

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Bosulif 50 mg kõvakapslid
Bosulif 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Bosulif 50 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Bosulif 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane ovaalne (laius: 5,6 mm; pikkus: 10,7 mm) kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "100".

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž ovaalne (laius: 8,8 mm; pikkus: 16,9 mm) kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "400".

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ovaalne (laius: 9,5 mm; pikkus: 18,3 mm) kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "Pfizer" ja teisel küljel "500".

Kõvakapsel

Bosulif 50 mg kõvakapslid

Valge kapslikeha ja oranži kapslikaanega kapsel (ligikaudne pikkus: 18 mm), mille kapslikehale on musta tindiga trükitud „BOS 50“ ja kapslikaanele „Pfizer“.

Bosulif 100 mg kõvakapslid

Valge kapslikeha ja pruunikaspunase kapslikaanega kapsel (ligikaudne pikkus: 22 mm), mille kapslikehale on musta tindiga trükitud „BOS 100“ ja kapslikaanele „Pfizer“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bosulif on näidustatud:

- esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutel ja ≥ 6 aasta vanustel lastel;
- kroonilises faasis Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutel ja ≥ 6 aasta vanustel lastel, kes on varem saanud ravi ühe või mitme türosiinkinaasi inhibiitoriga ja kelle jaoks imatiniib, nilotiniib või dasatiniib ei ole sobivad ravivalikud;
- aktseleratsiooni faasis ja blastses faasis Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutel, kes on varem saanud ravi ühe või mitme türosiinkinaasi inhibiitoriga ja kelle jaoks imatiniib, nilotiniib või dasatiniib ei ole sobivad ravivalikud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis (KF) Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse leukeemiaga (Ph+ KML) täiskasvanud patsiendid

Bosutiniibi soovitatav annus on 400 mg üks kord ööpäevas.

KF-is, aktseleratsiooni faasis (AF) või blastses faasis (BF) Ph+ KML-iga täiskasvanud patsiendid, kellel tekkis varasema ravi suhtes resistentsus või talumatus

Bosutiniibi soovitatav annus on 500 mg üks kord ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes jätkus mõlemal näidustusel ravi bosutiniibiga haiguse progresseerumiseni või ravitalumatuse tekkeni.

Esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML-iga lapsed või KF Ph+ KML-iga lapsed, kellel tekkis varasema ravi suhtes resistentsus või talumatus

Bosutiniibi soovitatav annus esmakordse diagnoosiga lastele on 300 mg/m² (kehapindala järgi) suukaudselt üks kord ööpäevas ja varasema ravi suhtes resistentsel või seda mittetalunud patsientidel 400 mg/m² (kehapindala järgi) suukaudselt üks kord ööpäevas; soovitatavad annused on esitatud tabelis 1. Vajadusel võib soovitatava annuse saamiseks kombineerida bosutiniibi erineva tugevusega õhukese polümeerikattega tablette ja/või kõvakapsleid.

Tabel 1 – bosutiniibi annus esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML-iga lastele või KF Ph+ KML-iga lastele, kellel tekkis varasema ravi suhtes resistentsus või talumatus

Kehapindala	Soovitatav annus esmakordse diagnoosiga patsientidele	Soovitatav annus varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud patsientidele
0,55...< 0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63...< 0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75...< 0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9...< 1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m ²	400 mg	500 mg*

* Maksimaalne algannus (vastab maksimaalsele algannusele täiskasvanute näidustuste korral)

Lühendid. AF = aktseleratsiooni faas; BF = blastne faas; KML = krooniline müeloidne leukeemia;

KF = krooniline faas; Ph+ = Philadelphia kromosoom-positiivne.

Annuse kohandamine

KML-iga täiskasvanud patsientidel, kellel tekkis varasema ravi suhtes resistentsus või talumatus, võib annust suurendada kuni 600 mg-ni üks kord ööpäevas juhul, kui neil on ebapiisav ravivastus või haiguse progresseerumise tunnused ja puuduvad mis tahes 3. või 4. astme kõrvaltoimed või 2. astme püsivad kõrvaltoimed.

Esmakordselt diagnoositud KF KML-iga täiskasvanud patsientidel võib annust suurendada 100 mg kaupa kuni 600 mg-ni üks kord ööpäevas, kui patsientidel ei ole murdepunkti klasteri piirkonna – Abelsoni onkogeeni (*breakpoint cluster region Abelson*, BCR-ABL) – transkriptsioonide arv kolmandal kuul ≤ 10% ja kui neil puuduvad ravimiannuse suurendamise ajal 3. või 4. astme kõrvaltoimed ning kõik 2. astme mittehematoloogilised toksilisused on taandunud vähemalt 1. astmele.

< 1,1 m² kehapindalaga lastel, kellel ei saavutatud pärast 3-kuulist ravi piisavat ravivastust, tuleb kaaluda annuse suurendamist 50 mg kaupa kuni 100 mg üle kehapindala järgse suurima soovitatud annuse. ≥ 1,1 m² kehapindalaga lastel, kellel ei saavutatud pärast 3-kuulist ravi piisavat ravivastust, tuleb kaaluda annuse suurendamist 100 mg kaupa nagu täiskasvanutel. Kui lapsel on ravivastus ebapiisav ja annust ei saa rohkem suurendada, tuleb ravi lõpetada.

Maksimaalne annus varem ravitud KML-iga lastel on 600 mg üks kord ööpäevas ja esmakordselt diagnoositud KML-iga lastel 500 mg üks kord ööpäevas.

Annuseid üle 600 mg ööpäevas ei ole uuritud ja seetõttu ei tohi neid manustada.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Kui tekib kliiniliselt oluline mõõdukas või raske mittehematoloogiline toksilisus, tuleb ravi bosutiniibiga katkestada ja seda võib jätkata 100 mg võrra väiksemas annuses üks kord ööpäevas pärast toksilisuse lahenemist. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda annuse uuesti suurendamist enne vähendamist kasutatud annuseni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Patsientidel on kasutatud annuseid alla 300 mg/ööpäevas, kuid nende efektiivsus ei ole tõestatud.

Maksa transaminaaside tõus

Kui esineb maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine üle 5 korra normi ülemisest piirist (*upper limit of normal*, ULN), tuleb bosutiniibi kasutamine katkestada kuni ≤ 2,5 x ULN taastumiseni. Ravi bosutiniibiga võib seejärel jätkata annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Kui taastumine kestab üle 4 nädala, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Kui transaminaaside aktiivsuse suurenemine ≥ 3 x ULN esineb koos bilirubiini sisalduse suurenemisega > 2 x ULN ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemisega < 2 x ULN, tuleb ravi bosutiniibiga lõpetada (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisus

NCI kõrvaltoimete terminoloogia ühtse kriteeriumi (*common terminology criteria for adverse events*,

CTCAE) 3...4. astme kõhulahtisuse korral tuleb ravi bosutiniibiga katkestada ja seda võib jätkata annuses 400 mg üks kord ööpäevas pärast taastumist astmeni ≤ 1 (vt lõik 4.4).

Lastel võib mittehematoloogilise toksilisuse korral annust kohandada nagu täiskasvanutel, kuid annust võib vähendada erinevalt. $< 1,1 \text{ m}^2$ kehapindalaga lastel tuleb kaaluda annuse esmast vähendamist 50 mg võrra ja kui kõrvaltoime püsib, siis täiendavalt 50 mg kaupa, nagu on soovitatud tabelis 2. $\geq 1,1 \text{ m}^2$ kehapindalaga lastel tuleb annust vähendada samamoodi nagu täiskasvanutel.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Raske või püsiva neutropeenია ja trombotsütoopenia puhul soovitatakse annuse vähendamist tabelis 2 kirjeldatu kohaselt:

Tabel 2 – annuse kohandamine täiskasvanutel ja lastel neutropeenია ja trombotsütoopenia puhul

ANC^a $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüdid $< 50 \times 10^9/l$	Pidage vahet bosutiniibiga kuni ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 50 \times 10^9/l$. Jätkake ravi bosutiniibiga samas annuses, kui taastumine toimub 2 nädala jooksul. Kui vererakkude arv jääb väikseks > 2 nädalaks, vähendage taastumise järel täiskasvanud patsientidel ja lastel kehapindalaga $\geq 1,1 \text{ m}^2$ annust 100 mg võrra või vähendage lastel kehapindalaga $< 1,1 \text{ m}^2$ annust 50 mg võrra ja jätkake ravi. Tsütoopenia retsidiivi korral vähendage taastumise järel täiskasvanud patsientidel ja lastel kehapindalaga $\geq 1,1 \text{ m}^2$ annust veel 100 mg võrra või vähendage lastel kehapindalaga $< 1,1 \text{ m}^2$ annust täiendavalt 50 mg võrra ja jätkake ravi. Täiskasvanud patsientidel ja lastel kehapindalaga $\geq 1,1 \text{ m}^2$ on kasutatud annuseid alla 300 mg ööpäevas, kuid nende efektiivsus ei ole tõestatud. Annuseid alla 300 mg/m^2 ööpäevas on lastel kasutatud, kuid nende efektiivsus ei ole tõestatud.
--	--

^a ANC = neutrofiilide absoluutarv

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsiendile anda lisaannust. Patsient peab võtma tavapärase määratud annuse järgmisel päeval.

Erirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 aasta)

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Teave eakate patsientide kohta on piiratud ja seepärast tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Patsiente seerumi kreatiniinisaldusega $> 1,5 \times \text{ULN}$ KML-i uuringutesse ei kaasatud. Uuringute käigus täheldati plasmakontsentratsiooni (kövera aluse pindala, [AUC]) suurenemist mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel.

Esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML

Bosutiniibi soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele (kreatiniini kliirens [CL_{Cr}] 30...50 ml/min, arvutatuna Cockrofti-Gaulti valemi järgi) on 300 mg ööpäevas koos toiduga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Bosutiniibi soovitatav annus raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$, arvutatuna Cockrofti-Gaulti valemi järgi) on 200 mg ööpäevas koos toiduga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annuse suurendamist mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel 400 mg-ni üks kord ööpäevas (koos toiduga) või raske neerukahjustusega patsientidel 300 mg-ni üks kord ööpäevas võib kaaluda patsientide puhul, kellel ei ole tekkinud raskeid ega püsivaid mõõdukaid kõrvaltoimeid ning kes ei ole saavutanud piisavat hematoloogilist, tsütogeneetilist ega molekulaarset ravivastust.

KF, AF või BF Ph+ KML, mille eelnev ravi põhjustas resistentsust või talumatust

Bosutiniibi soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele (CL_{Cr} 30...50 ml/min, arvutatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) on 400 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Bosutiniibi soovitatav annus raske neerukahjustusega patsientidele ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, arvutatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) on 300 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annuse suurendamist mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel 500 mg-ni üks kord ööpäevas või raske neerukahjustusega patsientidel 400 mg-ni üks kord ööpäevas võib kaaluda patsientide puhul, kellel ei ole tekkinud raskeid ega püsivaid mõõdukaid kõrvaltoimeid ning kes ei ole saavutanud piisavat hematoloogilist, tsütogeneetilist ega molekulaarset ravivastust.

Südame häired

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ravile allumatu või väljendunud südamehaigusega (nt hiljutine müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus või ebastabiilne stenokardia) patsiente. Vastavate südamehäiretega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Hiljutine või olemasolev kliiniliselt oluline seedetrakti häire

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud hiljutise või olemasoleva kliiniliselt olulise seedetrakti häirega (nt raske oksendamine ja/või kõhulahtisus) patsiente. Hiljutiste või olemasolevate kliiniliselt oluliste seedetrakti häiretega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Bosutiniibi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 1 aasta vanustel lastel, kellel on esmakordselt diagnoositud või varasema ravi suhtes resistentne KF Ph+ KML või kes varasemat ravi ei talunud. Andmed puuduvad. Andmeid alla 6-aasta vanustele lastele annustamissoovituste andmiseks ei ole piisaval hulgal (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Bosulifi tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2).

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi katki lõigata, purustada, murda ega närida.

Kõvakapsleid võib alla neelata tervelt. Patsientidele, kes ei ole võimelised kõvakapslit (kõvakapsleid) tervelt alla neelama, võib iga kõvakapsli avada ja selle sisu segada õunapüree või jogurtiga. Õunapüree või jogurtiga segatud kõvakapsli sisu ei asenda täisväärtuslikku söögikorda; taluvuse suurendamiseks seedetraktis tuleb annus võtta koos toiduga.

Segamise korral õunapüree või jogurtiga peavad patsiendid kogu segu kohe ilma närimata alla neelama. Segu ei tohi hoida hilisemaks kasutamiseks. Kui kogu ettevalmistatud segu alla ei neelata, ei tohi võtta täiendavat annust ning järgmise annuse võtmiseks soovitatakse oodata järgmise päevani. Manustamise hõlbustamiseks on õunapüree või jogurti soovitatavad kogused esitatud tabelis 3.

Tabel 3 – bosutiniibi annus kõvakapslite kasutamisel ja pehme toidu kogus

Annus	Õunapüree või jogurti kogus
200 mg	20 ml (4 teelusikatäit)
250 mg	25 ml (5 teelusikatäit)

Annus	Õunapüree või jogurti kogus
300 mg	30 ml (6 teelusikatäit)
350 mg	30 ml (6 teelusikatäit)
400 mg	35 ml (7 teelusikatäit)
500 mg	45 ml (9 teelusikatäit)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Maksakahjustus (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvalekalded maksafunktsioonis

Ravi bosutiniibiga suurendab täiskasvanutel ja lastel seerumi transaminaaside (alaniini aminotransferaas [ALAT], aspartaadi aminotransferaas [ASAT]) aktiivsust.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines tavaliselt ravi varases staadiumis (patsientidest, kellel esines ükskõik millise astme transaminaaside aktiivsuse suurenemine, esines > 80%-l esimene juhtum esimese 3 kuu jooksul). Bosutiniibi saavatel patsientidel tuleb kontrollida maksafunktsiooni enne ravi alustamist ja ravi esimese 3 kuu jooksul kord kuus ning kliinilise näidustuse puhul.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide bosutiniibiga ravi tuleb ajutiselt katkestada (kaaludes pärast taastumist annuse vähendamist 1. astme või esialgsete väärtusteni), ja/või lõpetada bosutiniibravi. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine, eriti koos samaaegse bilirubiinisalduse suurenemisega, võib olla varane ravimist põhjustatud maksakahjustuse näitaja ja neid patsiente tuleb vastavalt ravida (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõhulahtisus ja oksendamine

Ravi bosutiniibiga põhjustab täiskasvanutel ja lastel kõhulahtisust ja oksendamist, seetõttu peavad patsiendid, kellel on hiljuti esinenud või esineb kliiniliselt oluline seedetrakti häire, kasutama seda ravimit ettevaatlikult ning alles pärast hoolikat kasu ja riski hindamist, sest vastavad patsiendid arvati välja kliinilistest uuringutest. Patsiente, kellel esineb kõhulahtisust ja oksendamist, tuleb ravida tavapärase raviga, sealhulgas kõhulahtisuse vastaste või antiemeetiliste ravimite ja/või vedeliku asendamisega. Kõhulahtisust ja oksendamist saab ravida ka bosutiniibravi ajutise katkestamise, annuse vähendamise ja/või bosutiniibravi lõpetamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Oksendamisvastane preparaat domperidoon võib QT intervalli (QTc) pikendada ja põhjustada *torsade de pointes*'i tüüpi rütmihäireid; seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist koos domperidooniga. Seda tuleb kasutada ainult juhul, kui teised ravimid ei anna tulemust. Sellistes olukordades on kohustuslik individuaalse kasu ja riski hindamine ning patsiente tuleb jälgida QTc pikenemise suhtes.

Müelosupressioon

Ravi bosutiniibiga põhjustab täiskasvanutel ja lastel müelosupressiooni, mis väljendub aneemia, neutropeeniana ja trombotsütopeeniana. Ravi esimese kuu jooksul tuleb määrata täielik verepilt kord nädalas ning seejärel kord kuus või kliinilise näidustuse puhul. Müelosupressiooni võib/saab ravida bosutiniibravi ajutise katkestamise, annuse vähendamise ja/või bosutiniibravi lõpetamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vedelikupeetus

Ravi bosutiniibiga võib põhjustada täiskasvanud patsientidel vedelikupeetust, sealhulgas perikardiefusiooni, pleuraefusiooni, kopsuturset ja/või perifeerset ödeemi. Lastel võib bosutiniibi ravi

põhjustada kerget perikardiefusiooni ja perifeerset ödeemi.

Patsiente tuleb jälgida ja ravida tavapärase raviga.

Vedelikupeetust saab ravida ka bosutiniibravi ajutise katkestamise, annuse vähendamise ja/või bosutiniibravi lõpetamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Seerumi lipaasi aktiivsus

On täheldatud seerumi lipaasi aktiivsuse suurenemist. Pankreatiidi anamneesiga patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Kui lipaasi aktiivsuse suurenemisega kaasnevad abdominaalsed sümptomid, tuleb ravi bosutiniibiga katkestada ja kasutada sobivaid diagnostilisi meetmeid pankreatiidi välistamiseks (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

Bosutiniib võib soodustada patsientidel bakterite, seente, viiruste või algloomade poolt põhjustatud infektsioonide teket.

Kardiovaskulaarne toksilisus

Bosulif võib põhjustada kardiovaskulaarset toksilisust, sh südamepuudulikkust ja südame isheemia juhte. Südamepuudulikkuse juhte esines sagedamini varem ravitud patsientidel kui KML-i esmase diagnoosiga patsientidel ja sagedamini eakatel ning teiste riskiteguritega, sh südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel. Südame isheemia juhte esines nii varem ravitud patsientidel kui ka KML-i esmase diagnoosiga patsientidel ja sagedamini patsientidel, kellel olid koronaararterite haiguse riskitegurid, sh anamneesis diabeet, kehamassiindeks üle 30, hüpertensioon ja vaskulaarsed häired.

Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkusele ja südame isheemiale viitavate nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida kliinilise näidustuse kohaselt. Kardiovaskulaarset toksilisust saab ravida ka bosutiniibiga ravi katkestamise, annuse vähendamise ja/või ravi lõpetamisega.

Proarütmiline potentsiaal

On täheldatud EKG-s QTc pikenemist ilma kaasneva arütmia. Bosutiniibi tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esineb anamneesis soodumus QTc pikenemiseks, kellel on ravile allumatu või väljendunud südamehaigus, sealhulgas hiljutine müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, ebastabiilne stenokardia või kliiniliselt oluline bradükardia või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc-d [st arütmiaavastased ravimid ja teised ravimid, mis võivad pikendada QTc-d (vt lõik 4.5)]. Hüpokaleemia ja hüpomagneemia esinemine võib seda toimet veelgi süvendada.

Soovitav on jälgida ravimi toimet QTc-le ja teha elektrokardiogramm (EKG) enne ravi alustamist bosutiniibiga ja kliinilisel näidustusel. Hüpokaleemia või hüpomagneemia tuleb korrigeerida enne bosutiniibi manustamist ja neid seisundeid tuleb ravi ajal perioodiliselt jälgida.

Neerukahjustus

Ravi bosutiniibiga võib KML-iga täiskasvanud patsientidel ja lastel neerufunktsioon halvendada kliiniliselt olulisel määral. Kliinilistes uuringutes on bosutiniibiga ravitud patsientidel täheldatud hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) vähenemist aja jooksul (vt lõik 4.8).

Tähtis on hinnata neerufunktsiooni enne ravi alustamist ja bosutiniibravi ajal patsiente hoolikalt jälgida, pöörates erilist tähelepanu neile, kellel on olemasolev neerukahjustus või neerude funktsioonihäirete tekkimise riskitegureid, sealhulgas potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite, näiteks diureetikumide, angiotensiini konverteeritava ensüümi (AKE) inhibiitorite, angiotensiini retseptori blokaatorite ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegne kasutamine.

Neerukahjustuse uuringus suurenes mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel bosutiniibi kontsentratsioon. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

KML-i uuringutesse ei kaasatud patsiente seerumi kreatiniinisaldusega $> 1,5 \times \text{ULN}$ (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Piiratud kliinilisi andmeid ($n = 3$) on mõõduka neerukahjustusega KML-i patsientide kohta, kellele manustati bosutiniibi suurendatud annus 600 mg.

Aasia päritolu inimesed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi järgi on Aasia päritolu inimestel ravimi kliirens aeglasem, põhjustades ekspositsiooni suurenemise. Seega tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes, eriti annuse suurendamise korral.

Masked nahareaktsioonid

Bosutiniib võib põhjustada raskeid nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Patsientidel, kellel esineb ravi ajal raske nahareaktsioon, tuleb bosutiniibi kasutamine alaliselt lõpetada.

Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) võimaliku esinemise tõttu on enne bosutiniibi kasutamise alustamist soovitatav korrigeerida kliiniliselt olulist dehüdratsiooni ja ravida kõrget kusihaape sisaldust (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi reaktiveerumine

Patsientidel, kes on B-hepatiidi (HBV) viiruse kroonilised kandjad, on pärast BCR-ABL-i türosiinkinaasi inhibiitorite (TKI) manustamist tekkinud selle reaktiveerumine. Mõnel juhul oli tagajärjeks äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri.

