

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

Bosulif 50 mg cietās kapsulas
Bosulif 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

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

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

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

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

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

Bosulif 50 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 50 mg bosutiniba (bosutinib) (monohidrāta veidā).

Bosulif 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg bosutiniba (bosutinib) (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

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

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

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

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

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

Cietā kapsula

Bosulif 50 mg cietās kapsulas

Balts korpus ar oranžu vāciņu (aptuvenais garums 18 mm), ar melnu tinti uzdrukāts “BOS 50” uz korpusa un “Pfizer” uz vāciņa.

Bosulif 100 mg cietās kapsulas

Balts korpus ar brūni sarkanu vāciņu (aptuvenais garums 22 mm), ar melnu tinti uzdrukāts “BOS 100” uz korpusa un “Pfizer” uz vāciņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bosulif indicēts, lai ārstētu:

- pieaugušos un pediatrikos pacientus no 6 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu (PD) Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (Ph+ HML) slimības hroniskajā fāzē (HF);
- pieaugušos un pediatrikos pacientus no 6 gadu vecuma ar Ph+ HML HF, ja pacienti iepriekš tika ārstēti ar vienu vai vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem [TKI] un nav bijusi piemērota terapija ar imatinibu, nilotinibu vai dasatinibu;
- pieaugušos pacientus ar Ph+ HML slimību akcelerācijas fāzē (AF) un blastu fāzē (BF), ja pacienti iepriekš tika ārstēti ar vienu vai vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem [TKI] un nav bijusi piemērota terapija ar imatinibu, nilotinibu vai dasatinibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF

Ieteicamā bosutinība deva ir 400 mg vienu reizi dienā.

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

Ieteicamā bosutinība deva ir 500 mg vienu reizi dienā.

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

Pediatrikie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF vai Ph+ HML HF, ja pastāv rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība

Ieteicamā bosutinība deva pediatrikajiem pacientiem ar pirmreizēji noteiktu diagnozi ir 300 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) iekšķīgi vienu reizi dienā, un ieteicamā deva pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesību (R/N) ir 400 mg/m² ĶVL iekšķīgi vienu reizi dienā; devu ieteikumi norādīti 1. tabulā. Lai iegūtu vēlamo devu, var kombinēt dažāda stipruma bosutinība apvalkotās tabletes un/vai cietās kapsulas.

1. tabula. Bosutiniba devas pediatrikajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF vai Ph+ HML HF, ja pastāv rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība

ĶVL	Ieteicamā deva PD gadījumā	Ieteicamā deva R/N gadījumā
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*

* maksimālā sākuma deva (atbilst maksimālajai sākuma devai pieaugušajiem paredzētajām indikācijām)
 Saīsinājumi: AF = akcelerācijas fāze; BF = blastu fāze; ĶVL = ķermeņa virsmas laukums; HML = hroniska mieloleikoze; HF = hroniskā fāze; PD = pirmreizēja diagnoze; Ph+ = Filadelfijas hromosomas pozitīvs; R/N = rezistence vai nepanesība.

Devas pielāgošana

Pieaugušiem pacientiem ar HML, kuriem ir rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība, devu var palielināt līdz 600 mg, ja ir neapmierinoša atbildes reakcija vai slimības progresēšanas pazīmes, bet nav 3. vai 4. pakāpes vai pastāvīgas 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības.

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF devu var palielināt ar 100 mg soli līdz maksimāli 600 mg vienu reizi dienā, ja pacientiem pēc 3 mēnešiem netika novēroti pārrāvumu klasteru reģiona Abelsona (BCR-ABL – *breakpoint cluster region*-Abelson) transkripti ≤ 10%, kā arī devas palielināšanas laikā neradās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības un visas 2. pakāpes nehematoloģiskās toksicitātes tika samazinātas vismaz līdz 1. pakāpei.

Pediatrikajiem pacientiem ar ĶVL < 1,1 m² un nepietiekamu atbildes reakciju pēc 3 mēnešiem jāapsver devas palielināšana ar 50 mg soli, nepārsniedzot maksimāli 100 mg virs ĶVL atbilstošajai devai. Pediatrikajiem pacientiem ar ĶVL ≥ 1,1 m² un nepietiekamu atbildes reakciju pēc 3 mēnešiem jāapsver devas palielināšana līdzīgi kā ieteikts pieaugušajiem ar soli 100 mg. Ja klīniskā atbildes reakcija ir nepietiekama un turpmāka devas palielināšana pediatrikajiem pacientiem nav iespējama, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Maksimālā deva pediatrikajiem pacientiem ar iepriekš ārstētu HML ir 600 mg vienu reizi dienā, bet pirmreizēji diagnosticētas HML gadījumā deva ir 500 mg vienu reizi dienā.

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

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Caureja

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

Pediatriiskajiem pacientiem nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā devu var pielāgot līdzīgi kā pieaugušajiem, tomēr var atšķirties devas samazināšanas solis. Atbilstoši 2. tabulā sniegtajiem norādījumiem pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} < 1,1 \text{ m}^2$ sākotnēji jāapsver devas samazināšana par 50 mg un vēlāk devu var samazināt vēl par 50 mg, ja nevēlamā blakusparādība (NBP) saglabājas. Pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} \geq 1,1 \text{ m}^2$ devu samazina tāpat kā pieaugušajiem.

