozutinibo.

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

28 plėvele dengtos tabletės.
30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

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

Nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Bosulif 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bosulif 500 mg plėvele dengtos tabletės
bozutinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Bosulif ir kam jis vartojamas

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Bosulif

Bosulif vartoti negalima

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

- **Jeigu yra arba anksčiau buvo atsiradę kepenų sutrikimų.** Pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau buvo atsiradę kepenų sutrikimų, įskaitant, bet kokio pobūdžio hepatitą (kepenų infekcinė liga arba uždegimas) arba anksčiau buvo pasireiškęs kuris nors iš išvardytų požymių ir simptomų: niežulys, akių ar odos pageltimas, šlapimo patamsėjimas ir skausmas arba diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus, kad

ištirtų kepenų funkciją prieš pradėdant gydymą Bosulif ir pirmaisiais 3 gydymo Bosulif mėnesiais bei visais atvejais, kai yra klinikinių indikacijų.

- **Jeigu pasireiškia viduriavimas ir vėmimas.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių ar simptomų: tuštinatės daugiau kartų per parą (peristaltikos suaktyvėjimas) nei normaliai, padaugėjo vėmimo epizodų, vemiame krauju, tuštinatės kraujingomis išmatomis (peristaltikos suaktyvėjimas) ar šlapime yra kraujo arba išmatos yra juodos spalvos (deguto juodumo išmatos). Turite pasiklausti gydytojo, ar vaistai, kuriuos vartojate vėmimui slopinti, nedidina širdies plakimo sutrikimų rizikos. Ypač svarbu pasitarti su savo gydytoju, jeigu norite vartoti vaistą, kurio sudėtyje yra domperidono, pykinimui ir (arba) vėmimui slopinti. Pykinimo ar vėmimo gydymas tokiais vaistais kartu vartojant Bosulif gali didinti pavojingų širdies plakimo sutrikimų (aritmijų) riziką.
- **Jeigu pasireiškia kraujavimo sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių ar simptomų, pavyzdžiui: nenormalus kraujavimas arba nesusižalojus atsiranda mėlynių.
- **Jeigu sergate infekcine liga.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių ar simptomų, pavyzdžiui: karščiavimas, šlapinimosi sutrikimas, pavyzdžiui, deginimas šlapinantis, pradėdate kosėti arba pradeda skaudėti gerklę.
- **Jeigu Jums yra skysčio susilaikymas.** Pasakykite gydytojui, jeigu gydantis Bosulif, pasireiškia kuris nors iš išvardytų skysčio kaupimosi organizme požymių ar simptomų, pavyzdžiui: patinsta kulkšnys, pėdos ar kojos, pasunkėja kvėpavimas, pasireiškia krūtinės skausmas arba kosulys (tai gali būti skysčio kaupimosi plaučiuose arba krūtinėje požymiai).
- **Jeigu pasireiškia širdies sutrikimai.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia širdies sutrikimas, pavyzdžiui: širdies plakimo sutrikimai (aritmijos) arba yra registruojamas nenormalus elektrinis signalas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu. Tai yra svarbu visais atvejais, bet ypač, jeigu Jums pasireiškia dažnas arba ilgalaikis viduriavimas, kaip buvo aprašyta anksčiau. Jeigu vartodami Bosulif alpstate (netenkate sąmonės) arba neritmiškai plaka širdis, nedelsdami pasakykite gydytojui, nes tai gali būti sunkios širdies būklės požymiai.
- **Jeigu Jums buvo pasakyta, kad yra sutrikusi inkstų funkcija.** Pasakykite gydytojui, jeigu dažniau šlapinatės ir išsiskiria didesnis kiekis šlapimo, kuris yra blyškios spalvos, arba jeigu rečiau šlapinatės ir išsiskiria mažesnis kiekis šlapimo, kuris yra tamsus. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu mažėja kūno masė arba patinsta pėdos, čiurnos, kojos, rankos ar veidas.
- **Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu.** Tai būtina, nes Bosulif gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.
- **Jeigu pasireiškia arba buvo pasireiškę kasos sutrikimų.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia pilvo skausmas ar diskomfortas.
- **Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų: sunkus odos bėrimas.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bent vienas iš požymių ir simptomų, susijusių su skausmingu plintančiu raudonu arba violetiniu bėrimu, ant gleivinių (pvz., burnos ir lūpų) susidarantiomis pūslėmis ir (arba) kitomis pažaidomis.
- **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų: skauda šoną, šlapime atsirado kraujo arba sumažėjo šlapimo kiekis.** Sergant labai sunkios formos liga organizmas gali nepajėgti pašalinti visų žuvusių vėžinių ląstelių liekanų. Tai vadinama navikų lizės sindromu ir gali sukelti inkstų nepakankamumą bei širdies problemas per pirmąsias 48 valandas po pirmosios Bosulif dozės suvartojimo. Gydytojas žino apie šį pavojų ir gali pasirūpinti, kad Jūsų organizme netrūktų skysčių, bei skirti kitų vaistų, padėsiančių išvengti tos būklės.