Enne bosutiniibravi alustamist tuleb patsiente HBV infektsiooni suhtes testida. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed HBV seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning HBV ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni testi tulemus on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning HBV ravi spetsialistidega. Bosutiniibravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Fotosensitiivsus

Bosutiniibraviga seotud fotosensitiivsuse riski tõttu tuleb vältida või minimeerida kokkupuudet otsese päikesevalguse või ultraviolettkiirgusega (UV). Patsientidel soovitatakse kasutada kaitseriietust ja päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF).

Tsütokroom P-450 (CYP)3A inhibiitorid

Bosutiniibi kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 4.5).

Võimaluse korral on soovitatav valida mõni teine ravim, millel ei ole või on minimaalne CYP3A inhibeeriv toime.

Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit tuleb manustada bosutiniibravi ajal, tuleb kaaluda bosutiniibravi katkestamist või bosutiniibi annuse vähendamist.

CYP3A indutseerijad

Bosutiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni vähenemine (vt lõik 4.5).

Toidu toime

Greipfruuditooteid, sealhulgas greibimahla ja teisi teadaolevalt CYP3A-d inhibeerivaid toiduaineid tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 100 mg, 400 mg või 500 mg õhukese polümeerikattega tableti ja ühes 50 mg või 100 mg kõvakapslis. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente tuleb teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed bosutiniibile

CYP3A inhibiitorid

Bosutiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (sealhulgas, kuid mitte ainult, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, mibefradiil, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, botsepreviir, telapreviir, greipfruuti sisaldavad tooted, sealhulgas greipfruudimahla) või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (sealhulgas, kuid mitte ainult, flukonasool, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil, amprenaviir, atasanaviir, darunaviir/ritonaviir, fosamprenaviir, aprepitant, krisotiniib, imatiniib) tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine.

Nõrkade CYP3A inhibiitorite kasutamisel koos bosutiniibiga tuleb olla ettevaatlik.

Võimaluse korral on soovitatav valida mõni teine ravim, millel ei ole või on minimaalne CYP3A ensüümi inhibeeriv toime.

Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit tuleb manustada bosutiniibravi ajal, peab kaaluma bosutiniibravi katkestamist või bosutiniibi annuse vähendamist.

24 osalejaga tervetel läbi viidud uuringus, kus manustati ööpäevas 400 mg ketokonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) 5 annust koos 100 mg bosutiniibi üksikannusega tühja kõhu peale, suurendas ketokonasool bosutiniibi C_{max} -i 5,2 korda ja bosutiniibi AUC-d 8,6 korda võrreldes ainult bosutiniibi manustamisega.

Tervetel läbi viidud 20 osalejaga uuringus, kus 125 mg aprepitanti (mõõdukas CYP3A inhibiitor) manustati üksikannusena koos 500 mg bosutiniibi üksikannusega täiskõhu tingimustes, suurendas aprepitant bosutiniibi C_{max} -i 1,5 korda ja bosutiniibi AUC-d plasmas 2,0 korda võrreldes ainult bosutiniibi manustamisega.

CYP3A indutseerijad

Bosutiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult, karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna) või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult, bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) tuleb vältida, sest tekib bosutiniibi plasmakontsentratsiooni vähenemine.

Rifampitsiini ja bosutiniibi koosmanustamisel vähenes oluliselt bosutiniibi kontsentratsioon plasmas. On ebatõenäoline, et bosutiniibi annuse suurendamine kompenseeriks tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijate poolt põhjustatud bosutiniibi kontsentratsiooni languse.

Nõrkade CYP3A indutseerijate kasutamisel koos bosutiniibiga tuleb olla ettevaatlik. Pärast bosutiniibi üksikannuse samaaegset manustamist koos kuue 600 mg rifampitsiini ööpäevase annusega 24 tervele täis kõhuga uuringus osalejale vähenes bosutiniibi plasmataase (C_{max} ja AUC plasmata) vastavalt 14% ja 6% võrreldes üksnes 500 mg bosutiniibi manustamisega.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Bosutiniibi manustamisel koos PPI-dega tuleb olla ettevaatlik. Lühikese toimeajaga antatsiide tuleb kaaluda alternatiivina PPI-dele ning bosutiniibi ja antatsiide tuleb võimaluse korral manustada eraldi aegadel (st bosutiniibi võtta hommikul ja antatsiide öhtul). Bosutiniibi *in vitro* lahustuvus vees sõltub pH-st. Kui 24 tervele vabatahtlikule manustati tühja kõhuga bosutiniibi suukaudne üksikannus (400 mg) koos lansoprasooliga (60 mg ööpäevas mitmel järjestikusel päeval), vähenesid bosutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 54% ja 74% võrreldes üksnes bosutiniibi (400 mg) manustamisega.

Bosutiniibi toime teistele ravimitele

Tervetel läbi viidud kahekümne seitsme osalejaga uuringus, kus 500 mg bosutiniibi manustati üksikannusena koos 150 mg dabigatraaneteksilaadiga mesülaadi vormis [P-glükoproteiini (P-gp) substraat] üksikannusega täiskõhu tingimustes, ei suurendanud bosutiniib dabigatraani C_{max} -i ega AUC-d plasmas võrreldes ainult dabigatraaneteksilaadi mesülaadi vormis manustamisega. Uuringutulemused näitavad, et bosutiniibil ei ilmne kliiniliselt olulisi P-gp-d inhibeerivaid toimeid.

In vitro uuring viitab sellele, et terapeutilistes annustes tõenäoliselt ei teki ravimitevahelisi koostoimeid ravimitega, mis on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 substraadid kuna bosutiniib ei indutseeri neid ensüüme.

In vitro uuringud viitavad sellele, et terapeutilistes annustes tõenäoliselt ei teki ravimitevahelisi koostoimeid ravimitega, mis on CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 substraadid kuna bosutiniib ei inhibeeri neid ensüüme.

In vitro uuringud viitavad sellele, et kliiniliselt olulistes annustes manustatud bosutiniib võib vähesel määral inhibeerida rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP, süsteemselt), orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 ja OATP1B3, orgaaniliste aniooni transporterite (*organic anion transporter*, OAT)1, OAT3, orgaaniliste katiooni transporterite (*organic cation transporter*, OCT)2 toimet, kuid võib inhibeerida BCRP-d seedetraktis ja transporterit OCT1.

Antiarütmilised ravimid ja muud ained, mis võivad QT-d pikendada

Bosutiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb või võib tekkida QT pikenemine, sealhulgas patsientidel, kes võtavad antiarütmilisi ravimeid (nagu amiodaroon, disopüramiid, prokainamiid, kinidiin ja sotalool) või teisi ravimeid, mis võivad viia QT pikenemisele (nagu klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, domperidoon, haloperidool, metadoon ja moksiflokatsiin) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada kasutada ravi ajal bosutiniibiga ja vähemalt üks kuu pärast viimast annust tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältida rasestumist ravi ajal bosutiniibiga. Peale selle tuleb patsienti nõustada, et oksendamine või kõhulahtisus võivad vähendada suukaudsete kontratseptiivide efektiivsust, takistades ravimi täielikku imendumist.

Rasedus

Bosutiniibi kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3). Bosutiniibi kasutamine ei ole soovitatav raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui bosutiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub bosutiniibi võtmise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas bosutiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Radioaktiivse [¹⁴C]-ga märgistatud bosutiniibi uuring rottidel näitas bosutiniibist pärineva radioaktiivsuse eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Võimalikku riski imikule ei saa välistada. Ravi ajal bosutiniibiga tuleb rinnaga toitmise katkestada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste leidude alusel võib bosutiniib häirida inimestel reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust (vt lõik 5.3). Meestel, keda ravitakse bosutiniibiga, tuleb soovitada enne ravi alustamist küsida nõu sperma säilitamise kohta, kuna bosutiniibravi võib vähendada fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bosutiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski, kui bosutiniibi võtval patsiendil esineb peeringlus, kurnatus, nägemishäired või muud kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet, peab patsient neist tegevustest hoiduma, kuni kõrvaltoimed mööduvad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kokku 1372 leukeemiaga täiskasvanud patsienti said monoteeraapiana vähemalt ühe annuse bosutiniibi. Ravi kestuse mediaan oli 26,30 kuud (vahemik: 0,03...170,49 kuud). Neil patsientidel oli kas esmakordselt diagnoositud KF KML või raviresistentne KF, AF või BF KML või akuutne lümfoblastne Ph⁺ leukeemia (ALL) või nad ei talunud varasemat ravi. Ohutusanalüüs sisaldas lõpetatud jätku-uuringu andmeid.

Vähemalt üks ükskõik millise toksilisuse astmega kõrvaltoime esines 1349 patsiendil (98,3%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 20\%$ -l patsientidest, olid kõhulahtisus (80,4%), iiveldus (41,5%), kõhuvalu (35,6%), trombotsütopeenia (34,4%), oksendamine (33,7%), lööve (32,8%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (28,0%), aneemia (27,2%), pürektsia (23,4%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (22,5%), väsimus (32%) ja peavalu (20,3%). Vähemalt ühest 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimest teatati 943 patsiendil (68,7%). 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 5\%$ -l patsientidest, olid trombotsütopeenia (19,7%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (14,6%), neutropeenia (10,6%), kõhulahtisus (10,6%), aneemia (10,3%), lipaasi aktiivsuse suurenemine (10,1%), ASAT aktiivsuse suurenemine (6,7%) ja lööve (5,0%).

Kõrvaltoimete loetelu

Need kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi ja sageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 – kõrvaltoimed bosutiniibiga

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	nasofarüingiit hingamisteede infektsioon ^a
Sage	gripp ^b pneumoonia ^c bronhiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Aeg-ajalt	tuumori lüüsi sündroom ^{**}
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	trombotsütopeenia ^d aneemia ^e neutropeenia ^f
Sage	leukopeenia ^g
Aeg-ajalt	febriilne neutropeenia granulotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	ülitundlikkus ravimi suhtes
Aeg-ajalt	anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	hüpofosfateemia ^h dehüdratsioon hüperkaleemia ⁱ
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu pearinglus
Sage	düsgeusia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	tinnitus
Südame häired	
Sage	perikardiefusioon, südamepuudulikkus ^j , südame isheemia ^k
Aeg-ajalt	perikardiit
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpertensioon ^l
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	köha düsnoe pleuraefusioon
Sage	pulmonaalne hüpertensioon ^m
Aeg-ajalt	hingamispudulikkus äge kopsuturse ⁿ
Teadmata	interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus iiveldus kõhuvalu ^o oksendamine
Sage	gastriit seedetrakti verejooks ^p äge pankreatiit ^q

Maksa ja sapiteede häired	
Sage	kõrvalekalded maksafunktsioonis ^r hepatotoksilisus ^s
Aeg-ajalt	maksakahjustus ^t
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^u
Sage	pruritus akne urtikaaria fotosensitiivsusreaktsioon ^v
Aeg-ajalt	ravimlööve eksfoliatiivne lööve mitmekujuline erüteem
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ^{**} , epidermise toksiline nekrolüüs ^{**}
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, seljavalu
Sage	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	äge neerukahjustus neerupuudulikkus neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus ^w püreksia ödeem ^x
Sage	valu rindkeres ^y valu
Uuringud	
Väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^z aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine lipaasi aktiivsuse suurenemine ^{aa} vere kreatiniinisalduse suurenemine
Sage	amülaasi aktiivsuse suurenemine ^{bb} vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine vere bilirubiinisalduse suurenemine ^{cc} gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine QT pikenemine elektrokardiogrammil ^{dd}

- a Hingamisteede infektsioon hõlmab alumiste hingamisteede infektsiooni, hingamisteede infektsiooni, viiruslikku hingamisteede infektsiooni, ülemiste hingamisteede infektsiooni, viiruslikku ülemiste hingamisteede infektsiooni.
- b Gripp hõlmab H1N1-grippi, grippi.
- c Pneumoonia hõlmab atüüpilist pneumooniat, pneumooniat, bakteriaalset pneumooniat, fungaalset pneumooniat, nekrotiseerivat pneumooniat, streptokoki põhjustatud pneumooniat.
- d Trombotsütopeenia hõlmab trombotsüütide arvu vähenemist, trombotsütopeeniat.
- e Aneemia hõlmab aneemiat, hemoglobiinisalduse vähenemist, erütrotsüütide arvu vähenemist.
- f Neutropeenia hõlmab neutropeeniat, neutrofiilide arvu vähenemist.
- g Leukopeenia hõlmab leukopeeniat, leukotsüütide arvu vähenemist.
- h Hüpfosfateemia hõlmab vere fosforisisalduse vähenemist, hüpfosfateemiat.
- i Hüperkaleemia hõlmab vere kaaliumisisalduse suurenemist, hüperkaleemiat.
- j Südamepuudulikkus hõlmab südamepuudulikkust, ägedat südamepuudulikkust, kroonilist südamepuudulikkust, südame paispuudulikkust, kardiogeenset šokki, kardiorenaalset sündroomi, väljutusfraktsiooni vähenemist, vasaku vatsakese puudulikkust.
- k Südame isheemia hõlmab ägedat koronaarsündroomi, ägedat müokardiinfarkti, stenokardiat, ebastabiilset stenokardiat, koronaararteri ateroskleroosi, koronaararterite haigust, koronaararteri oklusiooni, koronaararteri stenoosi, müokardiinfarkti, müokardi isheemiat, troponiinisalduse suurenemist.

- l Hüpertensioon hõlmab vererõhu tõusu, süstoolse vererõhu tõusu, essentsiaalset hüpertensiooni, hüpertensiooni, hüpertensiivset kriisi.
- m Pulmonaalne hüpertensioon hõlmab pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni, kopsuarteri rõhu tõusu, pulmonaalset hüpertensiooni.
- n Äge kopsuturse hõlmab ägedat kopsuturset, kopsuturset.
- o Kõhuvalu hõlmab ebamugavustunnet kõhus, kõhuvalu, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhupiirkonna hellust, valu seedetraktis.
- p Seedetrakti verejooks hõlmab anaalset verejooksu, maoverejooksu, verejooksu seedetraktis, verejooksu soolestikus, verejooksu seedetrakti alaosas, rektaalset verejooksu, verejooksu seedetrakti ülaosas.
- q Äge pankreatiit hõlmab pankreatiiti, ägedat pankreatiiti.
- r Kõrvalekalded maksafunktsioonis hõlmavad maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides, maksafunktsiooni analüüsides väärtuste suurenemist, transaminaaside aktiivsuse suurenemist.
- s Hepatotoksilisus hõlmab hepatiiti, toksilist hepatiiti, hepatotoksilisust, maksahäireid.
- t Maksakahjustus hõlmab ravimist tingitud maksakahjustust, hepatotsellulaarset kahjustust, maksakahjustust.
- u Lööve hõlmab löövet, makulaarset löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, sügelevat löövet.
- v Fotosensitiivsusreaktsioon hõlmab fotosensitiivsusreaktsiooni, polümorfset valguslöövet.
- w Väsimus hõlmab asteeniat, väsimust, üldist halba enesetunnet.
- x Ödeem hõlmab silmalau ödeemi, näo ödeemi, generaliseerunud ödeemi, lokaliseerunud ödeemi, ödeemi, perifeerset ödeemi, periorbitaalset ödeemi, periorbitaalset turset, perifeerset turset, turset, silmalau turset.
- y Valu rindkeres hõlmab ebamugavustunnet rindkeres, valu rindkeres.
- z Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine hõlmab kõrvalekallet alaniini aminotransferaasi aktiivsuses, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist.
- aa Lipaasi aktiivsuse suurenemine hõlmab hüperlipaseemiat, lipaasi aktiivsuse suurenemist.
- bb Amülaasi aktiivsuse suurenemine hõlmab amülaasi aktiivsuse suurenemist, hüperamüläseemiat.
- cc Vere bilirubiinisalduse suurenemine hõlmab konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemist, vere bilirubiinisalduse suurenemist, konjugeerimata bilirubiini sisalduse suurenemist, hüperbilirubineemiat.
- dd QT pikenemine elektrokardiogrammil hõlmab QT pikenemist elektrokardiogrammil, pika QT sündroomi.

** Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime täiskasvanutel.

Lapsed

Mitmekeskuselises rahvusvahelises ühe ravirühmaga avatud I/II faasi uuringus BCHILD said kokku 55 last vanuses ≥ 1 aastat vähemalt 1 annuse bosutiniibi. Ravi kestuse mediaan oli 13,5 kuud (vahemik: 0,2...60,9 kuud). Neil patsientidel oli kas esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML või esines KF Ph+ KML-i ja AF Ph+ KML-i varasema ravi suhtes resistentsus või talumatus.

54 (98,2%) lapsel teatati vähemalt ühest toksilisuse mis tahes astmega kõrvaltoimest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (82%), kõhuvalu (65%), oksendamine (56%), iiveldus (51%), lööve (36%), väsimus (35%), trombotsütopeenia (35%), peavalu (33%), püreksia (33%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (29%) ja söögiisu vähenemine (24%).

Kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia (18%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (15%) ja kõhulahtisus (13%).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Uuringus BCHILD osalenud 55 lapsel esines vere ja lümfisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh trombotsütopeeniat 19 patsiendil (34,5%), aneemiat 10 patsiendil (18,2%) ja neutropeeniat 7 patsiendil (12,7%). Üks patsient lõpetas ravi 4. astme neutropeenia tõttu. Vere ja lümfisüsteemiga seotud kõrvaltoimetega patsientidest leevenesid 37,5%-l kõrvaltoimed pärast ravi ajutist katkestamist ja 16,7%-l tuli annust vähendada. Ravi ajutiselt katkestanud ja ravi taasalustanud patsientidel ei esinenud enam vere ja lümfisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Aja mediaan kõrvaltoime esimese juhuni oli

13 päeva (vahemik: 1...757 päeva) ja 3. või 4. astme kõrvaltoime kumulatiivse kestuse mediaan oli 16,0 päeva (vahemik: 4...47 päeva).

Maksa ja sapiteede häired

Laboratoorsete andmete põhjal esines 55 osalejal vastavalt 67,3% ja 63,6%-l ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist ja 43 osalejal (78,2%) suurenes kas ALAT-i või ASAT-i aktiivsus. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemise juhtudest esines tavaliselt ravi alguses; ükskõik millise astme transaminaaside aktiivsuse suurenemisega osalejate hulgas esines 83,7%-l esimene juht esimese 3 kuu jooksul. ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise algusaja mediaan oli vastavalt 22,0 päeva (vahemik: 9...847 päeva) ja 18,5 päeva (vahemik: 9...169 päeva). ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise 3. ja 4. astme kõrvaltoime kestuse mediaan oli vastavalt 18,0 päeva (vahemik: 2...132 päeva) ja 12 päeva (vahemik: 5...19 päeva).

Seedetrakti häired

Uuringus BCHILD osalenud 55 bosutiniibiga ravitud lapsest esines seedetrakti häiretest kõhulahtisust, oksendamist ja iiveldust vastavalt 81,8%-l, 56,4%-l ja 50,9%-l patsientidest. Kolm patsienti (5,5%) katkestasid bosutiniibiga ravi kõhulahtisuse ($n = 3$), kõhuvalu ($n = 2$), iivelduse ($n = 1$) ja/või oksendamise ($n = 1$) tõttu. Seedetrakti häiretega lastest leevenesid 9-l (19%) kõrvaltoimed pärast ravi ajutist katkestamist ja 4-l (8,3%) tuli annust vähendada. Ravi ajutist katkestamist vajanud 9 patsiendist taasalustati ravi 8-l (88,9%). Neist 55,6%-l oli ravi taasalustamine edukas. Kõhulahtisuse algusaja mediaan oli 2 päeva ja ükskõik millise raskusastmega kõhulahtisuse kestuse mediaan oli 2 päeva.

Neerude häired

Lastel tehtud uuringus oli 45 (82%) patsiendil 55-st eGFR uuringu alguses normaalne (≥ 90 ml / min / $1,73$ m², hinnatud Schwartz'i valemiga). Neist 45 patsiendist 19-l (34,5%) vähenes eGFR 13,47. kuuks 1. astme ($60 < 90$ ml / min / $1,73$ m²) ja 1-l (1,8%) 2. astme ($30 < 60$ ml / min / $1,73$ m²) neerupuudulikkuse väärtuseni. Olenemata uuringueelsetest väärtustest ei vähenenud pärast uuringu algust ühelgi osalejal eGFR väärtuseni < 45 ml / min / $1,73$ m².

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere ja lümfisüsteemi häired

372-st (27,1%) aneemia kõrvaltoimega täiskasvanud patsiendist kuus katkestas ravi bosutiniibiga aneemia tõttu. Maksimaalselt 1. astme toksilisus esines 95 patsiendil (25,5%), 2. astme toksilisus 135 patsiendil (36,3%), 3. astme toksilisus 113 patsiendil (30,4%) ja 4. astme toksilisus 29 patsiendil (7,8%). Patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 29 päeva (vahemik: 1...3999 päeva) ja sündmuse kestuse mediaan oli 22 päeva (vahemik 1...3682 päeva).

209-st (15,2%) neutropeenia kõrvaltoimetega täiskasvanud patsiendist 19 katkestas ravi bosutiniibiga neutropeenia tõttu. Maksimaalselt 1. astme toksilisus esines 19 patsiendil (9,1%), 2. astme toksilisus 45 patsiendil (21,5%), 3. astme toksilisus 95 patsiendil (45,5%) ja 4. astme toksilisus 50 patsiendil (23,9%). Nende patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 56 päeva (vahemik 1...1769 päeva) ja sündmuse kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik 1...913 päeva).