Nevēlamas hematoloģiskas blakusparādības

Ieteikumi par devas samazināšanu smagas vai pastāvīgas neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem

ANS ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Pārtraukt bosutiniba lietošanu līdz brīdim, kad $\text{ANS} \geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Ja 2 nedēļu laikā šūnu skaits atjaunojas, atsāk terapiju ar bosutinibu iepriekš lietotā devā. Ja samazināts asins šūnu skaits saglabājas > 2 nedēļas, pēc šūnu skaita atjaunošanās devu samazina par 100 mg pieaugušajiem pacientiem un pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} \geq 1,1 \text{ m}^2$ vai par 50 mg pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} < 1,1 \text{ m}^2$ un atsāk ārstēšanu. Ja citopēnija atkārtojas, pēc šūnu skaita atjaunošanās devu samazina vēl par 100 mg pieaugušajiem pacientiem un pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} \geq 1,1 \text{ m}^2$ vai vēl par 50 mg pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} < 1,1 \text{ m}^2$ un atsāk ārstēšanu. Par 300 mg/dienā mazākas devas ir lietotas pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar $\text{KVL} \geq 1,1 \text{ m}^2$, tomēr efektivitāte nav pierādīta. Par 300 mg/m² mazākas devas ir lietotas pediatriiskajiem pacientiem, tomēr efektivitāte nav pierādīta.
---	---

^a ANS – absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; KVL = ķermeņa virsmas laukums.

Izlaista deva

Ja kārtējā deva tiek izlaista ilgāk nekā 12 stundas, papildu deva pacientam nav jādod. Pacientam nākošajā dienā jālieto parastā parakstītā deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Īpašu ieteikumu gados vecākiem cilvēkiem nav. Tā kā ir ierobežota informācija par gados vecāku cilvēku ārstēšanu, viņiem bosutinibs jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

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

Pirmreizēji diagnosticēta Ph+ HML HF

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

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

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

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

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

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

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Nesen bijuši vai esoši klīniski nozīmīgi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

Bosutiniba drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskajiem pacientiem vecumā līdz 1 gadam ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF vai rezistenci pret iepriekšējo terapiju vai tās nepanesību, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Informācija par pediātriskiem pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem, ir pārāk ierobežota, tāpēc ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Bosulif jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Apvalkotās tabletes jānorij veselas. Apvalkotās tabletes nedrīkst griezt, sasmalcināt, salauzt vai košļāt.

Cietās kapsulas var norīt veselas. Pacientiem, kuri nespēj norīt veselu(-as) cieto(-ās) kapsulu(-as), katru kapsulu var atvērt un tās saturu sajaukt ar ābolu biezeni vai jogurtu. Cieto kapsulu satura samaisīšana ar ābolu biezeni vai jogurtu neaizstāj pilnvērtīgu ēdienreizi, deva ir jālieto kopā ar ēdienu, lai uzlabotu panesamību kuņģa un zarnu traktā.

Sajaucot zāles ar ābolu biezeni vai jogurtu, pacientiem nekavējoties jāizlieto viss zāļu un ēdiena maisījums, to nekošļājot. Maisījumu nedrīkst uzglabāt vēlākai lietošanai. Ja viss sagatavotais maisījums nav norīts, papildu devu nedrīkst lietot. Ieteicams pagaidīt līdz nākamajai dienai, lai atsāktu dozēšanu. Lai atvieglotu devu lietošanu, ieteicamais ābolu biezeņa vai jogurta daudzums ir norādīts 3. tabulā.

3. tabula. Bosutiniba devas sagatavošanai nepieciešamais mīksts pārtikas daudzums, lietojot cietās kapsulas

Deva	Ābolu biezeņa vai jogurta daudzums
200 mg	20 ml (4 tējkarotes)
250 mg	25 ml (5 tējkarotes)
300 mg	30 ml (6 tējkarotes)
350 mg	30 ml (6 tējkarotes)
400 mg	35 ml (7 tējkarotes)
500 mg	45 ml (9 tējkarotes)

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Terapija ar bosutinibu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem saistīta ar seruma transamināžu (alanīnaminotransferāzes [ALAT], aspartātaminotransferāzes [ASAT]) līmeņa paaugstināšanos.

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

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

Caureja un vemšana

Terapija ar bosutinibu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem ir saistīta ar caureju un vemšanu, tādēļ pacienti, kuriem nesen bijuši vai pastāv klīniski nozīmīgi kuņģa un zarnu trakta traucējumi, ar šīm zālēm jāārstē piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pacientus ar caureju un vemšanu ārstē ar standarta terapiju, tajā skaitā ar zālēm pret caureju vai vemšanu un/vai šķidruma ievadīšanu. Papildus tam caureju un vemšanu var novērst, uz laiku pārtraucot bosutiniba lietošanu, samazinot devu un/vai pilnīgi pārtraucot bosutiniba terapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pretvemšanas līdzeklis domperidons var pagarināt QT intervālu (QTc) un izraisīt *torsade de pointes* aritmijas, tādēļ bosutinibu nedrīkst kombinēt ar domperidonu. To drīkst izmantot vienīgi gadījumos, kad pārējās zāles nav efektīvas. Šādās situācijās

obligāti jāizvērtē ieguvums un risks katram pacientam un jāseko, vai nepagarinās QTc.