Apsauga nuo saulės/UV spindulių

Vartojant bozutinibą, jūs galite tapti jautresni saulei ar UV spinduliams. Svarbu uždengti saulės spindulių veikiamas odos vietas ir naudoti apsaugos nuo saulės priemones su aukšto lygio apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor*, *SPF*).

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Bosulif

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

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

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

Bosulif veiksmingumą gali mažinti toliau išvardytos veikliosios medžiagos

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

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

Toliau išvardytos veikliosios medžiagos gali veikti širdies plakimą

- Amjodaronas, dizopiramidas, prokainamidas, chinidinas ir sotalolis (vartojami širdies sutrikimui gydyti).
- Chlorokvinas, halofantrinas (vartojami maliarijai gydyti).
- Klaritromicinas ir moksifloksacinas (antibiotikai, kurie vartojami bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti).

- Haloperidolis (vartojamas psichikos ligoms, pavyzdžiui, šizofrenijai gydyti).
- Domperidonas (vartojamas pykinimui ir vėmimui gydyti arba pieno gamybai stimuliuoti).
- Metadonas (vartojamas skausmui malšinti).

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

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

Bosulif vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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

Bosulif vartojančiai moteriai gydymo metu bus pasiūlyta naudoti efektyvias kontracepcijos priemones gydymo metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės. Vėmimas ir viduriavimas gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Bosulif sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje 100 mg, 400 mg arba 500 mg tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Bosulif

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

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

Dozė ir vartojimo metodas

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

Išgerkite tabletes (tabletes) kartą per parą valgydami. Nurykite tabletes (tabletes) užsigėrdami vandeniu. Nesulaužykite ir nesutrinkite tablečių.

Ką daryti pavartojus per didelę Bosulif dozę?

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

Pamiršus pavartoti Bosulif

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

Nustojus vartoti Bosulif

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

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

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

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

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

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

Vartojant Bosulif, gali pasireikšti šalutinis poveikis

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

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

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

- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija).
- Skrandžio dirginimas (gastritas), kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno.
- Krūtinės skausmas, skausmas.
- Toksinis kepenų pažeidimas, nenormali kepenų funkcija, įskaitant kepenų sutrikimą.
- Plaučių infekcinė liga (pneumonija), gripas, bronchitas.
- Širdies plakimo sutrikimas, kuris gali išprovokuoti apalimą, galvos svaigimą ir dažno širdies plakimo jautimą.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Didelė kalio koncentracija kraujyje, maža fosforo koncentracija kraujyje, didelis skysčių netekimas (dehidratacija).
- Raumenų skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis (skonio pojūčio sutrikimas).
- Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas.
- Skysčių kaupimasis aplink širdį (perikardo efuzija).
- Spengimas ausyse (tinitas).
- Dilgėlinė, spuogai.
- Įsijautrinimo šviesai reakcija (įsijautrinimas saulės ir kitų šviesos šaltinių UV spinduliams).
- Alerginė reakcija.
- Nenormaliai padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (plautinė hipertenzija).
- Ūminis kasos uždegimas (ūminis pankreatitas).
- Kvėpavimo nepakankamumas.

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

- Karščiavimas, susijęs su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (febrilioji neutropenija).
- Kepenų pažeidimas.
- Gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinis šokas).
- Nenormalus skysčio kaupimasis plaučiuose (ūmi plaučių edema).
- Odos išbėrimas.
- Širdį gaubiančio į maišelį panašaus audinio uždegimas (perikarditas).
- Žymus granulocitų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas.
- Sunkus odos sutrikimas (daugiaformė eritema).
- Pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų mėšlungis, traukuliai, šlapimo drumstumas ir nuovargis, susiję su nenormaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (didelis kalio, šlapimo rūgšties ir fosforo kiekis bei mažas kalcio kiekis kraujyje), kurie gali sukelti inkstų funkcijos pokyčius ir ūminį inkstų nepakankamumą (navikų lizės sindromas (NLS)).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Bosulif

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bosulif sudėtis

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

Bosulif išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

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

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

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

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

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 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Lietuva

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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