472-st (34,4%) trombotsütopeenia kõrvaltoimetega täiskasvanud patsiendist 42 patsienti katkestas ravi bosutiniibiga trombotsütopeenia tõttu. Maksimaalselt 1. astme toksilisus esines 114 patsiendil (24,2%), 2. astme toksilisus 88 patsiendil (18,6%), 3. astme toksilisus 172 patsiendil (36,4%) ja 4. astme toksilisus 98 patsiendil (20,8%). Nende patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 28 päeva (vahemik: 1...1688 päeva) ja sündmuse kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik: 1...3921 päeva).

Maksa ja sapiteede häired

Nendel täiskasvanud patsientidel, kellel kõrvaltoimetena teatati ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest (kõik astmed), oli täheldatud algusaja mediaan ALAT-i ja ASAT-i puhul 29 päeva, vahemikus 1...3995 päeva. Sündmuse kestuse mediaan oli ALAT-i puhul 17 päeva (vahemik: 1...1148 päeva) ja ASAT-i puhul 15 päeva (vahemik: 1...803 päeva).

Kahel bosutiniibiga ravitud täiskasvanud uuritava 1711-st (0,1%) esines ravimist tingitud maksakahjustusele iseloomulik leid (määratletud kui samaaegne ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine $> 2 \times \text{ULN}$ koos aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemisega $< 2 \times \text{ULN}$) ilma alternatiivse põhjusega.

B-hepatiidi reaktiveerumine

Seoses BCR-ABL TKI-dega on teatatud B-hepatiidi reaktiveerumisest. Mõnel juhul oli tagajärjeks äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

1103-st (80,4%) kõhulahtisusega patsiendist 14 katkestas selle tõttu ravi bosutiniibiga. Kõhulahtisuse raviks manustati samal ajal ravimeid 756 patsiendile (68,5%). Maksimaalselt 1. astme toksilisus esines 575 patsiendil (52,1%), 2. astme toksilisus 383 patsiendil (34,7%), 3. astme toksilisus 144 patsiendil (13,1%); 1-l patsiendil (0,1%) esines 4. astme toksilisus. Kõhulahtisusega patsientide hulgas oli aja mediaan esimese sündmuseni 2 päeva (vahemik: 1...2702 päeva) ja ükskõik millise astme kõhulahtisuse kestuse mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1...4247 päeva).

1103-st kõhulahtisusega patsiendist katkestati ravi 218 patsiendil (19,8%) ja neist 208-l (95,4%) taasalustati ravi bosutiniibiga. Neist, kellel taasalustati ravi, ei esinenud 201 patsiendil (96,6%) uut kõhulahtisuse juhtumit või ei katkestanud nad ravi bosutiniibiga järgneva kõhulahtisuse tõttu.

Südame häired

1372 patsiendist esines südamepuudulikkust 50 patsiendil (3,6%) ja südame isheemia juhte 57 patsiendil (4,2%).

Seitsmel patsiendil (0,5%) esines QTcF-i pikenemine (üle 500 ms). 11 patsiendil (0,8%) esines QTcF-i > 60 ms pikenemist algväärtusest. Ravile allumatu või väljendunud kardiovaskulaarse haigusega, sealhulgas QTc pikenemisega patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

Neerude häired

Esmakordselt diagnoositud KF KML-iga patsientidel, keda raviti annusega 400 mg, oli eGFR-i (hinnatud MDRD valemiga) vähenemise mediaan ravieelsega võrreldes pärast 1-aastast ravi 11,1 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ ja pärast 5-aastast ravi 14,1 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$. Varem mitteravitud KLM-iga patsientidel, keda raviti annusega 500 mg, oli eGFR-i vähenemise mediaan pärast 1-aastast ravi 9,2 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$, pärast 5-aastast ravi 12,0 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ ja pärast 10-aastast ravi 16,6 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$. Eelnevalt ravitud KF KML-iga ja kaugelearenenud KLM-iga patsientidel, keda raviti annusega 500 mg, oli eGFR-i vähenemise mediaan pärast 1-aastast ravi 7,6 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$, pärast 5-aastast ravi 12,3 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ ja pärast 10-aastast ravi 15,9 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$. Varem ühe või enama TKI-ga ravitud Ph+ KML-iga patsientidel, keda raviti annusega 500 mg, oli eGFR-i vähenemise mediaan ravieelsega võrreldes pärast 1-aastast ravi 9,2 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ ja pärast 4-aastast ravi 14,5 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemus bosutiniibi üleannustamisega piirdus kliinilistes uuringutes üksikute juhtudega. Patsiente, kes võtavad bosutiniibi üleannuse, tuleb jälgida ja rakendada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA04.

Toimemehhanism

Bosutiniib kuulub ravimite farmakoloogilisse klassi, mida nimetatakse kinaasi inhibiitoriteks. Bosutiniib inhibeerib hálbinud BCR-ABL-i kinaasi, mis soodustab KML-i. Mudeluuringud viitavad sellele, et bosutiniib seostub BCR-ABL-i kinaasi domeeniga. Bosutiniib on samuti Src kinaaside perekonna (kuhu kuuluvad Src, Lyn ja Hck) inhibiitor. Bosutiniib inhibeerib minimaalselt trombotsüütide kasvufaktori (*platelet-derived growth factor*, PDGF) retseptorit ja c-Kit-i.

In vitro uuringutes inhibeerib bosutiniib välja kujunenud KML-i rakuliinide, Ph+ ALL rakuliinide ja patsientidelt saadud esmaste primitiivsete KML-i rakkude proliferatsiooni ning elulemust. Bosutiniib inhibeeris 18-st hiire müeloidsetel rakuliinidel ekspresseeritud BCR-ABL-i imatiniibresistentset vormist 16. Ravi bosutiniibiga vähendas karvututel hiirtel kasvavate KML-i kasvajate suurust ja inhibeeris BCR-ABL-i imatiniibresistentseid vorme ekspresseerivate hiire müeloidsete kasvajate kasvu. Bosutiniib inhibeerib samuti retseptor-türosiinkinaasi c-Fms-i, EphA ja B retseptoreid, Trk perekonna kinaase, Axl-i perekonna kinaase, Tec perekonna kinaase, mõningaid ErbB perekonna liikmeid, mitteretseptor-türosiinkinaasi Csk, Ste20 perekonna seriini/treoniini kinaase ja kaht kalmoduliinsõltuvat proteiini kinaasi.

Farmakodünaamilised toimed

500 mg bosutiniibi toimet QTc-le hinnati randomiseeritud, üksikannusega, topeltpimesdas (bosutiniibi suhtes), ristuv, platseebo ja moksifloksatsiiniga kontrolliga avatud uuringus tervetel uuringus osalejatel.

Sellest uuringust pärinevad andmed näitavad, et tervetel isikutel ei pikenda bosutiniib QTc-d annuses 500 mg ööpäevas koos toiduga ja tingimustes, mis tekitavad supratherapeutilisi plasmakontsentratsioone. Pärast bosutiniibi 500 mg üksikannuse (terapeutilise annuse) ja bosutiniibi 500 mg annuse manustamist koos 400 mg ketokonasooliga (bosutiniibi supratherapeutiliste kontsentratsioonide saavutamiseks) tervetele uuringus osalejatele oli QTc keskmise muutuse ühepoolse 95% usaldusvahemiku (CI) ülemine piir alla 10 ms kõigil ajahetkedel pärast bosutiniibi manustamist. Ei täheldatud mingeid kõrvaltoimeid, mis viitaksid QTc pikenemisele.

Uuringus maksakahjustusega patsientidel täheldati QTc pikenemise > 450 ms sagedamat esinemist koos maksatalitluse halvenemisega. I/II faasi kliinilises uuringus varem ravitud Ph+ leukeemiatega patsientidel, keda raviti bosutiniibiga annuses 500 mg, täheldati QTcF-i pikenemist > 60 ms võrreldes lähteväärtusega üheksal (1,6%) patsiendil 570-st. III faasi kliinilises uuringus esmakordselt diagnoositud KF KML-iga patsientidel, keda raviti bosutiniibiga annuses 400 mg, ei olnud bosutiniibi ravirühmas (N = 268) ühtegi patsienti, kellel QTcF oleks suurenenud > 60 ms võrreldes lähteväärtusega. III faasi kliinilises uuringus esmakordselt diagnoositud Ph+KF KML-iga patsientidel, keda raviti bosutiniibiga annuses 500 mg, täheldati QTcF-i pikenemist > 60 ms võrreldes lähteväärtusega kahel (0,8%) patsiendil 248-st bosutiniibi saanud patsiendist. IV faasi kliinilises uuringus varem 1 või enama TKI-ga ravitud Ph+ KML-iga patsiendil, keda raviti bosutiniibiga annuses 500 mg, (N = 163), ei olnud ühtegi patsienti, kellel QTcF oleks pikenenud > 60 ms võrreldes lähteväärtusega. Bosutiniibi proarütmilist toimet ei saa välistada.

Kliiniline efektiivsus

Kliiniline uuring varem mitteravitud KF KML-iga täiskasvanud patsientidel

Bosutiniibi 400 mg uuring

Kahe ravirühmaga mitmekeskuselises avatud III faasi paremusuuringus võrreldi bosutiniibi 400 mg (üks kord ööpäevas) monoterapiaga efektiivsust ja ohutust imatiniibi 400 mg (üks kord ööpäevas) monoterapiaga esmakordselt diagnoositud Ph+ KF KML-iga täiskasvanud patsientidel. Uuringusse randomiseeriti 536 patsienti (kumbagi ravirühma 268 patsienti), kellel oli esmakordselt diagnoositud Ph+ või Ph- KF KML (ravikavatsuslik [*intent-to-treat*, ITT] populatsioon); neist 487 patsiendil oli b2a2 ja/või b3a2 tüüpi transkriptsioonidega Ph+ KML ning ravieelne BCR-ABL-i koopiate arv > 0 (modifitseeritud ravikavatsuslik [*modified intent-to-treat*, mITT] populatsioon).

Esmane tulemusnäitaja oli olulise molekulaarse ravivastusega (*major molecular response*, MMR) patsientide osakaal 12. kuul (48 nädalat) bosutiniibi ravirühmas võrreldes imatiniibi ravirühmaga mITT populatsioonis. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkriptsiooni olemasolu (kesklabori hinnangul).

Olulised teised tulemusnäitajad olid muu hulgas täielik tsütogeneetiline ravivastus (CCyR) 12. kuul, CCyR-i kestus, MMR-i kestus, tüsistusteta elulemus (*event-free survival*, EFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). CCyR 12. kuuks defineeriti kui Ph+ metafaaside puudumine kromosoomide märgistusanalüüsis, millega uuriti luuüdi aspiraadist saadud ≥ 20 metafaasi, või MMR, kui piisav tsütogeneetiline hindamine ei olnud võimalik. P-väärtused on kohandatud mitmekordseks võrdluseks ainult järgmistel tulemusnäitajatel: MMR 12. kuul ja CCyR 12. kuul.

mITT populatsiooni lähteväärtused olid kahe ravirühma võrdluses vanuse (vanuse mediaan oli bosutiniibirühmas 52 aastat ja imatiniibirühmas 53 aastat, 65-aastaste või vanemate patsientide osakaal oli vastavalt 19,5% ja 17,4%), soo (naisi vastavalt 42,3% ja 44,0%), rassi (europiide vastavalt 78,0% ja 77,6%, mongoliide 12,2% ja 12,4%, negriide 4,1% ja 4,1% ning muid rasse 5,7% ja 5,4%; lisaks oli imatiniibirühmas üks teadmata päritolu patsient) ja Sokali riskiskoori (väike risk vastavalt 35,0% ja 39,4%, mõõdukas risk 43,5% ja 38,2%, suur risk 21,5% ja 22,4%) osas hästi tasakaalustatud.

Pärast mITT populatsiooni 60-kuulist jälgimisperioodi said 60,2% bosutiniibravi saanud patsientidest (N = 246) ja 59,8% imatiniibiga ravitud patsientidest (N = 239) ikka veel esmavaliku ravi.

Pärast mITT populatsiooni 60-kuulist jälgimisperioodi oli haiguse AF või BF KML-iks progresseerumise tõttu ravi katkestanute osakaal bosutiniibravi rühmas 0,8% vs. 1,7% imatiniibiga ravitud patsientidest. Kuuel (2,4%) bosutiniibravi saanud patsiendil ja seitsmel (2,9%) imatiniibiga ravitud patsiendil teines haigus kas AF KML-iks või BF KML-iks. Mittoptimaalse ravivastuse või ravi ebaõnnestumise (uuringuarsti hinnangu põhjal) tõttu ravi katkestanute osakaal oli bosutiniibravi rühmas 5,3% vs. 15,5% imatiniibiga ravitud patsientidest. Kaksteist (4,9%) bosutiniibirühma patsienti ja 14 (5,8%) imatiniibravi saanud patsienti surid uuringus osalemise ajal. Muid täiendavaid transformatsioone ITT populatsioonis ei esinenud, ITT populatsiooni bosutiniibi ravirühmas oli 2 täiendavat surmajuhtu.

MMR-i ja CCyR-i efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5 – MMR 12. kuul ja 18. kuul ning CCyR 12. kuuks – kokkuvõtlikud tulemused võetud mITT populatsiooni ravirühmade kaupa

Ravivastus	Bosutiniib (N = 246)	Imatiniib (N = 241)	Šansside suhe (95% CI) ^a
Oluline molekulaarne ravivastus (n, %)			
MMR 12. kuul, n (%) (95% CI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Ühepoolne p-väärtus	0,0100 ^b		
MMR 18. kuul, n (%) (95% CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Ühepoolne p-väärtus	0,0208 ^c		
Täielik tsütogeneetiline ravivastus			
CCyR 12. kuuks, n (%) (95% CI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Ühepoolne p-väärtus	0,0037 ^b		

Märkus. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkriptsiooni olemasolu (kesklabori hinnangul). Täielik tsütogeneetiline ravivastus defineeriti kui Ph⁺ metafaaside puudumine kromosoomide märgistusanalüüsis, millega uuriti luuüdi aspiraadist saadud ≥ 20 metafaasi, või MMR, kui piisav tsütogeneetiline hindamine ei olnud võimalik.

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni onkogeen; CI = usaldusintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = täielik tsütogeneetiline ravivastus; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; N/n = patsientide arv; Ph⁺ = Philadelphia kromosoomiga.

^a Kohandatud randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skooriga.

^b Statistiliselt oluline võrdlus varem kindlaks tehtud olulisustasemel; tugineb randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skoori järgi stratifitseeritud CMH-analüüsil.

^c Tugineb randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skoori järgi stratifitseeritud CMH-analüüsil.

12. kuul oli MR⁴ määr (defineeritud kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i [mis vastab vähenemisele ≥ 4 logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud lähteväärtustest] ning vähemalt 9800 ABL-i transkriptsiooni olemasolu) mITT populatsioonis bosutiniibravi rühmas kõrgem kui imatiniibravi rühmas (vastavalt 20,7% [95% CI: 15,7%; 25,8%] vs. 12,0% [95% CI: 7,9%; 16,1%], šansside suhe 1,88 [95% CI: 1,15; 3,08], ühepoolne p-väärtus = 0,0052).

3., 6. ja 9. kuul oli MMR-i saavutanud patsientide osakaal bosutiniibravi rühmas suurem kui imatiniibravi rühmas (tabel 6).

Tabel 6 – MMR-i võrdlus 3., 6. ja 9. kuul mITT populatsiooni ravirühmade kaupa

Aeg	MMR-i saavutanud osalejate arv (%)		Šansside suhe (95% CI) ^a
	Bosutiniib (N = 246)	Imatiniib (N = 241)	
3. kuu (95% CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Ühepoolne p-väärtus ^b	0,0578		
6. kuu (95% CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Ühepoolne p-väärtus ^b	< 0,0001		
9. kuu (95% CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Ühepoolne p-väärtus ^b	0,0015		

Märkus. Osakaalud tuginevad igas ravirühmas osalenud patsientide arvul. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkriptsiooni olemasolu (kesklabori hinnangul). Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni onkogeen; CI = usaldusintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; N = patsientide arv.

^a Kohandatud randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skooriga.

^b Tugineb randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skoori järgi stratifitseeritud CMH-analüüsil.

60. kuuks oli mITT populatsioonis MMR-i, MR⁴ ja MR^{4,5} saavutanute osakaal bosutiniibirühmas suurem kui imatiniibirühmas (tabel 7). Tabelis 8 on kokkuvõte 60. kuuks MMR-i saavutanute kohta Sokali riskirühmade järgi.

Tabel 7 – kokkuvõte 60. kuuks molekulaarse ravivastuse saavutanutest mITT populatsioonis

Ravivastus	Bosutiniib (N = 246)	Imatiniib (N = 241)	Šansside suhe (95% CI) ^a
Molekulaarne ravivastus 60. kuuks, n (%) (95% CI)			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR ⁴	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MR ^{4,5}	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Märkus. MMR/MR⁴/MR^{4,5} defineeriti kui $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele $\geq 3/4/4,5$ logaritmitud väärtuse võrra lähteväärtustest) ning vähemalt 3000/9800/30 990 ABL-i transkriptsiooni olemasolu (kesklabori hinnangul).

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni onkogeen; CI = usaldusintervall; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; MR = molekulaarne ravivastus; N/n = patsientide arv.

^a Kohandatud randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skooriga.

Tabel 8 – kokkuvõtte 60. kuuks MMR-i saavutanute kohta mITT populatsioonis Sokali riskiskoori järgi

Ravivastus	Bosutiniib	Imatiniib	Šansside suhe (95% CI)
Väike risk Sokali skoori järgi MMR, n (%) (95% CI)	N = 86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N = 95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Mõõdukas risk Sokali skoori järgi MMR, n (%) (95% CI)	N = 107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N = 92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Suur risk Sokali skoori järgi MMR, n (%) (95% CI)	N = 53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N = 54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Märkus. Osakaalud tuginevad igas ravirühmas osalenud patsientide arvul. MMR defineeriti kui $\leq 0,1\%$ BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal (mis vastab vähenemisele ≥ 3 logaritmitud väärtuse võrra läheväärtustest) ning vähemalt 3000 ABL-i transkriptsiooni olemasolu (kesklabori hinnangul).

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni onkogeen; CI = usaldusintervall;

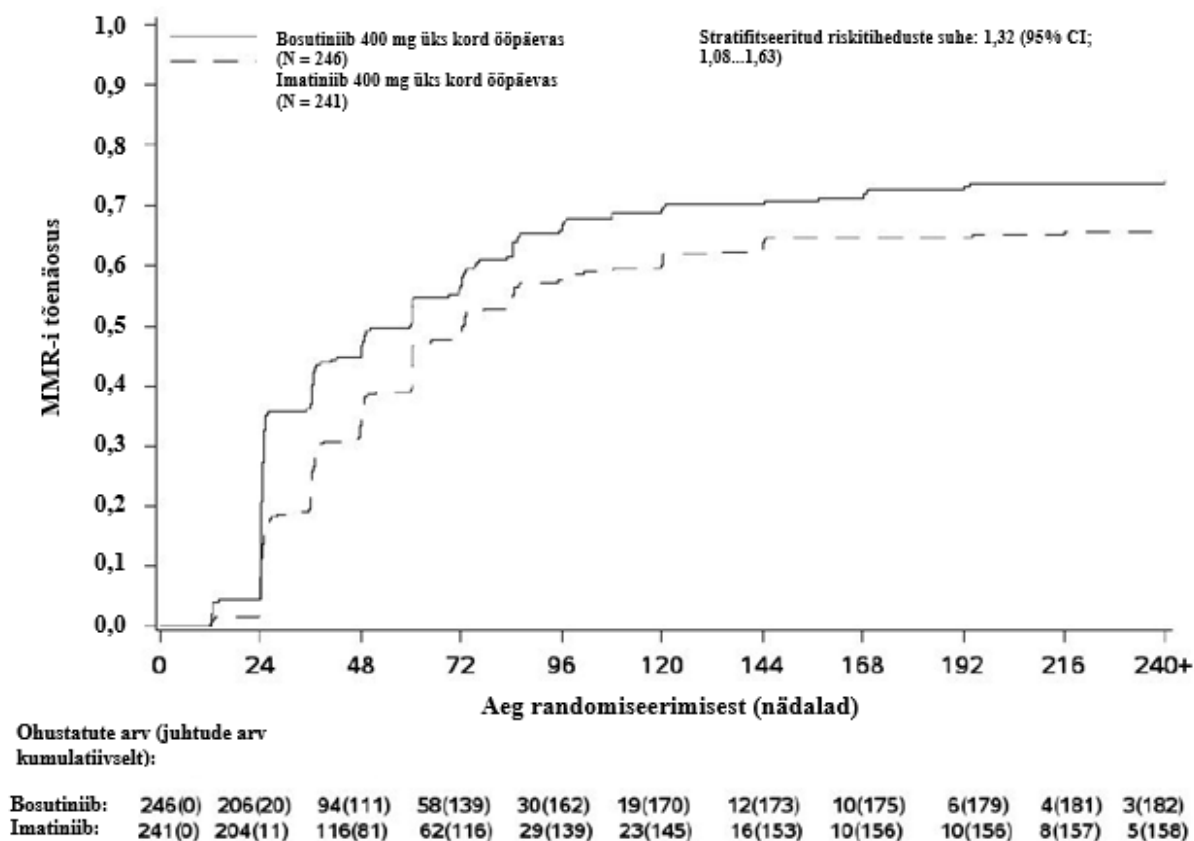
mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; N/n = patsientide arv.