Mielosupresija

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

Šķidruma aizture

Terapija ar bosutinibu pieaugušajiem pacientiem var būt saistīta ar šķidruma aizturi, tajā skaitā izsvīdumu perikardā, pleiras dobumā, plaušu tūsku un/vai perifēro tūsku. Terapija ar bosutinibu pediatrikajiem pacientiem var būt saistīta ar vieglas pakāpes izsvīdumu perikardā un perifēro tūsku.

Pacienti jānovēro un jāārstē ar standarta terapijas metodēm.

Bez tam šķidruma aizturi var novērst, uz laiku pārtraucot bosutiniba lietošanu, samazinot devu un/vai pilnīgi pārtraucot bosutiniba terapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Seruma lipāze

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

Infekcijas

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

Toksiska ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu

Bosulif var izraisīt toksisku ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmu, tajā skaitā sirds mazspēju un sirds išēmiskus notikumus. Sirds mazspējas notikumi biežāk radās iepriekš ārstētiem pacientiem nekā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML, un tie bija biežāk sastopami gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar riska faktoriem, tajā skaitā sirds mazspēju anamnēzē. Sirds išēmiskie notikumi radās gan iepriekš ārstētiem pacientiem, gan pacientiem ar nesen diagnosticētu HML, un tie bija biežāk sastopami pacientiem ar koronāro artēriju slimības riska faktoriem, tajā skaitā pacientiem ar diabētu anamnēzē, ķermeņa masas indeksu virs 30, hipertensiju un asinsvadu sistēmas traucējumiem.

Pacienti jānovēro, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas atbilst sirds mazspējai un sirds išēmijai, un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Toksisko ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmu var arī pārvaldīt, pārtraucot devu, samazinot devu un/vai pārtraucot bosutiniba lietošanu.

Aritmogēnais potenciāls

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

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

Nieru darbības traucējumi

Ārstēšana ar bosutinibu pieaugušajiem un pediatrikajiem HML pacientiem var klīniski nozīmīgi pavājināt nieru darbību. Klīnisko pētījumu laikā ir novērots, ka ar bosutinibu ārstētajiem pacientiem ar laiku samazinās aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir svarīgi, ka nieru darbība tiek novērtēta pirms ārstēšanas uzsākšanas un rūpīgi kontrolēta terapijas ar bosutinibu laikā, īpašu uzmanību pievēršot tiem pacientiem, kuriem jau ir nieru darbības traucējumi vai kuriem ir nieru darbības traucējumu riska faktori, tajā skaitā, ja viņi vienlaicīgi lieto zāles ar nefrotoksisku iedarbību, piemēram, diurētiskos līdzekļus, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, angiotensīna receptoru blokatorus un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL).

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

Pacienti ar seruma kreatinīnu $> 1,5 \times \text{NAR}$ tika izslēgti no HML klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Aziātu rase

Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzēm aziātiem ir pazemināts klīrenss, kas izraisa lielāku iedarbību. Tāpēc šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai neparādās nevēlamās blakusparādības, it īpaši devas palielināšanas gadījumā.

Smagas ādas reakcijas

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

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

Fotosensitivitāte

Jāizvairās vai jāsamazina tiešu saules staru vai ultravioletā (UV) starojuma iedarbība, ņemot vērā ar bosutinibu lietošanu saistīto fotosensitivitātes risku. Pacienti jāiesaka izmantot tādus aizsardzības pasākumus kā nosedzošs apģērbs un aizsargkrēms ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

Citohroma P-450 (CYP)3A inhibitori

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

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

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

CYP3A inducētāji

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

Uztura ietekme

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg, 400 mg vai 500 mg apvalkotajā tabletē un 50 mg vai 100 mg cietajā kapsulā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu uzturā jāinformē, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz bosutinibu

CYP3A inhibitori

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

Bosutinibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar viegliem CYP3A inhibitoriem.

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

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

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

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

CYP3A inducētāji

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

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

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

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

Protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

Bosutiniba ietekme uz citām zālēm

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

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

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

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

Antiaritmiskie līdzekļi un citas zāles, kas var pagarināt QT

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā bosutiniba lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas jāiesaka izmantot efektīvu kontracepciju un izvairīties no grūtniecības bosutiniba lietošanas laikā. Bez tam pacientēm jāpaskaidro, ka vemšana un caureja var samazināt perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, kavējot to pilnīgu uzsūkšanos.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskiem datiem, bosutinibs var pasliktināt cilvēka reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar bosutinibu, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāiesaka konsultēties par spermas saglabāšanu, jo bosutiniba terapijas laikā ir iespējama samazināta auglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bosutinibs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pacientam bosutiniba lietošanas laikā rodas reibonis, nespēks, redzes traucējumi vai citas nevēlamas blakusparādības, kuras var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, nedrīkst veikt šādas darbības tik ilgi, kamēr minētās nevēlamās blakusparādības pastāv.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā 1 372 pieaugušie pacienti ar leikozi saņēmuši vismaz 1 devu bosutiniba monoterapijas veidā. Terapijas ilguma mediāna bija 26,30 mēneši (robežās no 0,03 līdz 170,49 mēnešiem). Tie bija pacienti vai nu ar pirmreizēji noteiktu diagnozi, ar HML hroniskā fāzē, vai arī pacienti ar HML hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē, vai ar Ph⁺ akūtu limfoleikozi (ALL), kas bija rezistenti pret iepriekšēju terapiju vai kuriem bija šo terapiju nepanesība. Drošuma analīzē tika ietverti dati no pabeigta pagarinājuma pētījuma.