CCyR-i kumulatiivne esinemissagedus pärast kohandamist enne CCyR-i saavutamist ravi katkestamise konkureeriva riskiga oli mITT populatsioonis bosutiniibravi rühmas suurem kui imatiniibravi rühmas (60. kuul vastavalt 83,3% [95% CI: 78,1%; 87,4%] vs. 76,8% [95% CI: 70,9%; 81,6%]; riskitiheduste suhe [*hazard ratio*, HR] stratifitseeritud võrdeliste alamjaotuste riskide mudelist: 1,35 [95% CI: 1,11; 1,64]). Mediaanaeg CCyR-i saavutamiseni (ainult ravivastusega patsientidel) oli bosutiniibravi rühmas 24,0 nädalat (vahemik: 11,4...120,7) võrreldes 24,3 nädalaga (vahemik: 11,4...96,6) imatiniibravi rühmas.

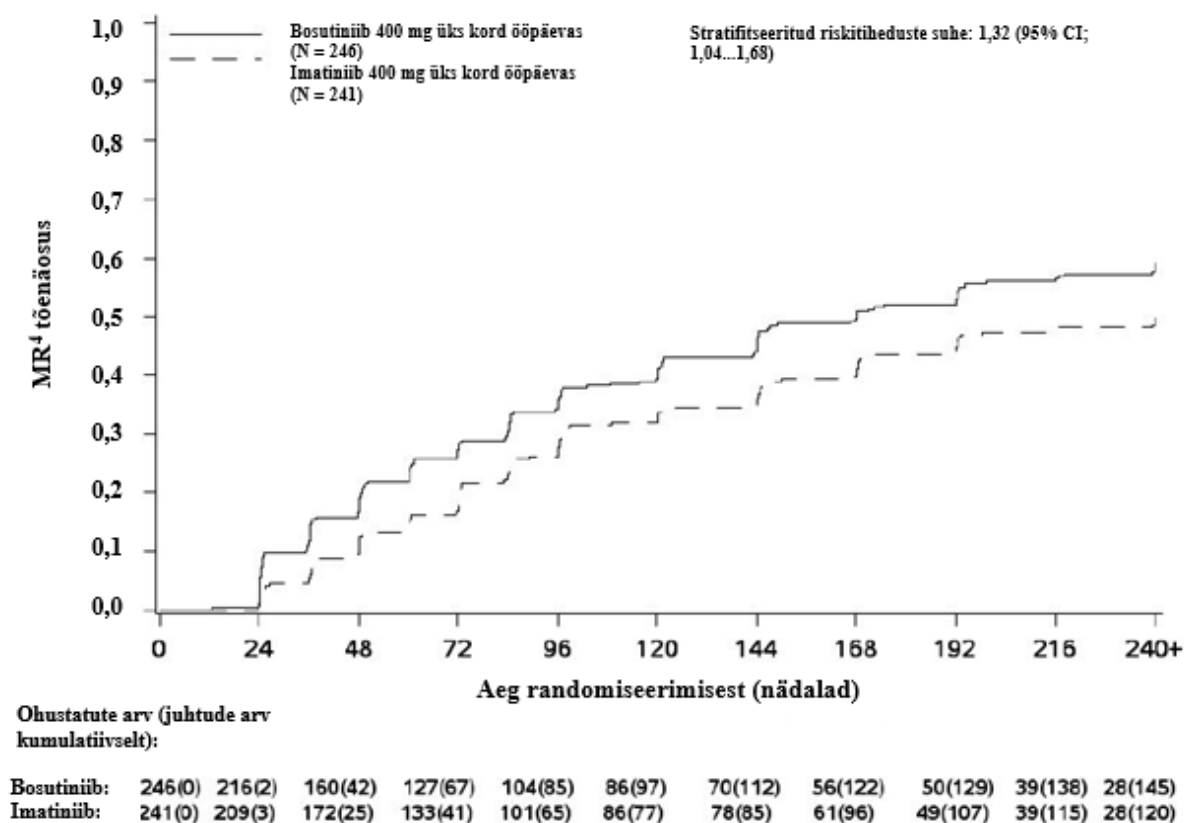
Mediaanaeg MMR, MR⁴ ja MR^{4.5} saavutamiseni (ainult ravivastusega patsientidel) oli mITT populatsiooni bosutiniibravi rühmas vastavalt 36,1 nädalat (vahemik: 11,9...241,9), 83,7 nädalat (vahemik: 12,4...244,3) ja 108,0 nädalat (vahemik: 24,1...242,1) ja imatiniibravi rühmas vastavalt 47,7 nädalat (vahemik: 12,1...216,1), 84,4 nädalat (vahemik: 23,6...241,9) ja 120,4 nädalat (vahemik: 24,6...240,7).

MMR-i, MR⁴ ja MR^{4.5} kumulatiivne esinemissagedus pärast kohandamist enne ravivastuse saavutamist ravi katkestamise konkureeriva riskiga oli bosutiniibiga ravi korral suurem kui imatiniibiga ravi korral, nagu näidatud joonistel 1...3.

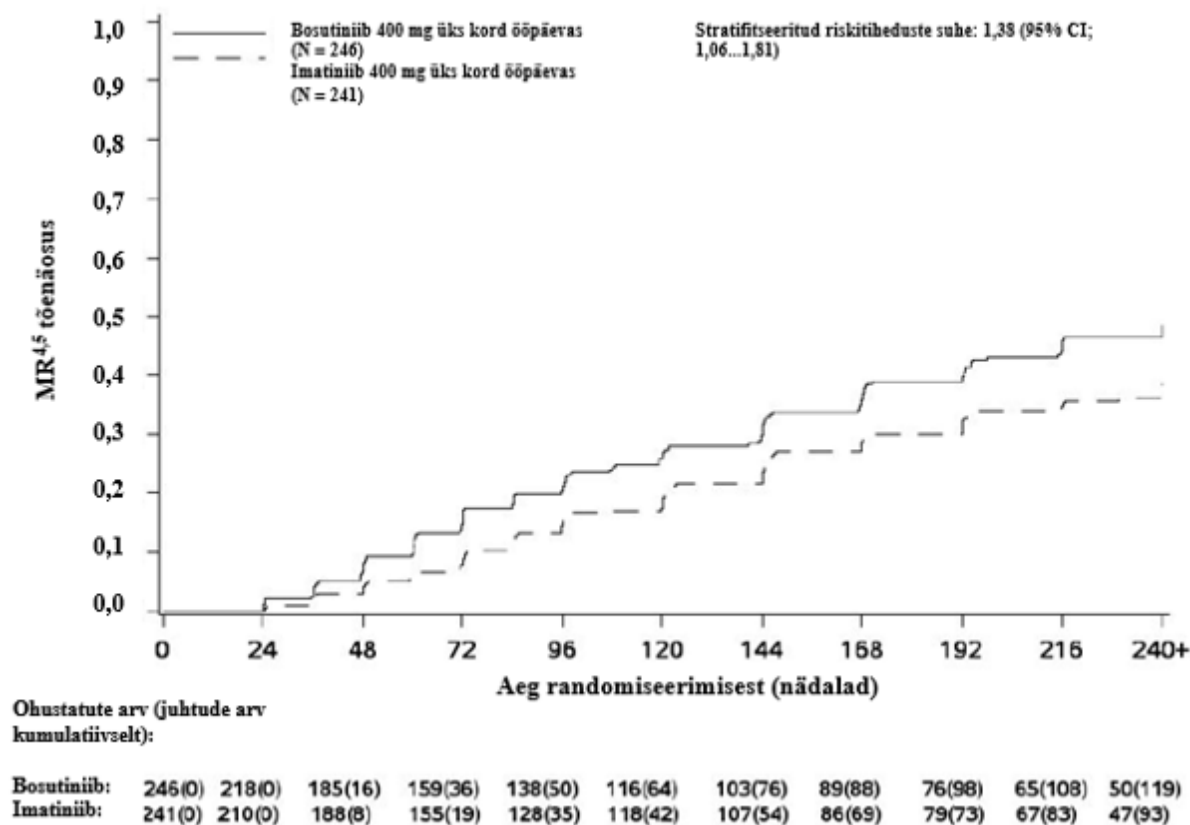
Joonis 1 – kumulatiivne MMR-i esinemissagedus (mITT populatsioon)



Joonis 2 – kumulatiivne MR⁴ esinemissagedus (mITT populatsioon)



Joonis 3 – kumulatiivne MR^{4,5} esinemissagedus (mITT populatsioon)



mITT populatsioonis olid CCyR-i saavutanud patsientidel Kaplani-Meieri hinnangud ravivastuse säilimise kohta 4 aasta pärast bosutiniibi ja imatiniibi rühmades vastavalt 97,4% (95% CI: 93,9%; 98,9%) ja 93,7% (95% CI: 88,9%; 96,5%) (HR 0,39 [95% CI: 0,14; 1,13]). MMR-i saavutanud patsientidel olid Kaplani-Meieri hinnangud ravivastuse säilimise kohta 4. aastal bosutiniibi ja imatiniibi rühmades vastavalt 92,2% (95% CI: 86,8%; 95,4%) ja 92,0% (95% CI: 85,9%; 95,5%) (HR 1,09 [95% CI: 0,49; 2,44]).

mITT populatsioonis oli MR⁴ (defineeriti järgmiste kriteeriumitega: ravi kestus vähemalt 3 aastat ja vähemalt MR⁴ kõigil hindamistel 1 aasta jooksul) 60. kuuks säilinud vastavalt 43,9% (95% CI: 37,7%; 50,1%) ja 38,6% (95% CI: 32,4%; 44,7%) bosutiniibiga ja imatiniibiga ravitud patsientidest (šansside suhe 1,24 [95% CI: 0,87; 1,78]).

mITT populatsioonis oli raviaegse EFS-i kumulatiivne esinemissagedus 60. kuul bosutiniibirühmas 6,9% (95% CI: 4,2%; 10,5%) ja imatiniibirühmas 10,4% (95% CI: 6,9%; 14,6%) (HR 0,64; 95% CI: 0,35; 1,17).

Kapani-Meieri järgi oli OS 60. kuul mITT populatsioonis bosutiniibi ja imatiniibi saanud patsientidel vastavalt 94,9% (95% CI: 91,1%; 97,0%) ja 94,0% (95% CI: 90,1%; 96,4%) (HR 0,80; 95% CI: 0,37; 1,73).

ITT populatsioonis hinnatavate patsientide andmete retrospektiivsel analüüsimisel saavutasid varase molekulaarse ravivastuse (3. kuul BCR-ABL-i transkripsioonide olemasolu $\leq 10\%$) rohkem bosutiniibirühma patsiente [200/248 (80,6%)] kui imatiniibirühma patsiente [153/253 (60,5%)], šansside suhe 2,72 (95% CI: 1,82; 4,08). Andmed 60. kuul MMR-i ja EFS-i kohta bosutiniibiga ravitud patsientidel olenevalt varase molekulaarse ravivastuse esinemisest või puudumisest on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 9.

Tabel 9 – tulemusnäitajad 60. kuul ITT populatsiooni kuuluvate bosutiniibiga ravitud patsientide kohta, kellel oli 3. kuul BCR-ABL $\leq 10\%$ vs. $> 10\%$

Bosutiniib (N = 248)	Patsiendid, kellel oli 3. kuul BCR-ABL $\leq 10\%$ (N = 200)	Patsiendid, kellel oli 3. kuul BCR-ABL $> 10\%$ (N = 48)	Riskitiheduse suhe (95% CI) ^a
MMR-i kumulatiivne esinemissagedus, % (95% CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
EFS-i kumulatiivne esinemissagedus, % (95% CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni onkogeen; CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatsuslik; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; EFS = tüsistusteta elulemus; N = nende patsientide arv, kellel oli 3. kuul ≥ 3000 ABL-i transkriptsiooni.

^a Kohandatud randomiseerimisel geograafiliste piirkondade ja Sokali skooriga.

mITT populatsioonis oli bosutiniibirühmas vähem neid patsiente [6 (2,4%) bosutiniibirühmas ja 12 (5,0%) imatiniibirühmas], kellel esinesid 60. kuul uuesti tuvastatavad mutatsioonid.

I/II faasi kliiniline uuring imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvaltel KF, AF ja BF KML-iga patsientidel

I/II faasi ühe rühmaga avatud mitmekeskuseline uuring viidi läbi, et hinnata üks kord ööpäevas manustatava bosutiniibi 500 mg annuse efektiivsust ja ohutust KML-iga patsientidel, kes olid imatiniibi suhtes resistentsetel või ei talunud seda, ning erinevatesse kohortidesse jaotatud KF, AF ja BF haigusega patsientidel, keda on varem ravitud ühe TKI-ga (imatiniib) või enam kui ühe TKI-ga (imatiniib, millele järgnes dasatiniib ja/või nilotiniib).

Selles uuringus raviti bosutiniibiga 570 osalejat, sealhulgas KF KML-iga patsiente, keda oli varem ravitud ainult ühe TKI-ga (imatiniib), KF KML-iga patsiente, keda oli varem ravitud imatiniibi ja veel vähemalt ühe TKI-ga (dasatiniib ja/või nilotiniib), AF või BF KML-iga patsiente, keda oli varem ravitud vähemalt ühe TKI-ga (imatiniib), ja Ph+ ALL-iga patsiente, keda oli varem ravitud vähemalt ühe TKI-ga (imatiniib).

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli olulise tsütogeneetilise vastuse (*major cytogenetic response*, MCyR) tase 24. nädalal imatiniibiresistentse KF KML-iga patsientidel, keda oli varem ravitud ainult ühe TKI-ga (imatiniib). Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid kumulatiivse tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse tase, aeg tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse saavutamiseni ja nende kestus, ravivastus ravi alguses esinenud mutatsioonide järgi, üleminek AF-i/BF-i, progressioonivaba elulemus ja OS kõigis kohortides.

Jätku-uuringusse kaasamiseks olid sobivad I/II faasi uuringu lõpus endiselt bosutiniibi kasutavad patsiendid, kellel uuringuarsti arvates püsis ravist saadav kasu, ning I/II faasi uuringus bosutiniibi manustamise lõpetanud patsiendid, kes olid elulemuse pikaajalise jälgimise faasis, ning I/II faasi uuringu lõpetanud patsiendid. Kõik patsiendid jäid jätku-uuringusse kas saama ravi bosutiniibiga või elulemuse pikaajalise jälgimise faasi seni, kuni viimane patsient oli jõudnud 10-aastase jälgimis-perioodi lõpuni, mida hakati arvutama bosutiniibi esimese annuse manustamise kuupäevast I/II faasi uuringus.

Jätku-uuringu efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse kestus, üleminek AF-i/BF-i, progressioonivaba elulemus ja OS.

Kõnealuse lõpetatud jätku-uuringu andmed arvati juurde efektiivsuse analüüsidesse.

KF KML-iga patsiendid

Varem imatiniibi ja vähemalt veel ühe TKI-ga ravitud Ph+ KF KML-iga patsientide (minimaalne jälgimisaeg 120 kuud, ravi kestuse mediaan 9 kuud (vahemik: 0,23...164,28 kuud) ja 20,2% ja 7,6% vastavalt 60. ja 120. kuul jätkuvalt ravil) ning varem ainult imatiniibiga ravitud Ph+ KF KML-iga patsientide (minimaalne jälgimisaeg 120 kuud, ravi kestuse mediaan 26 kuud (vahemik: 0,16...170,49 kuud) ja 40,5% ja 19,4% vastavalt 60. ja 120. kuul jätkuvalt ravil) ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 9.

AF ja BF KML-iga patsiendid

AF (minimaalne jälgimisaeg 120 kuud, ravi kestuse mediaan 10 kuud (vahemik: 0,10...156,15 kuud) ja 12,7% ja 7,6% vastavalt 60. ja 120. kuul jätkuvalt ravil) ja BF (minimaalne jälgimisaeg 120 kuud, ravi kestuse mediaan 2,8 kuud (vahemik: 0,03...71,38 kuud) ja 3,1% ja 0% vastavalt 60. ja 120. kuul jätkuvalt ravil) Ph+ KML-iga patsientide ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 10.

Tabel 10 – efektiivsuse tulemused kroonilises ja kaugelearenenud faasis KML-iga varem ravitud patsientidel*

	Ph+ KF KML Varasem ravi ainult imatiniibiga	Ph+ KF KML Varasem ravi imatiniibi ja dasatiniibi või nilotiniibiga	Aktseleratsioo ni-faas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga	Blastne faas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga
Kumulatiivne tsütogeneetiline vastus^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (95% CI)	59,9 (53,7; 65,9)	42,0 (32,7; 51,7)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95% CI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Kumulatiivne molekulaarne vastus^a	N = 197	N = 107	N = 54	N = 48
MMR, % (95% CI)	42,1 (35,1; 49,4)	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
MR⁴, % (95% CI)	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
Aeg MCyR-ni ainult ravile reageerijatel^b, mediaan (vahemik), nädalat	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
MCyR-i kestus^b	N = 157	N = 47	N = 29	N = 20
K-M 5 a pärast % (95% CI)^c	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 a pärast % (95% CI)^c	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	29,1 (11,9; 38,3)
Mediaan, nädalat (95% CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	
Aeg CCyR-ini ainult ravile reageerijatel^b, mediaan (vahemik), nädalat	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
CCyR-i kestus^b	N = 130	N = 36	N = 22	N = 15
K-M 5 a pärast, % (95% CI)	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 a pärast, % (95% CI)	63,4 (54,0; 72,8) N/R	40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5)	N/E
Mediaan, nädalat (95% CI)		252,0 (24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	20,0 (9,1; 29,6)

	Ph+ KF KML Varasem ravi ainult imatiniibiga	Ph+ KF KML Varasem ravi imatiniibi ja dasatiniibi või nilotiniibiga	Aktseleratsioo ni-faas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga	Blastne faas Varasem ravi vähemalt imatiniibiga
Aeg MMR-ini ainult ravile reageerijatel^b, mediaan (vahemik), nädalat	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
MMR-i kestus^b K-M 5 a pärast, % (95% CI) K-M 10 a pärast, % (95% CI) Mediaan, nädalat (95% CI)	N = 83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/R	N = 19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/R	N = 9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/R	N = 5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/R
Aeg MR-ini⁴ ainult ravile reageerijatel^b, mediaan (vahemik), nädalat	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
MR-i kestus^{4b,c} K-M 5 a pärast, % (95% CI) K-M 10 a pärast, % (95% CI) Mediaan, nädalat (95% CI)	N = 73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
Üleminek aktseleratsioonifaasi/ blastsesse faasi^c Raviaegne üleminek, n	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	N/A
Progressioonivaba elulemus^c Kum. ES 5 a pärast % (95% CI)^d Kum. ES 10 a pärast % (95% CI)^d	N = 284 19,7 (15,6; 24,9) 23,9 (19,5; 29,5)	N = 119 24,4 (17,8; 33,4) 26,9 (20,0; 36,2)	N = 79 41,8 (32,2; 54,2) 41,8 (32,2; 54,2)	N = 64 67,2 (56,6; 79,7) N/E
Üldine elulemus^c K-M 5 a pärast % (95% CI)^c K-M 10 a pärast % (95% CI)^c Mediaan, kuud (95% CI)	N = 284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/R	N = 119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/R	N = 79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/R	N = 64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Andmete kogumise kuupäev: I/II faasi uuring 02. oktoober 2015; jätku-uuring 02. september 2020.

Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid: MCyR sisaldas täielikku [0% Ph+ metafaase luuüdist või < 1% positiivseid rakke fluorestseeruvast *in situ* hübriidsatsioonist (FISH)] või osalist (1...35%) tsütogeneetilist vastust. Tsütogeneetilised vastused põhinesid Ph+ metafaaside protsendil (≥ 20 metafaasis rakust) igas luuüdi proovis. FISH-i analüüsi (≥ 200 raku) võidi kasutada uuringu käigus tsütogeneetiliseks hindamiseks, kui ≥ 20 metafaasi ei olnud kättesaadavad. Kui näidatud kuupäeval ei olnud valideeritud tsütogeneetiline hinnang kättesaadav, arvutati CCyR kaudselt MMR-i põhjal.

Molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: I/II faasi uuringus oli MMR/MR⁴ määratletud kui kesklabori poolt (mitte rahvusvahelisel skaalal) hinnatud BCR-ABL-i transkriptsioonide osakaal $\leq 0,1/0,01\%$. Jätaku-uuringus kasutati ravile reageerijate MMR/MR⁴ hindamiseks kohaliku labori vastuseid.

Lühendid: AF = aktseleratsioonifaas; BF = blastne faas; Ph+ = Philadelphia kromosoomiga; KF = krooniline faas; KML = krooniline müeloidne leukeemia; K-M = Kaplan-Meier; N/n = patsientide arv; N/A = ei kohaldata; N/R = minimaalse jälgimisperioodi seisuga saavutamata; N/E = ei saa hinnata; CI = usaldusintervall; MCyR = oluline tsütogeneetiline ravivastus; CCyR = täielik tsütogeneetiline ravivastus; Kum.

ES = kumulatiivne esinemissagedus; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; BCR-ABL = murdepunkti klastri piirkond – Abelsoni onkogeen.