Vismaz 1 jebkuras pakāpes nevēlamā blakusparādība novērota 1 349 (98,3%) pacientiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja $\geq 20\%$ pacientu, bija caureja (80,4%); slikta dūša

(41,5%), sāpes vēderā (35,6%), trombocitopēnija (34,4%), vemšana (33,7%), izsitumi (32,8%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (28,0%), anēmija (27,2%), drudzis (23,4%), ASAT līmeņa paaugstināšanās (22,5%), nogurums (32,0%) un galvassāpes (20,3%). Par vismaz vienu 3. vai 4. smaguma pakāpes nevēlamu blakusparādību ziņoja 943 (68,7%) pacienti. 3. vai 4. smaguma pakāpes blakusparādības, kas novērotas $\geq 5\%$ pacientu, bija trombocitopēnija (19,7%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (14,6%), neitropēnija (10,6%), caureja (10,6%), anēmija (10,3%), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (10,1%) un ASAT līmeņa paaugstināšanās (6,7%) un izsitumi (5,0%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šīs nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas smaguma samazināšanās secībā.

4. tabula. Bosutinība nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Nazofaringīts Elpceļu infekcija ^a
Bieži	Gripa ^b Pneimonija ^c Bronhīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (tajā skaitā cistas un polipi)	
Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms ^{**}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trombocitopēnija ^d Anēmija ^e Neitropēnija ^f
Bieži	Leikopēnija ^g
Retāk	Febrila neitropēnija Granulocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināta jutība pret zālēm
Retāk	Anafilaktisks šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Bieži	Hipofosfatēmija ^h Dehidratācija Hiperkaliēmija ⁱ
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes Reibonis
Bieži	Disgeizija
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Dzīkstoņa ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Izsvīdums perikardā, sirds mazspēja ^j , sirds išēmija ^k
Retāk	Perikardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipertensija ^l

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus Aizdusa Izsvīdums pleiras dobumā
Bieži	Plaušu hipertensija ^m
Retāk	Elpošanas mazspēja Akūta plaušu tūska ⁿ
Nav zināms	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja Slikta dūša Sāpes vēderā ^o Vemšana
Bieži	Gastrīts Asiņošana kuņģa un zarnu traktā ^p Akūts pankreatīts ^q
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Patoloģiska aknu darbība ^r Hepatotoksicitāte ^s
Retāk	Aknu bojājums ^t
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi ^u
Bieži	Nieze Akne Nātrene Fotosensitivitātes reakcija ^v
Retāk	Zāļu izraisīti izsitumi Eksfoliatīvi izsitumi Daudzformu eritēma
Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms ^{**} , toksiskā epidermas nekrolīze ^{**}
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija, muguras sāpes
Bieži	Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Akūta nieru mazspēja Nieru mazspēja Nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums ^w Drudzis Tūska ^x
Bieži	Sāpes krūtīs ^y Sāpes
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ^z Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis Paaugstināts lipāzes līmenis ^{aa} Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Bieži	Paaugstināts amilāzes līmenis asinīs ^{bb} Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ^{cc} Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis Elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls ^{dd}

-
- a Elpceļu infekcija ietver apakšējo elpceļu infekciju, elpceļu infekciju, elpceļu vīrusu infekciju, augšējo elpceļu infekciju, augšējo elpceļu vīrusu infekciju.
 - b Gripa ietver H1N1 gripu un gripu.
 - c Pneimoniya ietver atipisku pneimoniju, pneimoniju, bakteriālu pneimoniju, sēnīšu izraisītu pneimoniju, nekrotizējošu pneimoniju, streptokoku pneimoniju.
 - d Trombocitopēnija ietver samazinātu trombocītu skaitu, trombocitopēniju.
 - e Anēmija ietver anēmiju, hemoglobīna līmeņa pazemināšanos, eritrocītu skaita samazināšanos.
 - f Neitropēnija ietver neitropēniju, samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.
 - g Leikopēnija ietver leikopēniju, samazinātu leukocītu skaitu.
 - h Hipofosfatēmija ietver samazinātu fosfora līmeni asinīs, hipofosfatēmiju.
 - i Hiperkaliēmija ietver paaugstinātu kālija līmeni asinīs, hiperkaliēmiju.
 - j Sirds mazspēja ietver sirds mazspēju, akūtu sirds mazspēju, hronisku sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiogēnu šoku, kardiorenālo sindromu, samazinātu izsviedes frakciju, kreisā kambara mazspēju.
 - k Sirds išēmija ietver akūtu koronāro sindromu, akūtu miokarda infarktu, stenokardiju, nestabilu stenokardiju, koronāro artēriju arteriosklerozi, koronāro artēriju slimību, koronāro artēriju oklūziju, koronāro artēriju stenozi, miokarda infarktu, miokarda išēmiju, palielinātu troponīnu.
 - l Hipertensija ietver paaugstinātu asinsspiedienu, paaugstinātu sistolisko asinsspiedienu, esenciālo hipertensiju, hipertensiju, hipertensīvo krīzi.
 - m Plaušu hipertensija ietver plaušu artēriju hipertensiju, paaugstinātu plaušu arteriālo spiedienu, plaušu hipertensiju.
 - n Akūta plaušu tūska ietver akūtu plaušu tūsku, plaušu tūsku.
 - o Sāpes vēderā ietver nepatīkamu sajūtu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, jutīgumu vēderā, sāpes kuņģa un zarnu traktā.
 - p Asiņošana kuņģa un zarnu traktā ietver asiņošanu no anālās atveres, kuņģa asiņošanu, asiņošanu no kuņģa un zarnu trakta, asiņošanu zarnās, asiņošanu no kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas, rektālu asiņošanu, asiņošanu no kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas.
 - q Pankreatīts ietver pankreatītu, akūtu pankreatītu.
 - r Patoloģiska aknu darbība ietver paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, patoloģisku aknu darbību, novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos, paaugstinātus aknu funkcionālo testu rezultātus, paaugstinātu transamināžu līmeni.
 - s Hepatotoksicitāte ietver hepatītu, toksisku hepatītu, hepatotoksicitāti, aknu darbības traucējumus.
 - t Aknu bojājums ietver zāļu izraisītus aknu bojājumus, aknu šūnu bojājumus, aknu bojājumus.
 - u Izsitumi ietver izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus.
 - v Fotosensitivitātes reakcija ietver fotosensitivitātes reakciju, polimorfo gaismas erupciju.
 - w Nogurums ietver nespēku, nogurumu, savārgumu.
 - x Tūska ietver acu plakstiņu tūsku, sejas tūsku, ģeneralizētu tūsku, lokalizētu tūsku, tūsku, perifēru tūsku, periorbitālu tūsku, periorbitālu pietūkumu, perifēru pietūkumu, pietūkumu, acu plakstiņu pietūkumu.
 - y Sāpes krūtīs ietver diskomfortu krūtīs, sāpes krūtīs.
 - z Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ietver patoloģisku alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni.
 - aa Paaugstināts lipāzes līmenis ietver hiperlipazēmiju, paaugstinātu lipāzes līmeni.
 - bb Paaugstināts amilāzes līmenis asinīs ietver paaugstinātu amilāzes līmeni asinīs, hiperamilazēmiju.
 - cc Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ietver paaugstinātu konjugētā bilirubīna līmeni, paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, paaugstinātu nekonjugētā bilirubīna līmeni asinīs, hiperbilirubinēmiju.
 - dd Elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls ietver elektrokardiogrammā pagarinātu QT intervālu, pagarinātā QT intervāla sindromu.

** Nevēlamās blakusparādības, kas noteiktas pēcreģistrācijas periodā pieaugušajiem.

Pediātriskā populācija

Kopumā 55 pediātriskie pacienti vecumā virs 1 gada bija saņēmuši vismaz 1 devu bosutiniba 1./2. fāzes, daudzcentru, starptautiskā, vienas grupas, atklātā BCHILD pētījumā. Terapijas ilguma mediāna bija 13,5 mēneši (robežās no 0,2 līdz 60,9 mēnešiem). Tie bija pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF vai arī pacienti ar Ph+ HML HF un HML AF, kuriem bija rezistence pret

iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība.

Vismaz 1 jebkuras pakāpes nevēlamā blakusparādība novērota 54 (98,2%) pediatriskajiem pacientiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja, bija caureja (82%), sāpes vēderā (65%), vemšana (56%), slikta dūša (51%), izsitumi (36%), nogurums (35%), trombocitopēnija (35%), galvassāpes (33%), drudzis (33%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (29%) un samazināta ēstgriba (24%).

Biežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija (18%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (15%) un caureja (13%).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Asins un limfātiskās sistēmas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja 55 pediatriskajiem pacientiem BCHILD pētījumā, bija trombocitopēnija 19 (34,5%) pacientiem, anēmija 10 pacientiem (18,2%) un neitropēnija 7 pacientiem (12,7%). Viens pacients pārtrauca terapiju sakarā ar 4. pakāpes neitropēniju. No pacientiem ar asins un limfātiskās sistēmas nevēlamām blakusparādībām 37,5% bija nepieciešama terapijas pārtraukšana un 16,7% bija nepieciešama devas samazināšana. Zāļu lietošana veiksmīgi tika atsākta visiem pacientiem, kuriem bija nepieciešama terapijas pārtraukšana. Laika mediāna līdz pirmajai nevēlamajai blakusparādībai bija 13 dienas (robežās no 1 līdz 757 dienām), un kumulatīvā 3./4. pakāpes blakusparādību ilguma mediāna bija 16,0 dienas (robežās no 4 līdz 47).