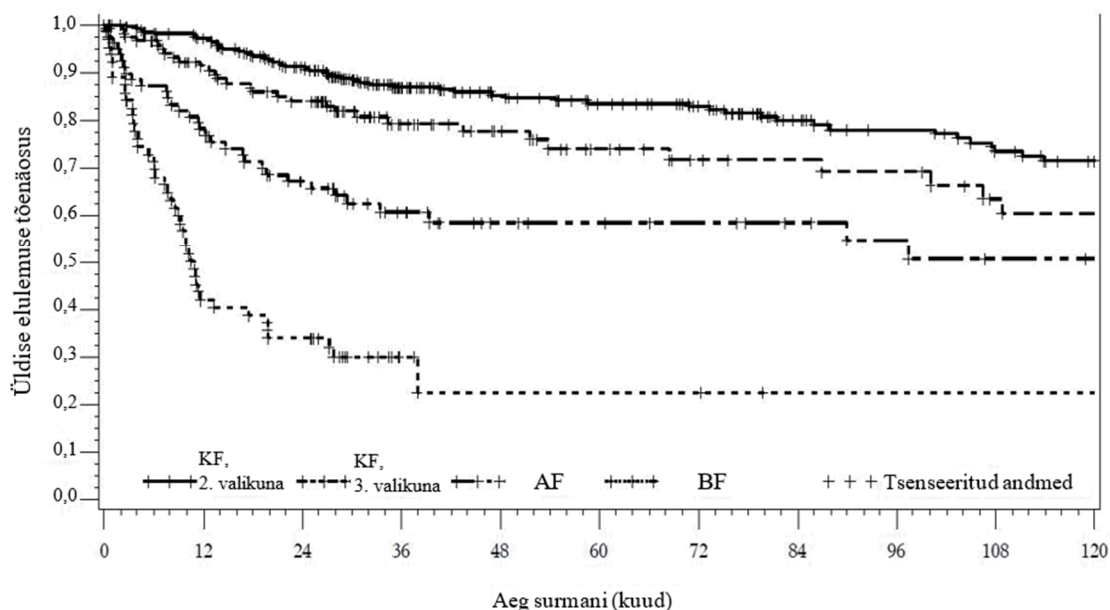
^a Hõlmab valideeritud esialgse tsütogeneetilise hindamisega patsiente ja muudest riikidest kui Hiina, Lõuna-Aafrika, India või Venemaa pärit molekulaarse hindamisega patsiente (nendest riikidest ei olnud võimalik proovide eksportimine molekulaarseks hindamiseks) (N). Analüüs võimaldab esialgu ravile vastanud ning jätkuva

ravivastusega patsientide lisamist ravile vastanutena. Minimaalne jälgimisaeg (aeg viimase patsiendi esimesest annusest andmete kogumise kuupäevani) 120 kuud.

- ^b Hõlmab patsiente (N), kes saavutasid või säilitasid ravivastuse.
- ^c Hõlmab patsiente (N), kes said vähemalt 1 annuse bosutiniibi.
- ^d Kumulatiivse esinemissageduse analüüsis kasutati kohandamist enne ravivastuse saavutamist ravi katkestamise konkureeriva riskiga.
- ^e Ei analüüsitud piiratud arvuga patsiendigruppide kohta.

KF-i, AF-i ja BF-i kohortide üldine elulemus on graafiliselt näidatud joonisel 4.

Joonis 4 – üldise elulemuse hinnangu Kaplani-Meieri kõverad kasutamisel KF-i 2. valiku, KF-i 3. valiku, AF-i ja BF-i raviks



Ohustatud isikute arv / juhtude arv kumulatiivselt (n)											
KF, 2. valikuna	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	84/47	79/52	71/54
KF, 3. valikuna	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

I/II faasi uuringust saadud piiratud kliinilise teabe alusel täheldati BCR-ABL mutatsiooniga patsientidel mõningat kliinilist toimet (vt tabel 11).

Tabel 11 – vastus BCR-ABL-i mutatsiooni staatuse algtaseme järgi KF KML-iga patsientidel hinnatavas populatsioonis: enne imatiniibi ja dasatiniibi ja/või nilotiniibi (kolmanda valiku ravi)

BCR-ABL-i mutatsiooni staatus algtasemel	Sündmused algtaseme juures n (%) ^a	McyR saavutatud või säilitatud Ravile reageerijad/hinnatav ^b (%) N = 112
Hinnatud mutatsioon	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Mutatsiooni puudumine	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Vähemalt 1 mutatsioon	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatiniibi suhtes resistentsed mutatsioonid	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotiniibi suhtes resistentsed mutatsioonid ^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)

Andmete kogumise kuupäev: I/II faasi uuring 02. oktoober 2015; jätku-uuring 02. september 2020

Märkus: Algtaseme mutatsioonid tuvastati enne patsiendile esimese annuse uuringuravimi manustamist.

Lühendid: BCR-ABL = murdepunkti klasteri piirkond – Abelsoni onkogeen; KF = krooniline faas;

KML = krooniline müeloidne leukeemia; McyR = oluline tsütogeneetiline vastus; N/n = patsientide arv.

^a Protsent põhineb algtaseme mutatsiooniga patsientide arvu hindamisel.

^b Hinnatava populatsiooni hulka kuulusid patsiendid, kellel oli enne uuringu algust haigus adekvaatselt hinnatud.

^c Selles kategoorias esines kahel patsiendil rohkem kui 1 mutatsioon.

Üks E255V mutatsiooniga patsient, keda oli varem ravitud nilotiniibiga, saavutas parima vastusena täieliku hematoloogilise vastuse.

In vitro testimine näitas, et bosutiniibil oli piiratud toime T315I või V299L mutatsioonile. Seega ei ole nimetatud mutatsioonidega patsientidel kliinilist toimet oodata.

IV faasi kliiniline uuring varem ühe või enama TKI-ga ravitud Ph+ KML-iga patsientidel

TKI-de suhtes resistentse haigusega või TKI-sid mittetaluval KML-iga patsientidel tehti üks kord ööpäevas manustatava 500 mg bosutiniibi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks ühe uuringurühmaga, avatud, randomiseerimata mitmekeskuseline IV faasi uuring, milles olid eraldi kohordid varem ühe või enama TKI-ga ravitud kroonilises faasis (KF), aktseleratsiooni faasis (AF) ja blastses faasis (BF) haigusega patsientide jaoks.

Selles uuringus raviti bosutiniibiga 163 patsienti, sh 46 varem ühe TKI-ga (imatiniib või dasatiniib või nilotiniib) ravitud KF Ph+ KML-iga patsienti, 61 varem kahe TKI-ga (imatiniib ja/või dasatiniib ja/või nilotiniib) ravitud KF Ph+ KML-iga patsienti, 49 varem kolme TKI-ga (imatiniib ja dasatiniib ja nilotiniib) ravitud KF Ph+ KML-iga patsienti, 4 varem vähemalt ühe TKI-ga ravitud AF Ph+ KML-iga patsienti (2 patsienti, keda oli varem ravitud 2 TKI-ga, ja 2 patsienti, keda oli varem ravitud 3 TKI-ga) ja 3 varem vähemalt ühe TKI-ga ravitud Ph- KML-iga patsienti.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli varem ühe või kahe TKI-ga ravitud KF Ph+ KML-iga patsientidel ja varem kolme TKI-ga ravitud KF Ph+ KML-iga patsientidel kinnitatud kumulatiivne MCyR üheaasta pärast (52. nädalal). TKI(de)ga ravitud või ravimata AF Ph+ KML-iga ja BF Ph+ KML-iga patsientidel oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kinnitatud kumulatiivne üldine hematoloogiline ravivastus (*overall haematological response*, OHR) 1 aasta pärast (52. nädalal). KF Ph+ KML-iga patsientidel kuulusid teiste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kumulatiivne tsütogeneetiline ja molekulaarne ravivastus, tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse kestus,

ravivastus ravi alguses esinenud mutatsioonide järgi, üleminek AF-i/BF-i, progressioonivaba elulemus ja OS. Ph+ AF-i/BF-i kohordis kuulusid täiendavate tulemusnäitajate hulka kumulatiivne tsütogeneetiline ja molekulaarse ravivastuse tase, progressioonivaba elulemus ja OS.

KF KML-iga patsiendid

Esmastest tulemusnäitajatest oli kinnitatud kumulatiivne MCyR (95% usaldusintervall) ühe aasta pärast (52. nädalal) varem ühe või kahe TKI-ga ravitud patsientidel 76,5% (66,9; 84,5) ja varem kolme TKI-ga ravitud patsientidel 62,2% (46,5; 76,2).

Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad uuringu lõpus, pärast minimaalselt 3-aastast jälgimisperioodi, varem ühe TKI-ga ravitud (ravi kestuse mediaan 47,5 kuud (vahemik: 0,9...50,1 kuud); ravi kestab 60,9% patsientidest), varem kahe TKI-ga ravitud (ravi kestuse mediaan 41,9 kuud (vahemik: 0,4...48,9 kuud); ravi kestab 45,9% patsientidest) ja varem kolme TKI-ga ravitud (ravi kestuse mediaan 20,0 kuud (vahemik: 0,2...48,9 kuud); ravi kestab 38,8% patsientidest) KF Ph+ KML-iga patsientide kohta on esitatud tabelis 12.

Tabel 12 – efektiivsuse tulemused varem ravitud kroonilises faasis Ph+ KML-iga patsientidel

	KF Ph+KML, varem ravitud 1 TKI-ga	KF Ph+KML, varem ravitud 2 TKI-ga	KF Ph+KML, varem ravitud 3 TKI-ga	KF Ph+KML-i kohort kokku
Kumulatiivne kinnitatud MCyR^a 1 a pärast, % (95% CI)	N = 43 83,7 (69,3; 93,2)	N = 55 70,9 (57,1; 82,4)	N = 45 62,2 (46,5; 76,2)	N = 143 72,0 (63,9; 79,2)
Kumulatiivne tsütogeneetiline ravivastus^{a,b} MCyR, % (95% CI)	N = 43 88,4 (74,9; 96,1)	N = 55 85,5 (73,3; 93,5)	N = 45 77,8 (62,9; 88,8)	N = 143 83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95% CI)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Kumulatiivne molekulaarne ravivastus^{a,b} MMR, % (95% CI)	N = 46 82,6 (68,6; 92,2)	N = 55 76,4 (63,0; 86,8)	N = 48 56,3 (41,2; 70,5)	N = 149 71,8 (63,9; 78,9)
MR⁴, % (95% CI)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
MR^{4,5}, % (95% CI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Aeg tsütogeneetilise ravivastuseni ainult ravile reageerijatel^b, mediaan (vahemik), kuud				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
Tsütogeneetilise ravivastuse kestus^b				
MCyR, K-M 3 a pärast, % (95% CI)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, K-M 5 a pärast, % (95% CI)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)

	KF Ph+KML, varem ravitud 1 TKI-ga	KF Ph+KML, varem ravitud 2 TKI-ga	KF Ph+KML, varem ravitud 3 TKI-ga	KF Ph+KML-i kohort kokku
Aeg molekulaarse ravivastuseni ainult ravile reageerijatel^b, mediaan (vahemik), kuud				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR^{4,5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
Molekulaarse ravivastuse kestus^b				
MMR, K-M 3 a pärast, % (95% CI)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, K-M 3 a pärast, % (95% CI)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Andmete kogumise kuupäev: 23. november 2020.

Lühendid: Ph+ = Philadelphia kromosoomiga; KF = krooniline faas; KML = krooniline müeloidne leukeemia; K-M = Kaplan-Meier; N = patsientide arv; CI = usaldusintervall; MCyR = oluline tsütogeneetiline ravivastus; CCyR = täielik tsütogeneetiline ravivastus; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; MR⁴ = BCR-ABL-i transkriptsioonide arvu vähenemine ≥ 4 logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud läheväärtusest; MR^{4,5} = BCR-ABL-i transkriptsioonide arvu vähenemine $\geq 4,5$ logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud läheväärtusest.

Kumulatiivsed kinnitatud MCyR-i kriteeriumid: ravivastus kinnitatakse kahe vähemalt 28-päevase vahega tehtud järjestikuse hindamisega. Ravile reageerijana määratlemiseks peab uuringu alguse ravivastus olema säilinud vähemalt 52 nädalat või sellega võrreldes paranenud. Uuringu alguses osalise tsütogeneetilise ravivastusega (PCyR) patsientide määratlemiseks tsütogeneetilise ravile reageerijana peavad nad olema ravi jooksul saavutanud CCyR-i. Kinnitatud CCyR-ina määratletakse patsiendid, kellel on vähemalt MMR ja läheväärtusest parem molekulaarne ravivastus. Kumulatiivse tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) sisaldas täielikku [0% Ph+ metafaase luuüdist või $< 1\%$ positiivseid rakke fluorestseeruvast *in situ* hübriidisatsioonist (FISH)] või osalist (1...35%) tsütogeneetilist ravivastust. Tsütogeneetilised ravivastused põhinesid Ph+ metafaaside protsendil (≥ 20 metafaasis rakust) igas luuüdi proovis. FISH-i analüüsi (≥ 200 raku) võidi kasutada uuringu käigus CCyR-i hindamiseks, kui ≥ 20 metafaasi ei olnud kättesaadavad. Patsiente, kelle kohta puudusid valiidsed luuüdi või FISH-i analüüsi tulemused ja kellel esines vähemalt MMR, arvestati kui CCyR-i saavutanuid.

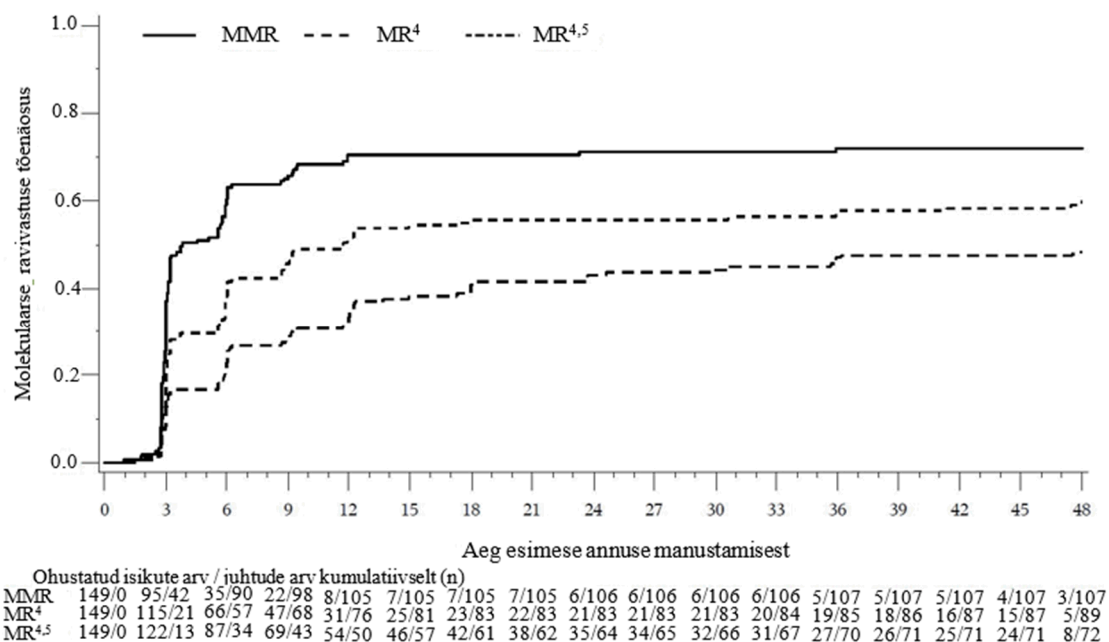
Kumulatiivse molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: MMR, MR⁴ ja MR^{4,5} on määratletud kui BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal vastavalt kui $\leq 0,1$, $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ (mis vastab vähenemisele vastavalt ≥ 3 , ≥ 4 ja $\geq 4,5$ logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud läheväärtusest), kusjuures kesklabor peab olema hinnanud vastavalt vähemalt 10 000, 10 000 ja 32 000 ABL-i transkriptsiooni.

^a Hõlmab valiidses esialgse hindamisega patsiente (N). Minimaalne jälgimisaeg (aeg viimase patsiendi esimesest annusest andmete kogumise kuupäevani) 36 kuud.

^b Hõlmab patsiente (N), kes saavutasid või säilitasid ravivastuse.

MMR-i, MR⁴ ja MR^{4,5} kumulatiivne esinemissagedus pärast kohandamist enne ravivastuse saavutamist ravi katkestamise konkureeriva riskiga on näidatud joonisel 5.

Joonis 5 – molekulaarse ravivastuse kumulatiivne esinemissagedus (kroonilises faasis haigusega patsientide hinnatavas populatsioonis)



Saavutatud molekulaarsed ravivastused ravirea järgi on näidatud tabelis 13.

Tabel 13 – saavutatud molekulaarsed ravivastused

	KF Ph+ KML, varem ravitud 1 TKI-ga	KF Ph+ KML, varem ravitud 2 TKI-ga	KF Ph+ KML, varem ravitud 3 TKI-ga	KF Ph+ KML-i kohort kokku
Uuringu alguses MMR-ita patsiendid^a	N = 25	N = 28	N = 26	N = 79
MMR, % (95% CI)	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
Uuringu alguses MR⁴-ita patsiendid^a	N = 37	N = 38	N = 37	N = 112
MR⁴, % (95% CI)	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
Uuringu alguses MR^{4.5}-ta patsiendid^a	N = 42	N = 46	N = 43	N = 131
MR^{4.5}, % (95% CI)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
Uuringu alguses MMR-iga patsiendid^a	N = 21	N = 27	N = 22	N = 70
Parem MR, % (95% CI)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)

Andmete kogumise kuupäev: 23. november 2020.

Lühendid: Ph+ = Philadelphia kromosoomiga; KF = krooniline faas; KML = krooniline müeloidne leukeemia; N = patsientide arv; CI = usaldusintervall; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; MR = molekulaarne ravivastus; MR⁴ = BCR-ABL-i transkriptsioonide arvu vähenemine ≥ 4 logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud lähteväärtusest; MR^{4.5} = BCR-ABL-i transkriptsioonide arvu vähenemine $\geq 4,5$ logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud lähteväärtusest.

^a Hõlmab valiide esialgse hindamisega patsiente (N). Ravile reageerijana määratlemiseks peab patsiendi ravivastus olema lähteväärtusega võrreldes paranenud. Molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: MMR, MR⁴ ja MR^{4.5} on määratletud kui BCR-ABL-i/ABL-i suhe rahvusvahelisel skaalal vastavalt kui $\leq 0,1$, $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ (mis vastab vähenemisele vastavalt ≥ 3 , ≥ 4 ja $\geq 4,5$ logaritmitud väärtuse võrra standardiseeritud lähteväärtusest), kusjuures kesklabor peab olema hinnanud vastavalt vähemalt 10 000, 10 000 ja 32 000 ABL-i transkriptsiooni.

Kroonilises faasis patsientidel ei tekkinud raviaegset progressiooni aktseleratsioonifaasis (AF) või blastses faasis (BF) KML-iks.

AF KML-iga patsiendid

AF Ph+ KML-iga patsientidel oli ravi kestuse mediaan 22,1 kuud (vahemik: 1,6...50,1 kuud), kumulatiivne kinnitatud üldine hematoloogiline ravivastus (OHR) nagu ka kumulatiivne CCyR-i tase ühe aasta pärast (52. nädalal) oli 75,0% (95% usaldusintervall; 19,4; 99,4). Kõigil kolmel patsiendil säilis ravi ajal CCyR.

Ravile reageerimine vastavalt BCR-ABL-i mutatsioonidele uuringu alguses

KF-i kohordis olid uuringu alguses mutatsioonid (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [kõiki n = 1], Y253F ja G250E [mõlemat n = 2]) 10 patsiendil. Ühel KF-i kohordi patsiendil oli mutatsioon F359I, mis tuvastati 8. uuringupäeval. Ühel AF-i kohordi patsiendil oli uuringu alguses 2 mutatsiooni (F311L ja L387F). KF-i kohordis täheldati mutatsioonidega patsientide hulgas molekulaarset ravivastust 4 patsiendil 11-st (36,4%). Üks mutatsiooniga E255V patsient saavutas MMR-i ja 3 mutatsioonidega F359I, Y253F ja A365V saavutasid vastavalt MR^{4,5}. AF-i kohordi mutatsioonidega patsient ravivastust ei saavutanud.

Lapsed

Bosulifi efektiivsust lastel hinnati uuringus BCHILD „Bosutiniibi I/II faasi uuring esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis Ph+ KML-iga lastel või varasema ravi suhtes resistentsetel või ravi mittetalunud Ph+ KML-iga lastel“.

BCHILD on mitmekeskuseline rahvusvaheline ühe ravirühmaga avatud I/II faasi uuring bosutiniibi üks kord ööpäevas suukaudselt manustatava soovitatava annuse kindlaks tegemiseks esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis Ph+ KML-i või Ph+ KML-iga lastel (vanuses 1 kuni < 18 aastat), keda on varem ravitud vähemalt ühe TKI-ga (varasema ravi suhtes resistentsetel või varasemat ravi mittetalunud KML-iga patsiendid); bosutiniibi ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse esmaseks hindamiseks ja bosutiniibi farmakokineetika hindamiseks patsientide selles populatsioonis.

Esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML-iga lapsed

Bosulifi efektiivsust esmakordselt diagnoositud KF Ph+ KML-iga (CP1L) lastel hinnati osana uuringust BCHILD. II faasi suuremat patsiendipopulatsiooni hõlmavas osas manustati 30-le esmakordselt diagnoositud KML-iga patsiendile bosutiniibi annus 300 mg/m² üks kord ööpäevas. Üldise elulemuse jälgimisperioodi kestuse mediaan oli esmakordselt diagnoositud KML-iga patsientide kogu kohordis (N = 30) 21,91 kuud (vahemik: 1,08; 45,11) ja ravi kestuse mediaan oli 13,68 kuud (vahemik: 0,20; 43,70). Kokkuvõtte kumulatiivsetest tsütogeneetilistest ja molekulaarsetest ravivastustest esmakordselt diagnoositud KML-iga patsientidel mis tahes ajal on esitatud tabelis 15. Ravivastuse saavutanute hulgas kadusid ühel patsiendil CCyR ja MCyR.

Hinnatavatest esmakordse diagnoosiga patsientidest (ABL-i koopiate arv $\geq 10\,000$) 81,08%-l (95% CI: 64,2; 97,7) oli BCR-ABL-i suhe 3. kuul $\leq 10\%$ ja 62,5%-l (95% CI: 38,8; 86,2) oli BCR-ABL-i suhe 6. kuul $\leq 1\%$

Esmakordse diagnoosiga patsientide kohordis ei olnud ühtegi surmajuhtu ega progresseerumist AF-i või BF-i.

Imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetalunud Ph+ KF KML-iga lapsed

Bosulifi efektiivsust ravi suhtes resistentsetel või seda mittetalunud Ph+ KML-iga lastel hinnati osana uuringust BCHILD.

I faasi annuse suurendamise osas manustati 28-le varasema ravi suhtes resistentsele või seda mittetalunud KML-iga patsiendile bosutiniibi annust 300...400 mg/m² üks kord ööpäevas. Kuus patsienti kaasati uuringu II faasi ossa (400 mg/m²).

Tabel 14 – KML-iga patsientide demograafilised andmed

	I faas (300 mg/m²) (N = 6)	I faas (350 mg/m²) (N = 11)	I faas (400 mg/m²) (N = 11)	II faas, CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	II faas, varasema ravi suhtes resistentsed või seda mittetalunud patsiendid (400 mg/m²) (N = 6)
Vanus (aastat), n (%)					
≥ 1...< 6	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
≥ 6...< 12	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
≥ 12...< 18	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Mediaan (vahemik)	8,50 (1; 17)	11,00 (4; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Sugu, n (%)					
Mehed	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Naised	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)
Rass, n (%)					
Valgenahalised	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Mustanahalised või afroameerik- lased	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Asiaadid	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud	0	0	0	0	0
Hawaii põliselanikud või teiste Vaikse ookeani saarte elanikud	0	0	0	2 (6,7)	0
Teadmata	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Etniline päritolu, n (%)					
Hispaania või Ladina- Ameerika päritolu	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0

	I faas (300 mg/m²) (N = 6)	I faas (350 mg/m²) (N = 11)	I faas (400 mg/m²) (N = 11)	II faas, CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	II faas, varasema ravi suhtes resistentsed või seda mittetalunud patsiendid (400 mg/m²) (N = 6)
Mitte Hispaania või Ladina- Ameerika päritolu	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Teadmata	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

Üldise elulemuse jälgimisperioodi kestuse mediaan oli I faasi osas kokku (N = 28) 29,27 kuud (15,21; 85,88) ja II faasi osas (N = 6) 9,66 kuud (2,00; 15,54). Ravi kestuse mediaan oli I faasi osas 17,26 kuud (vahemik 0,30...60,85) ja II faasi osas 9,64 kuud (1,97; 15,54).

Kokkuvõtte kumulatiivsetest tsütogeneetilistest ja molekulaarsetest ravivastustest KML-iga patsientidel mis tahes ajal on esitatud tabelis 15. Uuringu I faasis ravivastuse saavutanute hulgas kadus kolmel patsiendil CCyR ja kahel patsiendil MCyR. Uuringu I faasi osas oli MMR-i säilimise tõenäosus 18. kuul 92,3% (95% CI: 56,6; 98,8).

Haiguse progresseerumist AF-i ega BF-i ei esinenud.

Tabel 15 – efektiivsuse tulemused varasema ravi suhtes resistentsel või seda mittetalunud Ph+ KML-iga lastel

	I faas kokku (varasema ravi suhtes resistentsed või ravi mittetalunud) (N = 28)	II faas, CP1L (300 mg/m²) (N = 30)	II faas, varasema ravi suhtes resistentsed või seda mittetalunud patsiendid (400 mg/m²) (N = 6)
Kumulatiivne MCyR, n% (95% CI)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Kumulatiivne CCyR, n% (95% CI)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Patsiendid, kellel puudus uuringu alguses MCyR, N	4	N/A	1
MCyR, n% (95% CI)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Patsiendid, kellel puudus uuringu alguses CCyR, N	9	N/A	2
CCyR, n% (95% CI)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Kumulatiivne MMR, n% (95% CI)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
Kumulatiivne MR ⁴ , n% (95% CI)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
Kumulatiivne MR ^{4,5} , n% (95% CI)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Lühendid: CCyR = täielik tsütogeneetiline ravivastus; CI = usaldusintervall; KML = krooniline müeloidne leukeemia; KF = krooniline faas; MCyR = oluline tsütogeneetiline ravivastus; MMR = oluline molekulaarne ravivastus; MR = molekulaarne ravivastus; N = patsientide arv; n = juhtude arv; N/A = ei kohaldata; Ph+ = Philadelphia kromosoomiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bosutiniibi farmakokineetikat hinnati KML-iga täiskasvanud patsientidel pärast suukaudset manustamist koos toiduga ja esitati geomeetrilise keskmisena (variatsioonikoeffitsiendi % (*coefficient of variation*, CV%)), välja arvatud juhul, kui ei ole täpsustatud teisiti.

Imendumine

Pärast bosutiniibi üksikannuse (500 mg) manustamist koos toiduga tervetele uuringus osalejatele oli absoluutne biosaadavus 34%. Imendumine oli suhteliselt aeglane, mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsioonini (t_{max}) oli üle 6 tunni. Bosutiniibi AUC suurenes annusega proportsionaalselt annusevahemikus 100 mg kuni 600 mg. Bosutiniibi farmakokineetika parameetrid täiskasvanute kohta on tuletatud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal, kasutades kõigist uuringutest saadud koondandmeid. Pärast Bosulifi mitme 400 mg annuse suukaudset manustamist oli bosutiniibi C_{max} tasakaaluseisundis 127 ng/ml (31%), minimaalne kontsentratsioon C_{trough} oli 68 ng/ml (39%) ja AUC oli 2370 ng•h/ml (34%); pärast Bosulifi mitme 500 mg annuse suukaudset manustamist oli bosutiniibi C_{max} tasakaaluseisundis 171 ng/ml (38%), C_{trough} oli 91 ng/ml (42%) ja AUC oli 3150 ng•h/ml (38%).

Pärast bosutiniibi sama annuse manustamist täiskõhu tingimustes ei täheldatud tableti või terve kõvakapsli kasutamise vahel bosutiniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Bosutiniibi farmakokineetika oli pärast kõvakapsli sisu segamist õunapüree või jogurtiga võrreldav bosutiniibi farmakokineetikaga pärast terve kõvakapsli manustamist tervetele täiskasvanud osalejatele täiskõhu tingimustes.

Bosutiniibi lahustuvus sõltub pH-st ja imendumine on mao pH suurenemisel vähenenud (vt lõik 4.5).

Toidu toime

Kui bosutiniibi tablette manustati tervetele uuringus osalejatele koos suure rasvasisaldusega toiduga, suurenes bosutiniibi C_{max} 1,8 korda ja AUC 1,7 korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Eraldi uuringus tõi bosutiniibi kõvakapsli manustamine täiskõhu tingimustes kaasa ekspositsiooni ligikaudu 1,5...1,6-kordse suurenemise võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Pärast bosutiniibi intravenoosse üksikannuse 120 mg manustamist tervetele uuringus osalejatele oli bosutiniibi keskmine (% variatsioonikordaja (*coefficient of variation*, CV)) jaotusruumala 2331 (32) l, mis viitab sellele, et bosutiniib jaotub ulatuslikult ekstravaskulaarsetesse kudedesse.

Bosutiniib oli suures ulatuses seotud inimese plasmavalkudega *in vivo* (94%) ja *ex vivo* tervetel isikutel (96%), see ei sõltunud kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud näitasid, et bosutiniib (lähteühend) metaboliseerub inimesel maksas. Pärast bosutiniibi üksik- ja korduvannuste (400 mg või 500 mg) manustamist inimestele, olid peamised tsirkuleerivad metaboliidid oksüdeklooritud (M2) ja *N*-desmetüülitud (M5) bosutiniib ning bosutiniibi *N*-oksiid (M6) oli väiksemas koguses esinev tsirkuleeriv metaboliit. *N*-desmetüülitud metaboliidi süsteemne plasmakontsentratsioon moodustas 25% lähteühendi omast, samas kui oksüdeklooritud metaboliidi oma moodustas 19% lähteühendi omast. Kõik kolm metaboliiti näitasid aktiivsust, mis oli $\leq 5\%$ bosutiniibi omast Src-transformeeritud fibroblastide ankurdamisest sõltumatu proliferatsiooni analüüsis. Väljaheites olid peamisteks ravimiga seotud komponentideks bosutiniib ja *N*-desmetüülbosutiniib. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et bosutiniibi

metabolismis osalev peamine CYP isoensüüm on CYP3A4. Ravimi koostoitmete uuringud on näidanud, et ketokonasoolil ja rifampitsiinil on väljendunud toime bosutiniibi farmakokineetikale (vt lõik 4.5). Bosutiniibi metabolismi ei täheldatud CYP-ide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A5-ga.

Eritumine

Tervetel uuringus osalejatel, kellele manustati bosutiniibi intravenoosse üksikannusena 120 mg, oli keskmine (%CV) lõplik eritumise poolväärtusaeg 35,5 (24) tundi ja keskmine (%CV) kliirens oli 61,9 (26) l/h. Massi-tasakaalu uuringus suukaudse bosutiniibiga eritus keskmiselt 94,6% kogu annusest 9 päevaga; väljaheide (91,3%) oli peamiseks eritumisteks, 3,29% annusest eritus uriiniga. Seitsekümmend viis protsenti annusest eritus 96 tunniga. Muutumatu bosutiniibi eritumine uriiniga oli vähene (ligikaudu 1% annusest) nii tervetel uuringus osalejatel kui ka kaugelearenenud pahaloomuliste soliid kasvajatega patsientidel.

Eriühmad

Maksakahjustus

Koos toiduga manustatud 200 mg bosutiniibi annust hinnati 18-l maksakahjustusega patsiendil (Childi-Pugh' klassid A, B ja C) ning 9 sobitatud terve uuringus osaleja kohordis. Bosutiniibi C_{max} plasmas suurenes vastavalt 2,4, 2 ja 1,5 korda Childi-Pugh' klassides A, B ja C ning bosutiniibi AUC plasmas suurenes vastavalt 2,3, 2 ja 1,9 korda. Võrreldes tervete isikutega suurenes bosutiniibi $t_{1/2}$ maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse uuringus manustati 26 uuringus osalejale, kellel oli kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus, ja 8 sobitatud tervele vabatahtlikule, koos toiduga ühekordne annus 200 mg bosutiniibi. Neerukahjustuse aluseks võeti CL_{Cr} (arvutatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) < 30 ml/min (raske neerukahjustus), ≤ 30 $CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (mõõdukas neerukahjustus) või < 50 $CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (kerge neerukahjustus). Mõõduka ja raske neerukahjustusega uuringus osalejatel oli AUC võrreldes tervete vabatahtlikega vastavalt 35% ja 60% suurem. Maksimaalne kontsentratsioon C_{max} suurenes mõõduka ja raske neerukahjustusega rühmas vastavalt 28% ja 34%. Kerge neerukahjustusega uuringus osalejatel bosutiniibi kontsentratsioon ei suurenenud. Bosutiniibi eritumise poolväärtusaeg oli neerukahjustusega uuringus osalejatel sarnane tervete vabatahtlikega.

Neerukahjustuse korral kohandati annuseid selle uuringu tulemuste põhjal ning lähtudes bosutiniibi teadaolevast lineaarsest farmakokineetikast annusevahemikus 200...600 mg.

Vanus, sugu ja rass

Ametlikke uuringuid demograafiliste tegurite hindamiseks ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid Ph+ leukeemia või pahaloomuliste soliidtuumoriga patsientidel ja tervetel isikutel viitavad sellele, et vanusel, sool või kehakaalul puudub kliiniliselt oluline mõju. Populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist selgus, et Aasia päritolu patsientidel oli kliirens 18% aeglasem, mis vastas bosutiniibi ekspositsiooni (AUC) ligikaudu 25% suurenemisele.

Lapsed

Suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga manustatud bosutiniibi farmakokineetikat annusevahemikus 300...400 mg/m² hinnati 41-l esmakordse diagnoosiga või varasema ravi suhtes resistentsetel või seda mittetalunud lapsel vanuses 1...< 18 aastat. Lapsed saavutasid T_{max} -i mediaanajaga ligikaudu 3 tundi pärast annuse manustamist (vahemik: 1...8 tundi pärast annuse manustamist). Ekspositsioon suurenes annusega proportsionaalselt annusevahemikus 100 mg kuni 600 mg. AUC_{tau} geomeetiline keskmine jäi 300...400 mg/m² annuse kohortides samasse vahemikku (+/-20%) kui AUC_{tau} geomeetiline keskmine täiskasvanutele soovitatavate annuste manustamisel Ph+ KML-i esmakordse diagnoosi korral või varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud patsientidele, kuid lastel olid C_{max} suurem ja kliirens kiirem ning C_{min} väiksem kui täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bosutiniibi on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja fototoksilisuse uuringutes.

Farmakoloogiline ohutus

Bosutiniibil puudus toime hingamisfunktsioonile. Kesknärvisüsteemi uuringus vähenes bosutiniibiga ravitud rottidel pupilli suurus ja esines kõnnaku häireid. Kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse tase (*no observed effect level*, NOEL) ei ole pupilli suuruse kohta kindlaks tehtud, kuid liikumishäirete korral ilmes NOEL vastavalt ravimi ligikaudu 11-kordse või 8-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil). Bosutiniibi aktiivsus *in vitro* hERG analüüsides näitas, et bosutiniib võib pikendada südame vatsakeste repolarisatsiooni (QTc). Suukaudselt manustatava bosutiniibi uuringus koertel ei põhjustanud bosutiniib vererõhu muutusi, kodade või vatsakeste arütmiaid ega EKG-d PR-i, QRS-i või QTc pikenemist vastavalt ravimi 3-kordse või 2-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil). Täheldati südame löögisageduse suurenemise viivitust. Intravenoosse manustamise uuringus koertel täheldati südame löögisageduse mööduvat suurenemist ja vererõhu langust ning minimaalset QTc pikenemist (< 10 ms) vastavalt ligikaudu 6...20-kordse või 4...15-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil). Seosed täheldatud toimete ja ravimpreparaadiga ravi vahel ei olnud veenvad.

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringud rottidel kuni kuue kuu jooksul ja koertel kuni 9 kuu jooksul näitasid, et bosutiniibi toksilisuse peamine sihtorgan on gastrointestinaalsüsteem. Toksilisuse nähtude hulka kuulusid fekaalide muutused; need olid seotud vähenenud toidutarbimise ja kehakaalu kaotusega, mis mõnikord viisid surmani või elektivse eutanaasia kasutamiseni.

Histopatoloogiliselt täheldati valendiku dilateerumist, karikrakkude hüperplaasiat, verejooksu, erosioone ja sooletrakti turset ning mesenteriaalses lümfisõlmedes siinuste erütrotsütoosi ja verejooksu. Maks tuvastati sihtelundina ka rottidel. Toksilisust iseloomustas maksa kaalu suurenemine korrelatsioonis hepatotsellulaarse hüpertroofiaga, mis esines maksaensüümide aktiivsuse suurenemise või hepatotsellulaarse tsütotoksilisuse mikroskoopiliste nähtude puudumisel. Selle tähtsus inimesel ei ole teada. Plasmakontsentratsioonide võrdlused liikide vahel viitavad sellele, et kontsentratsioonid, mis ei põhjustanud kõrvaltoimeid 6- ja 9-kuulistes (vastavalt rottidel ja koertel) toksilisuse uuringutes, olid sarnased inimestele mõeldud annustega (400 mg või 500 mg kliinilise annuse kasutamisel) (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel).

Genotoksilisus

Genotoksilisuse uuringud bakteriaalsetes *in vitro* süsteemides ning imetajate *in vitro* ja *in vivo* süsteemides koos metaboolse aktiveerimisega ja ilma ei näidanud mingeid tõendeid bosutiniibi mutageense potentsiaali kohta.

Reproduktsioonitoksilisus ja arengutoksilisus

Rottide fertiilsusuuringus oli fertiilsus isasloomadel veidi vähenenud. Emasloomadel täheldati embrüote suurenenud resorptsiooni ning implantatsioonide ja eluvõimeliste embrüote arvu vähenemist. Annused, mille korral ei täheldatud reproduktiivseid kõrvaltoimeid isasloomadel (30 mg/kg ööpäevas) ega emasloomadel (3 mg/kg ööpäevas), andsid plasmakontsentratsioonid, mis võrdusid 0,6-kordse ja 0,3-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 400 mg annuse korral ning vastavalt 0,5-kordse ja 0,2-kordse kontsentratsiooniga inimesel kliinilise 500 mg annuse korral (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel). Toimet meeste fertiilsusele ei saa välistada (vt lõik 4.6).

Tiinetel Sprague-Dawley rottidel läbi viidud platsenta läbimise uuringus näidati loote kokkupuudet bosutiniibist pärineva radioaktiivsusega tiinuse ajal. Rottidel tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringus sündis annuse ≥ 30 mg/kg ööpäevas korral vähem poegi ja annuse 70 mg/kg ööpäevas korral sagesen kogu pesakonna hukkumine ja järglaste kasvu vähenemine pärast sündi. Annused, mille korral kõrvaltoimeid arengule ei täheldatud (10 mg/kg ööpäevas), andsid plasmakontsentratsioonid, mis võrdusid vastavalt 1,3-kordse ja 1,0-kordse kontsentratsiooniga inimestel kliiniliste annuste 400 mg ja 500 mg korral (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel). Kõikude arengutoksilisuse uuringus emasloomadele toksiliste annuste juures täheldati loote anomaaliaid (rinnaku osade kokkukasvamine ja kahel lootel esinesid erinevad vistseraalsed kõrvalekalded) ja loote kehakaalu suurenemist. Kontsentratsioon suurima kõõlikutel testitud annuse korral (10 mg/kg ööpäevas), mis ei põhjustanud kõrvaltoimeid lootele, oli vastavalt 0,9-kordne ja 0,7-kordne inimestel esinev kontsentratsioon kliinilise 400 mg või 500 mg annuse korral (valguga seondumata AUC alusel vastavatel liikidel).

Pärast [^{14}C] radioaktiivselt märgistatud bosutiniibi suukaudset üksikannust (10 mg/kg) imetavatele Sprague-Dawley rottidele eritus radioaktiivsus rinnapiima juba 0,5 tundi pärast annustamist. Radioaktiivsuse kontsentratsioon piimas oli kuni 8 korda suurem kui plasmas. See põhjustas mõõdetavate radioaktiivsuse kontsentratsioonide esinemist plasmas emapiima saanud rotipoegadel.

Kartsinogeensus

Bosutiniib ei olnud kartsinogeenne 2-aastases rottide ja 6 kuulises rasH2-hiirte kartsinogeensusu uuringutes.

Fototoksilisus

Bosutiniib absorbeerib UV-B ja UV-A valgust ning see jaotub pigmenteerunud rottide nahka ja uveaalktrakti. Siiski ei näidanud bosutiniib naha või silmade fototoksilist toimet pigmenteerunud rottidel, kes puutusid kokku bosutiniibiga UV kiirguse juuresolekul bosutiniibi kontsentratsioonidel, mis ületasid vastavalt kuni 3- ja 2-kordselt 400 mg ja 500 mg kliinilise annusega saavutatava kontsentratsiooni inimesel (valguga seondumata C_{max} -i alusel vastaval liigil).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Poloksameerid 188
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350

Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)

Bosulif kõvakapslid

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Poloksameerid 188
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat (E470b)

Bosulif kõvakapsli kestad

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Kõvakapslitel kasutatud trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid (E525)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Õhukese polümeerikattega tabletid
4 aastat.

Kõvakapslid
3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Õhukese polümeerikattega tabletid
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kõvakapslid
Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid

Valge läbipaistmatu kolmekihiline polüvinüülkloriid (PVC)/polüklorotrifluoroeteen/PVC blister, mis

on kaetud läbisurutava fooliumkattega, sisaldades kas 14 või 15 tabletti.

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga pakend sisaldab 28, 30 või 112 tabletti.

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga pakend sisaldab 28 või 30 tabletti.

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga pakend sisaldab 28 või 30 tabletti.

Kõvakapslid

Suure tihedusega polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudel polüpropüleenist (PP) sulguri ja induktsioonkuumutatud kattega (*heat induction seal*, HIS).