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Pamatojoties uz laboratoriskajiem datiem, no 55 pētījuma dalībniekiem ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos novēroja attiecīgi 67,3% un 63,6% pētījuma dalībnieku, un ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos novēroja 43 (78,2%) pētījuma dalībniekiem. Vairumā gadījumu transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja neilgi pēc terapijas sākuma; no pētījuma dalībniekiem, kuriem novēroja jebkuras smaguma pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanos, 83,7% pirmais gadījums bija 3 mēnešu laikā. Laika mediāna līdz ALAT un ASAT līmeņa pieaugumam bija attiecīgi 22,0 dienas (robežās no 9 līdz 847 dienām) un 18,5 dienas (robežās no 9 līdz 169 dienām). 3./4. pakāpes ALAT un ASAT noviržu ilguma mediāna bija attiecīgi 18,0 dienas (robežās no 2 līdz 132 dienām) un 12 dienas (robežās no 5 līdz 19 dienām).

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Kuņģa un zarnu trakta traucējumus, piemēram, caureju, vemšanu un sliktu dūšu, novēroja attiecīgi 81,8%, 56,4% un 50,9% pacientu no 55 pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma bosutinibu BCHILD pētījumā. Trīs (5,5%) pacienti pārtrauca bosutiniba terapiju caurejas (n=3), vēdera sāpju (n=2), sliktas dūšas (n=1) un/vai vemšanas (n=1) dēļ. No pacientiem, kuriem novēroja kuņģa un zarnu trakta traucējumus, 9 (19%) pacientiem tie novērsti, pārtraucot terapiju, un 4 (8,3%) pacientiem bija nepieciešama devas samazināšana. No 9 pacientiem, kuriem bija nepieciešama terapijas pārtraukšana, 8 (88,9%) zāļu lietošana tika atsākta. Kopumā 55,6% pacientu zāļu lietošana veiksmīgi tika atsākta. Laika mediāna līdz caurejas sākumam bija 2 dienas, un jebkuras smaguma pakāpes caurejas ilguma mediāna bija 2 dienas.

Nieru darbības traucējumi

Pediatriskā pētījumā 45 (82%) no 55 pacientiem sākotnējā stāvoklī bija normāls aGFĀ (≥ 90 ml/min/1,73 m², aprēķinot pēc *Bedside Schwartz* vienādojuma). No šiem 45 pacientiem 19 (34,5%) novēroja aGFĀ samazināšanos līdz 1. pakāpei ($60 < 90$ ml/min/1,73 m²) un 1 (1,8%) pacientam novēroja aGFĀ samazināšanos līdz 2. pakāpei ($30 < 60$ ml/min/1,73 m²) 13,47 mēnešu laikā. Neatkarīgi no rādītāja sākotnējā stāvoklī nevienam no pētījuma dalībniekiem aGFĀ nesamazinājās līdz < 45 ml/min/1,73 m².

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Par anēmiju ziņoja 372 (27,1%) pieaugušajiem pacientiem, no tiem 6 pacienti pārtrauca lietot bosutinibu zāļu izraisītās anēmijas dēļ. 1. smaguma pakāpes maksimālā toksicitāte radās 95 (25,5%) pacientiem, 2. smaguma pakāpes – 135 (36,3%) pacientiem, 3. smaguma pakāpes – 113 (30,4%) pacientiem un 4. pakāpes – 29 (7,8%) pacientiem. Šiem pacientiem laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 29 dienas (robežās no 1 līdz 3 999 dienām) un gadījuma ilguma mediāna – 22 dienas (robežās no 1 līdz 3 682 dienām).

No 209 (15,2%) pieaugušajiem pacientiem, kuriem ziņoja par nevēlamu blakusparādību neitropēniju, 19 pacienti neitropēnijas dēļ pārtrauca bosutiniba lietošanu. Maksimālā 1. smaguma pakāpes toksicitāte radās 19 (9,1%) pacientiem, 2. smaguma pakāpes – 45 (21,5%) pacientiem, 3. smaguma pakāpes – 95 (45,5%) un 4. pakāpes – 50 (23,9%) pacientiem. Šiem pacientiem laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 56 dienas (robežās no 1 līdz 1 769 dienām) un gadījuma ilguma mediāna – 15 dienas (robežās no 1 līdz 913 dienām).

No 472 (34,4%) pieaugušajiem pacientiem, kuriem ziņoja par nevēlamu blakusparādību trombocitopēniju, 42 pacients pārtrauca bosutiniba lietošanu sakarā ar trombocitopēniju. Maksimālā 1. smaguma pakāpes toksicitāte radās 114 (24,2%) pacientiem, 2. smaguma pakāpes – 88 (18,6%) pacientiem, 3. smaguma pakāpes – 172 (36,4%) pacientiem un 4. smaguma pakāpes – 98 (20,8%) pacientiem. Šiem pacientiem laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 28 dienas (robežās no 1 līdz 1 688 dienām) un gadījuma ilguma mediāna – 15 dienas (robežās no 1 līdz 3 921 dienai).