Bosulif 50 mg kõvakapslid

Karbis üks pudel, mis sisaldab 30 kõvakapslit.

Bosulif 100 mg kõvakapslid

Karbis üks pudel, mis sisaldab 150 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

Bosulif 50 mg kõvakapslid

EU/1/13/818/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. märts 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.
112 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/818/001	(28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/818/002	(30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/818/005	(112 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/818/006 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/818/007 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/818/003	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/818/004	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 50 mg kõvakapslid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/818/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 50 mg kõvakapslid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/818/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 100 mg kõvakapslid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

150 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/818/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bosulif 100 mg kõvakapslid
bosutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

150 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/818/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

bosulif 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bosutiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie hooldajale vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bosulif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist
3. Kuidas Bosulifi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bosulifi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bosulif ja milleks seda kasutatakse

Bosulif sisaldab toimeainena bosutiniibi. Bosulifi kasutatakse raviks täiskasvanud patsientidel ja 6-aastastel ning vanematel lastel, kellel on esmakordselt diagnoositud leukeemia tüüp, mida nimetatakse kroonilises faasis Philadelphia kromosoom-positiivseks (Ph-positiivseks) krooniliseks müeloidseks leukeemiaks (KML) või patsientidel, kellele varasemad KML-i ravimid ei ole toimunud või ei ole sobivad. Ravimit kasutatakse ka aktseleratsiooni faasis ja blastses faasis Ph+ KML-iga täiskasvanud patsientidel, kellel KML-i raviks varem kasutatud ravimid ei ole toimunud või need ei ole sobinud.

Ph-positiivse KML-iga patsientidel annab muutus DNA-s (geneetiline materjal) signaali, mis paneb organismi tootma liiga palju teatud tüüpi valgeid vererakke, mida nimetatakse granulotsüütideks. Bosulif blokeerib selle signaali ning seega peatab nende rakkude tootmise.

Kui teil on küsimusi, kuidas Bosulif toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist

Bosulifi ei tohi võtta

- kui olete toimeaine (bosutiniibi) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie arst on teile öelnud, et teie maks on kahjustatud ega tööta normaalselt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bosulifi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- **kui teil on praegu või on varem esinenud maksaprobleeme.** Teatage oma arstile, kui teil on varem esinenud maksaprobleeme, sealhulgas ükskõik millist hepatiiti (maksanakkus või - põletik) või on esinenud maksaprobleemide mis tahes nähud ja sümptomid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), sest Bosulif võib mõjutada teie maksatalitlust. Arst peab enne

Bosulifiga ravi alustamist, esimese kolme kuu jooksul Bosulifiga ravi ajal ja kliinilise näidustuse alusel tegema vereanalüüse teie maksafunktsiooni kontrollimiseks.

- **kui teil on kõhulahtisus ja oksendamine.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni mao või soolestikuga seotud näht või sümptom (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Arst võib anda teile sümptomite vähendamiseks kõhulahtisuse või oksendamise vastast ravimit ja/või vedelikke. Arst võib ka ravi Bosulifiga ajutiselt katkestada või alaliseks lõpetada või ravimi annust vähendada (vt lõik 3 „Kuidas Bosulifi võtta“). Küsige oma arstilt, kas iivelduse või oksendamise vastane ravi võib põhjustada suuremat südame rütmihäirete riski.
- **kui teil on probleemid veritsemisega.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni verega seotud probleemi näht või sümptom (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), sest Bosulif vähendab organismi suutlikkust veritsust peatada. Ravi esimesel kuul teeb arst teile täisvere analüüsi (hemogramm) iga nädal, seejärel iga kuu. Arst võib ka ravi Bosulifiga ajutiselt katkestada või alaliseks lõpetada või ravimi annust vähendada (vt lõik 3 „Kuidas Bosulifi võtta“).
- **kui teil on infektsioon.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest, nagu palavik, urineerimisprobleemid nagu põletustunne urineerimisel, uus köha või uus kurguvalu, sest Bosulif vähendab organismi suutlikkust kaitsta ennast nakkuste (infektsioonid) eest.
- **kui teil on vedelikupeetus.** Teatage oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Bosulifiga mõni järgnevatest vedelikupeetuse nähtudest ja sümptomitest nagu pahklude, labajalgade või jalgade paistetus, hingamisraskused, valu rinnus või köha (need võivad olla vedelikupeetuse nähuks kopsudes või rindkeres). Arst jälgib teid vedelikupeetuse tekke suhtes ja ravib selle sümptomeid.
- **kui teil on südameprobleemid.** Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus ja verevoolu vähenemine südamesse, mis võib põhjustada südameinfarkti. Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib õhupuudus/hingeldus, kehakaalu suurenemine, valu rinnus või käte, pahklude või labajalgade paistetus.
- **kui teile on öeldud, et teie südamerütm ei ole normaalne.** Teatage oma arstile, kui teil esinevad rütmihäired või normist kõrvalekalduv elektriline signaal, mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks. See on alati oluline, kuid eriti siis, kui teil on tekkinud sage või pikaajaline kõhulahtisus nagu eespool kirjeldatud. Teatage kohe oma arstile, kui te minestate (kaotate teadvuse) või teil esineb ebaregulaarne südametöö Bosulifi võtmise ajal, sest see võib olla raske südamehaiguse tunnuseks (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist“). Enne ravi alustamist teeb arst teile elektrokardiogrammi (EKG). Enne ravi alustamist ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse ja kui vere kaaliumi või magneesiumisisaldus on väike, määrab arst ravi selle korrigeerimiseks.
- **kui teile on öeldud, et teil on probleeme neerudega.** Teatage oma arstile, kui te urineerite sagedamini ja teil tekib suurem kogus heledat uriini või kui te urineerite harvemini ja teil tekib väiksem kogus tumedat värvi uriini. Teatage samuti oma arstile, kui te kaotate kehakaalu või teil on esinenud labajalgade, hüppeliigeste, säärt, käte või näo turseid. Enne ravi alustamist hindab arst teie neerutalitlust ja jälgib seda bosutiniibiga ravi ajal tähelepanelikult.
- **kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon.** Bosulif võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi alustamist teeb arst teile analüüse selle infektsiooni olemasolu kontrollimiseks. Kui teil on see infektsioon, jälgib arst teid kogu ravi ajal ja mitu kuud pärast ravi lõppu selle infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.
- **kui teil on praegu või varem esinenud probleeme kõhunäärmega.** Teatage oma arstile, kui teil tekib kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus. Kui teil on kõhuvalu ja vereanalüüsides tulemused näitavad lipaasi (ensüüm, mis aitab organismil lagundada toidurasvu) aktiivsuse

suurenemist, siis võib arst ravi katkestada ja teha analüüse kõhunäärme (pankreas) seotud probleemide välistamiseks.

- **kui teil esineb mõni järgnevatest sümptomitest: rasked nahareaktsioonid.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest: valulik punane või lillakaspunane lööve, mis levib ning muutub villiliseks ja/või limaskestal (nt suus ja huultel) ilmnevad muud kahjustused. Kui teil tekib ravi ajal raske nahareaktsioon, lõpetab arst ravi alatiseks.
- **kui te märkate mõnda järgnevatest sümptomitest: küljepiirkonna valulikkus, veri uriinis või uriini koguse vähenemine.** Väga raske haigusseisundi korral ei suuda organism eritada kõiki jääkprodukte hävivatest vähirakkudest. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks ning see võib 48 tunni jooksul peale esimese Bosulifi annuse võtmist põhjustada neerupuudulikkust ja südameprobleeme. Teie arst on sellest teadlik ja püüab tagada, et oleksite piisavalt hüdreeritud, ning võib anda teile teisi ravimeid selle ärahoidmiseks. Arst teeb kusihappesisalduse võimaliku suurenemise kontrollimiseks vereanalüüse ja määrab enne ravi alustamist suurt kusihappesisaldust vähendava ravi.

Päikese- / UV-kaitse

Ravi ajal bosutiniibiga võib teil tekkida suurem valgustundlikkus päikesevalgusele või ultraviolettkiirgusele. Tähtis on päikesega kokkupuutuvad nahapinnad kinni katta ja kasutada päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF).

Aasia päritolu patsiendid

Kui olete Aasia päritolu, võib teil Bosulifi manustamisel kõrvaltoimete tekkerisk suurened. Arst jälgib teid tähelepanelikult tõsiste kõrvaltoimete suhtes, eriti kui annust suurendatakse.

Lapsed ja noorukid

Bosulifi ei soovitata lastele vanuses alla 6 aasta. Seda ravimit ei ole alla 1 aasta vanustel lastel uuritud.

Muud ravimid ja Bosulif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed preparaadid. Mõned ravimid võivad mõjutada Bosulifi sisaldust teie organismis. Teavitage oma arsti, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad allpool nimetatud toimeaineid:

Bosulifi kõrvaltoimete riski võivad suurendada järgmised toimeained:

- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja flukonasool, mida kasutatakse seennakkuste raviks;
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin ja tsiprofloksatsiin, mida kasutatakse nakkuste raviks;
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- mibefradiil, diltiaseem ja verapamiil, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks kõrge vererõhuga inimestel;
- ritonaviir, lopinaviir/ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, atasanaviir, amprenaviir, fosaprenaviir ja darunaviir, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV)/AIDS-i raviks;
- botsepreviir ja telapreviir, mida kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- aprepitant, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ning kontrolli all hoidmiseks;
- imatiniib, mida kasutatakse teatud tüüpi leukeemia raviks;
- krisotiniib, mida kasutatakse mitte-väikerakuliseks kopsuvähiks nimetatud kopsuvähi vormi raviks.

Bosulifi tõhusust võivad vähendada järgmised toimeained:

- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- fenütoiin ja karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia raviks;

- bosentaan, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks kopsudes (kopsuarteri hüpertensioon);
- naftsilliin, antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- naistepuna (taimne vahend ilma retseptita), mida kasutatakse depressiooni raviks;
- efavirens ja etraviriin, mida kasutatakse HIV/AIDS-i raviks;
- modafiniil, mida kasutatakse teatud tüüpi unehäirete raviks.

Bosulifiga ravi ajal tuleb neid ravimeid vältida. Kui te võtate mõnda neist, teatage sellest oma arstile. Teie arst võib muuta nende ravimite või Bosulifi annust või määrata teile teise ravimi.

Järgmised toimeained võivad mõjutada südamerütmi:

- amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- klorokviin, halofantriin, mida kasutatakse malaaria raviks;
- klaritromütsiin ja moksifloksatsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- haloperidool, mida kasutatakse psühhootilise haiguse, nagu skisofreenia raviks;
- domperidoon, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks või rinnapiima tootmise stimuleerimiseks;
- metadoon, mida kasutatakse valu raviks.

Bosulifi ravi ajal tuleb neid ravimeid võtta ettevaatusega. Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda neist.

Maohappe sisaldust vähendavad ravimid

Ravi ajal Bosulifiga tuleb prootonpumba inhibiitoreid (PPI-d) võtta ettevaatusega, sest need ravimid võivad Bosulifi efektiivsust vähendada. Arst võib kaaluda PPI-de asemel lühitoimeliste antatsiidide määramist ning kui võimalik, tuleb Bosulifi ja antatsiide manustada eri aegadel (st võtta Bosulifi hommikul ja antatsiide õhtul).

Ülal loetletud ravimid ei pruugi olla ainukesed, mis võivad põhjustada koostoimeid Bosulifiga. Kui te ei ole kindel, kas eespool öeldu kehtib teie või teie lapse kohta, pidage nõu oma arstiga.

Bosulif koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Bosulifi koos greipfruudi või greibimahla, sest see võib suurendada võimalike kõrvaltoimete tekkeriski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Bosulifi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole tingimata vajalik, sest Bosulif võib kahjustada sündimata last. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Bosulifi kasutamist nõu oma arstiga.

Bosulifi võtvatele naistele soovitatakse ravi ajal ja vähemalt üks kuu pärast viimast annust kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Oksendamine või kõhulahtisus võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust.

On oht, et ravi Bosulifiga vähendab viljakust ning te võite enne ravi alustamist küsida nõu sperma säilitamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te toidate last rinnaga. Ravi ajal Bosulifiga ei tohi te last rinnaga toita, sest see võib kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil esineb pearinglus, nägemise ähmastumine või tunnete end ebataavaliselt väsinuna, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kuni need kõrvaltoimed ei ole kadunud.

Bosulif sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 100 mg, 400 mg või 500 mg õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Bosulifi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ainult arst, kellel on kogemusi kasvaja ravimise ravi kasutamises määrab teile Bosulifi.

Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Soovitav annus esmakordselt diagnoositud KML-iga patsientidele on 400 mg üks kord ööpäevas. Soovitav annus patsientidele, kellel varem kasutatud KML-i ravimid ei toimunud või ei sobinud, on 500 mg üks kord ööpäevas. Juhul, kui te soovitatavat annust ei talu või ravivastus Bosulifile ei ole piisav, võib arst annust veel kohandada.

Lapsed ja noorukid (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus esmakordse diagnoosiga lastele on 300 mg/m² (kehapindala järgi) üks kord ööpäevas. Soovitav annus varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud lastele on 400 mg/m² (kehapindala järgi) üks kord ööpäevas.

Soovitavad annused on esitatud allolevas tabelis. Vajadusel võib soovitatava annuse saamiseks kombineerida bosutiniibi erineva tugevusega õhukese polümeerikattega tablette ja/või kõvakapsleid (vt kõvakapslite pakendi infolehte).

Bosutiniibi annus esmakordselt diagnoositud või varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud lastele

Kehapindala	Soovitav annus esmakordse diagnoosiga patsientidele	Soovitav annus varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud patsientidele
0,55...< 0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63...< 0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75...< 0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9...< 1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m ²	400 mg	500 mg*

* Maksimaalne algannus (vastab maksimaalsele algannusele täiskasvanute näidustuste korral)

Juhul, kui te soovitatavat annust ei talu või ravivastus Bosulifile ei ole piisav, võib arst annust veel kohandada.

Võtke tablett (tabletid) üks kord ööpäevas koos toiduga. Neelake tablett (tabletid) alla tervelt koos veega.

Patsientidele, kes ei ole võimelised tabletti neelama on saadaval kõvakapsli ravimvorm.

Kui te võtate Bosulifi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või suurema annuse kui vaja, võtke ühendust oma arstiga. Võimaluse korral näidake arstile pakendit või seda infolehte. Te võite vajada meditsiinilist jälgimist.

Kui te unustate Bosulifi võtta

Kui vahelejäädud annusest on möödunud vähem kui 12 tundi, võtke oma tavapärane soovitatav annus. Kui vahelejäädud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi, võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Bosulifi võtmise

Ärge lõpetage Bosulifi võtmist, kuni arst ei ole seda soovitanud. Kui te ei saa seda ravimit võtta, nagu arst teile määras, või kui te arvate, et te ei vaja seda enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni neist tõsistest kõrvaltoimetest (vt lisaks lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”):

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia), vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia) ja/või neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu vähenemine (neutropeenia), mis võib põhjustada ebanormaalselt veritsust, palavikku või verevalumite lihtsat tekkimist ilma vigastuseta (teil võib olla vere või lümfisüsteemi häire) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”);
- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon).

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vere valgeliblede vähesus (leukopeenia);
- mao või soolte verejooks (seedetrakti verejooks), mis võib hõlmata verd okses, roojas (väljaheites) või uriinis, või must roe (tõrvjas must väljaheide) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”);
- valu rinnus;
- maksa toksiline kahjustus (hepatotoksilisus), maksatalitluse kõrvalekaldeid, sh maksatalitluse häire (maksafunktsiooni kõrvalekaldeid), millega võivad kaasneda sügelus, naha või silmade kollasus, tume uriin ja valu ning ebamugavustunne ülakõhu piirkonnas või palavik (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”);
- kui süda ei pumpa verd nii hästi kui peaks (südamepuudulikkus);
- verevoolu vähenemine südamesse (südame isheemia);
- kopsupõletik (pneumoonia);
- südamerütmi defekt (pikenenud QT elektrokardiogrammil), mis soodustab minestuse, pearingluse ja südamepekslemise teket;
- vererõhu tõus (hüpertensioon);
- suur kaaliumisisaldus veres (hüperkaleemia);
- äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukahjustus;
- vedelik südame ümber (perikardi efusioon);
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus ravimi suhtes);
- ebatavaliselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalne hüpertensioon);
- äge kõhunäärme põletik (äge pankreatiit).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- palavik, mis on seotud vere valgeliblede väikese arvuga (febriilne neutropeenia);
- maksakahjustus;
- eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk);
- ebatavaline vedeliku kogunemine kopsudes (äge kopsuturse);
- nahalööve (ravimlööve);
- ketendav kooruv lööve (eksfoliativne lööve);
- südamepaunapõletik (perikardiit);

- granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) arvu märkimisväärne vähenemine (granulotsütopeenia);
- raske nahakahjustus (mitmekujuline erüteem);
- iiveldus, õhupuudus/hingeldus, ebaregulaarne südametöö, lihasekrampid, krampid, uriini hägustumine ja väsimus, millega kaasnevad kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes (suur kaaliumi, kusi- ja fosfori sisaldus ja väike kaltsiumi sisaldus veres), mis võivad põhjustada neerutalitluse muutust ja ägedat neerupuudulikkust (kasvaja lagunemise ehk tuumori lüüsi sündroom (TLS));
- hingamispuudulikkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- allergilisest reaktsioonist tingitud raske nahakahjustus (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs), mis võib hõlmata valulikke punast või lillakaspunast löövet, mis levib ning muutub villiliseks, ja/või limaskestal (nt suus ja huultel) ilmnevad muud kahjustused;
- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsude sidekoestumist põhjustav häire): nähud on muu hulgas kõha, hingamisraskused, valulik hingamine;
- B-hepatiidi infektsiooni taasteke (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (maksainfektsioon).

Teised kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Bosulifiga

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus;
- palavik, käte, näo või jalgade turse, väsimus, nõrkus;
- hingamisteede nakkus;
- nina-neelupõletik;
- muutused vereanalüüsides, mis määravad, kas Bosulif mõjutab teie maksa (alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine) ja/või kõhunääret (lipaasi aktiivsuse suurenemine), neere (kreatiniinisalduse suurenemine veres);
- söögiisu vähenemine;
- liigesevalu (artralgia), seljavalu;
- peavalu;
- nahalööve, mis võib olla sügelev ja/või ulatuslik;
- kõha;
- õhupuudus/hingeldus (düspnoe);
- tasakaalukaotuse tunne (pearinglus).

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- maoärritus (gastrit);
- valu;
- gripp, bronhiit;
- muutused vereanalüüsides, mis määravad, kas Bosulif mõjutab teie südant (kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres), maksa (bilisubiiniisalduse suurenemine veres, gammaglutamüül transferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine), ja/või kõhunääret (amülaasi aktiivsuse suurenemine);
- väike fosforisisaldus veres (hüpfosfateemia), ulatuslik kehavedeliku kaotus (dehüdratsioon);
- lihasevalu (müalgia);
- maitsemeele muutused (düsgeusia);
- helin kõrvades (tinnitus);
- nõgestõbi (urtikaaria), akne;
- tundlikkus päikese või teiste valgusallikate ultraviolettkiirte suhtes (fotosensitiivsusreaktsioon);
- sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bosulifi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bosulif sisaldab

- Toimeaine on bosutiniib. Bosulifi õhukese polümeerikattega tabletid on erinevate tugevustega. Bosulif 100 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina). Bosulif 400 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg bosutiniibi (monohüdraadina). Bosulif 500 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg bosutiniibi (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), poloksameerid 188, povidoon (E1201), magneesiumstearaat (E470B). Tableti kate sisaldab: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172, Bosulif 100 mg ja 400 mg) või punane raudoksiid (E172, Bosulif 400 mg ja 500 mg) (vt lõik 2 „Bosulif sisaldab naatriumi“).

Kuidas Bosulif välja näeb ja pakendi sisu

Bosulif 100 mg õhukese polümeerikattega tablett on kollane, ovaalne, kaksikkumer, mille ühel küljel on pimetrükk “Pfizer” ja teisel küljel “100”.

Bosulif 100 mg on saadaval blistrina, mis sisaldab kas 14 või 15 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28, 30 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Bosulif 400 mg õhukese polümeerikattega tablett on oranž, ovaalne, kaksikkumer, mille ühel küljel on pimetrükk “Pfizer” ja teisel küljel “400”.

Bosulif 400 mg on saadaval blistrina, mis sisaldab kas 14 või 15 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Bosulif 500 mg õhukese polümeerikattega tablett on punane, ovaalne, kaksikkumer, mille ühel küljel on pimetrükk “Pfizer” ja teisel küljel “500”.

Bosulif 500 mg on saadaval blistrina, mis sisaldab kas 14 või 15 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Hrvatska

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

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

România

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bosulif 50 mg kõvakapslid Bosulif 100 mg kõvakapslid bosutiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie hooldajale vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bosulif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist
3. Kuidas Bosulifi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
6. Kuidas Bosulifi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bosulif ja milleks seda kasutatakse

Bosulif sisaldab toimeainena bosutiniibi. Bosulifi kasutatakse raviks täiskasvanud patsientidel ja 6-aastastel ning vanematel lastel, kellel on esmakordselt diagnoositud leukeemia tüüp, mida nimetatakse kroonilises faasis Philadelphia kromosoom-positiivseks (Ph-positiivseks) krooniliseks müeloidseks leukeemiaks (KML) või patsientidel, kellele varasemad KML-i ravimid ei ole toimunud või ei ole sobivad. Ravimit kasutatakse ka aktseleratsiooni faasis ja blastses faasis Ph+ KML-iga täiskasvanud patsientidel, kellel KML-i raviks varem kasutatud ravimid ei ole toimunud või need ei ole sobinud.

Ph-positiivse KML-iga patsientidel annab muutus DNA-s (geneetiline materjal) signaali, mis paneb organismi tootma liiga palju teatud tüüpi valgeid vererakke, mida nimetatakse granulotsüütideks. Bosulif blokeerib selle signaali ning seega peatab nende rakkude tootmise.

Kui teil on küsimusi, kuidas Bosulif toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist

Bosulifi ei tohi võtta

- kui olete toimeaine (bosutiniibi) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie arst on teile öelnud, et teie maks on kahjustatud ega tööta normaalselt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bosulifi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- **kui teil on praegu või on varem esinenud maksaprobleeme.** Teatage oma arstile, kui teil on varem esinenud maksaprobleeme, sealhulgas ükskõik millist hepatiiti (maksanakkus või - põletik) või on esinenud maksaprobleemide mis tahes nähud ja sümptomid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), sest Bosulif võib mõjutada teie maksatalitlust. Arst peab enne Bosulifiga ravi alustamist, esimese kolme kuu jooksul Bosulifiga ravi ajal ja kliinilise näidustuse alusel tegema vereanalüüse teie maksafunktsiooni kontrollimiseks.

- **kui teil on kõhulahtisus ja oksendamine.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni mao või soolestikuga seotud näht või sümptom (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Arst võib anda teile sümptomite vähendamiseks kõhulahtisuse või oksendamise vastast ravimit ja/või vedelikke. Arst võib ka ravi Bosulifiga ajutiselt katkestada või alaliseks lõpetada või ravimi annust vähendada (vt lõik 3 „Kuidas Bosulifi võtta“). Küsige oma arstilt, kas iivelduse või oksendamise vastane ravi võib põhjustada suuremat südame rütmihäirete riski (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist“).
- **kui teil on probleemid veritsemisega.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni verega seotud probleemi näht või sümptom (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), sest Bosulif vähendab organismi suutlikkust veritsust peatada. Ravi esimesel kuul teeb arst teile täisvere analüüsi (hemogramm) iga nädal, seejärel iga kuu. Arst võib ka ravi Bosulifiga ajutiselt katkestada või alaliseks lõpetada või ravimi annust vähendada (vt lõik 3 „Kuidas Bosulifi võtta“).
- **kui teil on infektsioon.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest, nagu palavik, urineerimisprobleemid nagu põletustunne urineerimisel, uus köha või uus kurguvalu, sest Bosulif vähendab organismi suutlikkust kaitsta ennast nakkuste (infektsioonid) eest.
- **kui teil on vedelikupeetus.** Teatage oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Bosulifiga mõni järgnevatest vedelikupeetuse nähtudest ja sümptomitest nagu pahklude, labajalgade või jalgade paistetus, hingamisraskused, valu rinnus või köha (need võivad olla vedelikupeetuse nähuks kopsudes või rindkeres). Arst jälgib teid vedelikupeetuse tekke suhtes ja ravib selle sümptomeid.
- **kui teil on südameprobleemid.** Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus ja verevoolu vähenemine südamesse, mis võib põhjustada südameinfarkti. Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib õhupuudus/hingeldus, kehakaalu suurenemine, valu rinnus või käte, pahklude või labajalgade paistetus.
- **kui teile on öeldud, et teie südamerütm ei ole normaalne.** Teatage oma arstile, kui teil esinevad rütmihäired või normist kõrvalekalduv elektriline signaal, mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks. See on alati oluline, kuid eriti siis, kui teil on tekkinud sage või pikaajaline kõhulahtisus nagu eespool kirjeldatud. Teatage kohe oma arstile, kui te minestate (kaotate teadvuse) või teil esineb ebaregulaarne südame töö Bosulifi võtmise ajal, sest see võib olla raske südamehaiguse tunnuseks (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist“). Enne ravi alustamist teeb arst teile elektrokardiogrammi (EKG). Enne ravi alustamist ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüsi ja kui vere kaaliumi või magneesiumisisaldus on väike, määrab arst ravi selle korrigeerimiseks.
- **kui teile on öeldud, et teil on probleeme neerudega.** Teatage oma arstile, kui te urineerite sagedamini ja teil tekib suurem kogus heledat uriini või kui te urineerite harvemini ja teil tekib väiksem kogus tumedat värvi uriini. Teatage samuti oma arstile, kui te kaotate kehakaalu või teil on esinenud labajalgade, hüppeliigete, säärt, käte või näo turseid. Enne ravi alustamist hindab arst teie neerutalitlust ja jälgib seda bosutiniibiga ravi ajal tähelepanelikult.
- **kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon.** Bosulif võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi alustamist teeb arst teile analüüsi selle infektsiooni olemasolu kontrollimiseks. Kui teil on see infektsioon, jälgib arst teid kogu ravi ajal ja mitu kuud pärast ravi lõppu selle infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.
- **kui teil on praegu või varem esinenud probleeme kõhunäärmega.** Teatage oma arstile, kui teil tekib kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus. Kui teil on kõhuvalu ja vereanalüüside tulemused näitavad lipaasi (ensüüm, mis aitab organismil lagundada toidurasvu) aktiivsuse

suurenemist, siis võib arst ravi katkestada ja teha analüüse kõhunäärme (pankreas) seotud probleemide välistamiseks.

- **kui teil esineb mõni järgnevatest sümptomitest: rasked nahareaktsioonid.** Teatage oma arstile, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest ja sümptomitest: valulik punane või lillakaspunane lööve, mis levib ning muutub villiliseks ja/või limaskestal (nt suus ja huultel) ilmnevad muud kahjustused. Kui teil tekib ravi ajal raske nahareaktsioon, lõpetab arst ravi alatiseks.
- **kui te märkate mõnda järgnevatest sümptomitest: küljepiirkonna valulikkus, veri uriinis või uriini koguse vähenemine.** Väga raske haigusseisundi korral ei suuda organism eritada kõiki jääkprodukte hävivatest vähirakkudest. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks ning see võib 48 tunni jooksul peale esimese Bosulifi annuse võtmist põhjustada neerupuudulikkust ja südameprobleeme. Teie arst on sellest teadlik ja püüab tagada, et oleksite piisavalt hüdreeritud, ning võib anda teile teisi ravimeid selle ärahoidmiseks. Arst teeb kusihaappesisalduse võimaliku suurenemise kontrollimiseks vereanalüüse ja määrab enne ravi alustamist suurt kusihaappesisaldust vähendava ravi.

Päikese- / UV-kaitse

Ravi ajal bosutiniibiga võib teil tekkida suurem valgustundlikkus päikesevalgusele või ultraviolettkiirgusele. Tähtis on päikesega kokkupuutuvad nahapinnad kinni katta ja kasutada päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF).

Aasia päritolu patsiendid

Kui olete Aasia päritolu, võib teil Bosulifi manustamisel kõrvaltoimete tekkerisk suurened. Arst jälgib teid tähelepanelikult tõsiste kõrvaltoimete suhtes, eriti kui annust suurendatakse.

Lapsed ja noorukid

Bosulifi ei soovitata lastele vanuses alla 6 aasta. Seda ravimit ei ole alla 1 aasta vanustel lastel uuritud.

Muud ravimid ja Bosulif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed preparaadid. Mõned ravimid võivad mõjutada Bosulifi sisaldust teie organismis. Teavitage oma arsti, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad allpool nimetatud toimeaineid:

Bosulifi kõrvaltoimete riski võivad suurendada järgmised toimeained:

- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja flukonasool, mida kasutatakse seennakkuste raviks;
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin ja tsiprofloksatsiin, mida kasutatakse nakkuste raviks;
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- mibefradiil, diltiaseem ja verapamiil, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks kõrge vererõhuga inimestel;
- ritonaviir, lopinaviir/ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, atasanaviir, amprenaviir, fosaprenaviir ja darunaviir, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV)/AIDS-i raviks;
- botsepreviir ja telapreviir, mida kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- aprepitant, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ning kontrolli all hoidmiseks;
- imatiniib, mida kasutatakse teatud tüüpi leukeemia raviks;
- krisotiniib, mida kasutatakse mitte-väikerakuliseks kopsuvähiks nimetatud kopsuvähi vormi raviks.

Bosulifi tõhusust võivad vähendada järgmised toimeained:

- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- fenütoiin ja karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia raviks;

- bosentaan, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks kopsudes (kopsuarteri hüpertensioon);
- naftsilliin, antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- naistepuna (taimne vahend ilma retseptita), mida kasutatakse depressiooni raviks;
- efavirens ja etraviriin, mida kasutatakse HIV/AIDS-i raviks;
- modafiniil, mida kasutatakse teatud tüüpi unehäirete raviks.

Bosulifiga ravi ajal tuleb neid ravimeid vältida. Kui te võtate mõnda neist, teatage sellest oma arstile. Teie arst võib muuta nende ravimite või Bosulifi annust või määrata teile teise ravimi.

Järgmised toimeained võivad mõjutada südamerütmi:

- amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- klorokviin, halofantriin, mida kasutatakse malaaria raviks;
- klaritromütsiin ja moksifloksatsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- haloperidool, mida kasutatakse psühhootilise haiguse, nagu skisofreenia raviks;
- domperidoon, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks või rinnapiima tootmise stimuleerimiseks;
- metadoon, mida kasutatakse valu raviks.

Bosulifi ravi ajal tuleb neid ravimeid võtta ettevaatusega. Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda neist.

Maohappe sisaldust vähendavad ravimid

Ravi ajal Bosulifiga tuleb prootonpumba inhibiitoreid (PPI-d) võtta ettevaatusega, sest need ravimid võivad Bosulifi efektiivsust vähendada. Arst võib kaaluda PPI-de asemel lühitoimeliste antatsiidide määramist ning kui võimalik, tuleb Bosulifi ja antatsiide manustada eri aegadel (st võtta Bosulifi hommikul ja antatsiide õhtul).

Ülal loetletud ravimid ei pruugi olla ainukesed, mis võivad põhjustada koostoimeid Bosulifiga. Kui te ei ole kindel, kas eespool öeldu kehtib teie või teie lapse kohta, pidage nõu oma arstiga.

Bosulif koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Bosulifi koos greipfruudi või greibimahlagaga, sest see võib suurendada võimalike kõrvaltoimete tekkeriski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Bosulifi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole tingimata vajalik, sest Bosulif võib kahjustada sündimata last. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Bosulifi kasutamist nõu oma arstiga.

Bosulifi võtvatele naistele soovitatakse ravi ajal ja vähemalt üks kuu pärast viimast annust kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Oksendamine või kõhulahtisus võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust.

On oht, et ravi Bosulifiga vähendab viljakust ning te võite enne ravi alustamist küsida nõu sperma säilitamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te toidate last rinnaga. Ravi ajal Bosulifiga ei tohi te last rinnaga toita, sest see võib kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil esineb pearinglus, nägemise ähmastumine või tunnete end ebatavaliselt väsinuna, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kuni need kõrvaltoimed ei ole kadunud.

Bosulif sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 50 mg või 100 mg kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Bosulifi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ainult arst, kellel on kogemusi kasvaja ravimise ravi kasutamises määrab teile Bosulifi.

Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Soovitav annus esmakordselt diagnoositud KML-iga patsientidele on 400 mg üks kord ööpäevas. Soovitav annus patsientidele, kellel varem kasutatud KML-i ravimid ei toiminud või ei sobinud, on 500 mg üks kord ööpäevas. Juhul, kui te soovitatavat annust ei talu või ravivastus Bosulifile ei ole piisav, võib arst annust veel kohandada.

Lapsed ja noorukid (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus esmakordse diagnoosiga lastele on 300 mg/m² (kehapindala järgi) üks kord ööpäevas. Soovitav annus varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud lastele on 400 mg/m² (kehapindala järgi) üks kord ööpäevas.

Soovitavad annused on esitatud allolevas tabelis. Vajadusel võib soovitatava annuse saamiseks kombineerida bosutiniibi erineva tugevusega õhukese polümeerikattega tablette ja/või kõvakapsleid (vt õhukese polümeerikattega tablettide pakendi infolehte).

Bosutiniibi annus esmakordselt diagnoositud või varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mitte talunud lastele

Kehapindala	Soovitav annus esmakordse diagnoosiga patsientidele	Soovitav annus varasema ravi suhtes resistentsetele või seda mittetalunud patsientidele
0,55...< 0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63...< 0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75...< 0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9...< 1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥ 1,1 m ²	400 mg	500 mg*

* Maksimaalne algannus (vastab maksimaalsele algannusele täiskasvanute näidustuste korral)

Juhul, kui te soovitatavat annust ei talu või ravivastus Bosulifile ei ole piisav, võib arst annust veel kohandada.

Võtke kapsel (kapslid) üks kord ööpäevas koos toiduga. Kõvakapsel tuleb alla neelata tervelt.

Juhised annuse valmistamiseks patsientidele, kes ei ole võimelised neelama kõvakapsleid

Patsientidele, kes ei ole võimelised kõvakapslit (kõvakapsleid) tervelt alla neelama, võib iga kõvakapsli avada ja selle sisu segada õunapüree või jogurtiga. Õunapüree või jogurtiga segatud kõvakapsli sisu ei asenda täisväärtuslikku söögikorda; et parandada ravimi seedimist tuleb annus võtta koos toiduga.

Annuse näidatud viisil ettevalmistamiseks tuleb vajalik arv kõvakapsleid konteinerist välja võtta ja valada puhtasse konteinerisse allolevas tabelis esitatud juhistes näidatud kogus kas toatemperatuuril õunapüree või jogurtit. Kõvakapslid tuleb üksikhaaval ettevaatlikult avada ja lisada kogu nende sisu õunapüreele või jogurtile, kuni kogu annus on õunapüreesse või jogurtisse segatud. Te peate kogu segu kohe ilma närimata alla neelama. Segu ei tohi hoida hilisemaks kasutamiseks. Kui kogu

ettevalmistatud segu alla ei neelata, ei tohi võtta täiendavat annust. Järgmise annuse tohib võtta järgmisel päeval. Manustamise hõlbustamiseks on õunapüree või jogurti soovitatavad kogused on esitatud allolevas tabelis.

Bosulifi annus kõvakapslite kasutamisel ja pehme toidu kogus

Annus	Õunapüree või jogurti kogus
200 mg	20 ml (4 teelusikatäit)
250 mg	25 ml (5 teelusikatäit)
300 mg	30 ml (6 teelusikatäit)
350 mg	30 ml (6 teelusikatäit)
400 mg	35 ml (7 teelusikatäit)
500 mg	45 ml (9 teelusikatäit)

Kui te võtate Bosulifi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju kapsleid või suurema annuse kui vaja, võtke ühendust oma arstiga. Võimaluse korral näidake arstile pakendit või seda infolehte. Te võite vajada meditsiinilist jälgimist.

Kui te unustate Bosulifi võtta

Kui vahelejäanud annusest on möödunud vähem kui 12 tundi, võtke oma tavapärane soovitatav annus. Kui vahelejäanud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi, võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Bosulifi võtmise

Ärge lõpetage Bosulifi võtmist, kuni arst ei ole seda soovitanud. Kui te ei saa seda ravimit võtta, nagu arst teile määras, või kui te arvate, et te ei vaja seda enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni neist tõsistest kõrvaltoimetest (vt lisaks lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”):

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia), vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia) ja/või neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu vähenemine (neutropeenia), mis võib põhjustada ebanormaalselt veritsust, palavikku või verevalumite lihtsat tekkimist ilma vigastuseta (teil võib olla vere või lümfisüsteemi häire) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”);
- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon).

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vere valgeliblede vähesus (leukopeenia);
- mao või soolte verejooks (seedetrakti verejooks), mis võib hõlmata verd okses, roojas (väljaheites) või uriinis, või must roe (tõrvjas must väljaheide) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist”);
- valu rinnus;

- maksa toksiline kahjustus (hepatotoksilisus), maksatalitluse kõrvalekalded, sh maksatalitluse häire (maksafunktsiooni kõrvalekalded), millega võivad kaasneda sügelus, naha või silmade kollasus, tume uriin ja valu ning ebamugavustunne ülakõhu piirkonnas või palavik (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Bosulifi võtmist“);
- kui süda ei pumpa verd nii hästi kui peaks (südamepuudulikkus);
- verevoolu vähenemine südamesse (südame isheemia);
- kopsupõletik (pneumoonia);
- südamerütmi defekt (pikenenud QT elektrokardiogrammil), mis soodustab minestuse, pearingluse ja südamepekslemise teket;
- vererõhu tõus (hüpertensioon);
- suur kaaliumisisaldus veres (hüperkaleemia);
- äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukahjustus;
- vedelik südame ümber (perikardi efusioon);
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus ravimi suhtes);
- ebataavaliselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalne hüpertensioon);
- äge kõhunäärme põletik (äge pankreatiit).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- palavik, mis on seotud vere valgeliblede väikese arvuga (febriilne neutropeenia);
- maksakahjustus;
- eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk);
- ebataaviline vedeliku kogunemine kopsudes (äge kopsuturse);
- nahalööve (ravimlööve);
- ketendav kooruv lööve (eksfoliativne lööve);
- südamepaunapõletik (perikardiit);
- granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) arvu märkimisväärne vähenemine (granulotsütopeenia);
- raske nahakahjustus (mitmekujuline erüteem);
- iiveldus, õhupuudus/hingeldus, ebaregulaarne südametöö, lihasekrampid, krampid, uriini hägustumine ja väsimus, millega kaasnevad kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes (suur kaaliumi, kusiha ja fosfori sisaldus ja väike kaltsiumi sisaldus veres), mis võivad põhjustada neerutalitluse muutust ja ägedat neerupuudulikkust (kasvaja lagunemise ehk tuumori lüüsi sündroom (TLS));
- hingamispuudulikkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- allergilisest reaktsioonist tingitud raske nahakahjustus (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs), mis võib hõlmata valulikke punast või lillakaspunast löövet, mis levib ning muutub villiliseks, ja/või limaskestal (nt suus ja huultel) ilmnevad muud kahjustused;
- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsude sidekoestumist põhjustav häire): nähud on muu hulgas kõha, hingamisraskused, valulik hingamine;
- B-hepatiidi infektsiooni taasteke (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (maksainfektsioon).

Teised kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Bosulifiga

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus;
- palavik, käte, näo või jalgade turse, väsimus, nõrkus;
- hingamisteede nakkus;
- nina-neelupõletik;
- muutused vereanalüüsides, mis määravad, kas Bosulif mõjutab teie maksa (alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine) ja/või kõhunääret (lipaasi aktiivsuse suurenemine), neere (kreatiniinisalduse suurenemine veres);
- söögiisu vähenemine;

- liigesevalu (artralgia), seljavalu;
- peavalu;
- nahalööve, mis võib olla sügelev ja/või ulatuslik;
- köha;
- õhupuudus/hingeldus (düsnoe);
- tasakaalukaotuse tunne (pearinglus).

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- maoärritus (gastriit);
- valu;
- gripp, bronhiit;
- muutused vereanalüüside tulemustes, mis määravad, kas Bosulif mõjutab teie südant (kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres), maksa (bilisubiinisisalduse suurenemine veres, gammaglutamüüli transferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine), ja/või kõhunääret (amülaasi aktiivsuse suurenemine);
- väike fosforisisaldus veres (hüpfosfateemia), ulatuslik kehavedeliku kaotus (dehüdratsioon);
- lihasevalu (müalgia);
- maitsemeele muutused (düsgeusia);
- helin kõrvades (tinnitus);
- nõgestõbi (urtikaaria), akne;
- tundlikkus päikese või teiste valgusallikate ultraviolettkiirte suhtes (fotosensitiivsusreaktsioon);
- sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bosulifi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bosulif sisaldab

- Toimeaine on bosutiniib. Bosulifi kõvakapslid on erinevate tugevustega.
Bosulif 50 mg: üks kõvakapsel sisaldab 50 mg bosutiniibi (monohüdraadina).
Bosulif 100 mg: üks kõvakapsel sisaldab 100 mg bosutiniibi (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), poloksameerid 188, povidoon (E1201) ja magneesiumstearaat (E470b). Kõvakapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172). Trükitint sisaldab šellakit (E904), propüleenglükooli (E1520), kontsentreeritud ammoniaagilahust (E527), musta raudoksiidi (E172) ja kaaliumhüdroksiidi (E525) (vt lõik 2 „Bosulif sisaldab naatriumi“).

Kuidas Bosulif välja näeb ja pakendi sisu

Bosulif 50 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja oranž kapslikaas, kapslikehale on musta tindiga trükitud „BOS 50“ ja kapslikaanele „Pfizer“. Bosulif 50 mg kõvakapslid on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 kõvakapslit.

Bosulif 100 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja pruunikaspunane kapslikaas, kapslikehale on musta tindiga trükitud „BOS 100“ ja kapslikaanele „Pfizer“. Bosulif 100 mg kõvakapslid on saadaval pudelites, mis sisaldavad 150 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.