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos (jebkurā pakāpē) novērotā laika līdz šādam pieaugumam mediāna bija 29 dienas, ALAT un ASAT gadījumā tas bija robežās no 1 līdz 3 995 dienām. ALAT un ASAT noviržu ilguma mediāna attiecīgi bija 17 dienas (robežās no 1 līdz 1 148 dienas) un 15 dienas (robežās no 1 līdz 803 dienām).

2/1 711 (0,1%) pieaugušajiem pacientiem, kuri ārstēti ar bosutinibu, tika konstatēti divi gadījumi, kas atbilst zāļu izraisītam aknu bojājumam (definēta kā vienlaicīga ALAT vai ASAT līmeņa $\geq 3 \times \text{NAR}$, kopējā bilirubīna līmeņa $> 2 \times \text{NAR}$ un sārmainās fosfatāzes līmeņa $< 2 \times \text{NAR}$ paaugstināšanās) bez alternatīva iemesla.

B hepatīta reaktivācija

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

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

No 1 103 pacientiem (80,4%), kuriem radās caureja, 14 pacienti caurejas dēļ pārtrauca lietot bosutinibu. Zāles caurejas novēršanai saņēma 756 (68,5%) pacienti. Maksimālā 1. smaguma pakāpes toksicitāte radās 575 (52,1%) pacientiem, 2. smaguma pakāpes – 383 (34,7%) pacientiem, 3. smaguma pakāpes – 144 (13,1%) pacientiem un 1 pacientam (0,1%) – 4. smaguma pakāpes. Pacientiem ar caureju laika līdz pirmajam gadījumam mediāna bija 2 dienas (robežās no 1 līdz 2 702 dienām) un jebkuras pakāpes caurejas ilguma mediāna – 2 dienas (robežās no 1 līdz 4 247 dienām).

No 1 103 pacientiem, kuriem radās caureja, 218 (19,8%) pacientiem tā novērsta, pārtraucot ārstēšanu, un 208 (95,4%) no šiem pacientiem atsākta bosutiniba terapija. 201 no viņiem (96,6%) blakusparādība neatkārtojās, un šajā grupā nebija neviena, kas pārtrauktu ārstēties ar bosutinibu atkārtotas caurejas dēļ.

Sirds funkcijas traucējumi

No 1 372 pacientiem sirds mazspēja radās 50 (3,6%) pacientiem un sirds išēmiski notikumi 57 (4,2%) pacientiem.

Septiņiem pacientiem (0,5%) novēroja pagarinātu QTcF intervālu (vairāk par 500 ms). Vienpadsmit (0,8%) pacientiem novēroja QTcF intervāla pagarināšanos >60 ms no sākotnējā stāvokļa. Pacienti, kuriem pirms pētījuma sākuma bija nekontrolēta vai nozīmīga kardiovaskulāra slimība, tajā skaitā pagarināts QTc intervāls, šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF, kurus ārstēja ar 400 mg devu, aGFĀ (aprēķinot pēc MDRD vienādojuma) samazināšanās mediāna salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 11,1 ml/min/1,73 m² pēc 1 gada un 14,1 ml/min/1,73 m² pēc 5 gadiem ārstētiem pacientiem. Iepriekš neārstētiem HML pacientiem, kurus ārstēja ar 500 mg devu, novēroja aGFĀ mediāno samazināšanos par 9,2 ml/min/1,73 m² pēc 1 gada, 12,0 ml/min/1,73 m² pēc 5 gadiem un 16,6 ml/min/1,73 m² pēc 10 gadiem ārstētiem pacientiem. Lietojot 500 mg devas iepriekš ārstētiem pacientiem ar HF un progresējošu HML, novēroja aGFĀ mediāno samazināšanos par 7,6 ml/min/1,73 m² pēc 1 gada, 12,3 ml/min/1,73 m² pēc 5 gadiem un 15,9 ml/min/1,73 m² pēc 10 gadiem ārstētiem pacientiem. Pacientiem ar Ph⁺ HML, kurus iepriekš ārstēja ar 1 vai vairākiem TKI, ārstējot ar 500 mg devu, aGFĀ mediānā samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 9,2 ml/min/1,73 m² pēc 1 gada un 14,5 ml/min/1,73 m² pēc 4 gadiem ārstētiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināžu inhibitori, ATKĶ kods: L01EA04

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Pētot personas ar aknu darbības traucējumiem, novēroja, ka, pasliktinoties aknu darbībai, biežāk pagarinās QTc >450 ms. Šajā 1./2. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar iepriekš ārstētu Ph+ leikozī, kuri lietoja 500 mg bosutiniba, QTcF intervāla pagarināšanās >60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli tika novērota 9 (1,6%) no 570 pacientiem. 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML HF, kuri saņēma 400 mg bosutiniba (N=268), nevienam pacientam bosutiniba terapijas grupā netika novērota QTcF pagarināšanās > 60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML hroniskā fāzē, kuri saņēma 500 mg bosutiniba, QTcF intervāla pagarināšanās >60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli tika novērota 2 (0,8%) no 248 ar bosutinibu ārstētiem pacientiem. 4. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar Ph+ HML, kuri iepriekš bija ārstēti ar vienu vai vairākiem TKI, lietojot 500 mg bosutiniba devu (N=163), nevienam pacientam nenovēroja QTcF intervāla pagarināšanos > 60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Bosutinibam nevar izslēgt aritmogēnu potenciālu.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskais pētījums iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ar HML HF

Bosutiniba 400 mg pētījums

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

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija attiecība, kas demonstrē nozīmīgu molekulāro atbildes reakciju (MMR – *major molecular response*) pēc 12 mēnešiem (48 nedēļām) bosutiniba terapijas grupā salīdzinājumā ar atbildes reakciju imatiniba terapijas grupā mITT populācijā. Starptautiskajā skalā nozīmīga MMR ir definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 logaritmiskam samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3 000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra pilnīgu citoģenētisko atbildes reakciju (CCyR) līdz 12 mēnešiem, CCyR ilgumu, MMR ilgumu, dzīvildzi bez slimības gadījumiem (EFS – *event-free survival*), kā arī kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*). CCyR līdz 12. mēnesim tika definēta kā Ph+ metafāžu klātbūtnes trūkums ≥ 20 no kaulu smadzeņu aspirāta vai MMR iegūtu metafāžu hromosomu zonu analīzē, ja nebija pieejams adekvāts citoģenētisks novērtējums. P vērtības mērķa kritērijiem, kas nebija MMR pēc 12 mēnešiem un CCyR līdz 12 mēnešiem, nav pielāgotas vairākiem salīdzinājumiem.

mITT populācijas sākotnējie dati bija līdzsvaroti abās terapijas grupās attiecībā uz vecumu (vecuma mediāna bija 52 gadi bosutiniba grupā un 53 gadi imatiniba grupā, kur attiecīgi 19,5% un 17,4% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki), dzimumu (attiecīgi 42,3% sieviešu un 44,0% vīriešu), rasi (attiecīgi 78,0% un 77,6% baltās rases pārstāvju, 12,2% un 12,4% aziātu, 4,1% un 4,1% negroīdu vai afroamerikāņu un 5,7% un 5,4% citas rases pārstāvju, kā arī 1 nezināmas rases pārstāvis imatiniba grupā), un Sokala riska skalas novērtējumu (attiecīgi zems risks 35,0% un 39,4% pacientu, vidējs risks 43,5% un 38,2% pacientu un augsts risks 21,5% un 22,4% pacientu).

Pēc 60 mēnešu ilgas novērošanas mITT populācijā 60,2% ar bosutinibu ārstētie pacienti (N=246) un 59,8% ar imatinibu ārstētie pacienti (N=239) joprojām saņēma pirmās izvēles terapiju.

Pēc 60 mēnešu ilgas novērošanas mITT populācijā terapijas pārtraukšana slimības progresēšanas dēļ uz HML AF vai BF tika īstenota 0,8% ar bosutinibu ārstētu pacientu salīdzinājumā ar 1,7% ar imatinibu ārstētu pacientu. Sešiem (2,4%) bosutiniba pacientiem un 7 (2,9%) imatiniba pacientiem slimība progresēja uz HML AF vai HML BF. Terapijas pārtraukšana nepietiekamas atbildes reakcijas vai terapijas neefektivitātes dēļ, kā to noteica pētnieks, tika veikta 5,3% pacientu bosutiniba grupā salīdzinājumā ar 15,5% pacientu imatiniba grupā. Pētījuma laikā nāve iestājās divpadsmit (4,9%) pacientiem bosutiniba grupā un 14 (5,8%) pacientiem imatiniba grupā. Papildu progresēšanu ITT populācijā nenovēroja, taču bosutiniba grupā ITT populācijā novēroja vēl 2 nāves gadījumus.

MMR un CCyR efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. MMR 12. un 18. mēnesī un CCyR līdz 12. mēnesim kopsavilkums pēc terapijas grupas un mITT populācijas

Atbildes reakcija	Bosutinibs (N=246)	Imatinibs (N=241)	Izredžu attiecība (95% TI) ^a
Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija			
MMR 12. mēnesī, n (%) (95% TI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Vienpusēja p vērtība	0,0100 ^b		
MMR 18. mēnesī, n (%) (95% TI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Vienpusēja p vērtība	0,0208 ^c		
Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija			
CCyR līdz 12. mēnesim, n (%) (95% TI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Vienpusēja p vērtība	0,0037 ^b		

Piezīme: pēc starptautiskās skalas MMR tika definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 log samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3 000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija. Pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija tika definēta kā Ph+ metafāzu klātbūtnes trūkums ≥ 20 no kaulu smadzeņu aspirāta vai MMR iegūtu metafāzu hromosomu zonu analīzē, ja nebija pieejams adekvāts citoģenētisks novērtējums.

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

^a Pielāgots ģeogrāfiskajam reģionam un Sokala skalas novērtējumam randomizācijas laikā.

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

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

12. mēnesī MR⁴ rādītājs (definēts kā $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [atbilst ≥ 4 logaritmiskam samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem] ar vismaz 9 800 ABL transkriptiem) bija augstāks bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu mITT populācijā (attiecīgi 20,7% [95% TI: 15,7%; 25,8%] un 12,0% [95% TI: 7,9%; 16,1%], izredžu attiecība (OR – odds ratio) 1,88 [95% TI: 1,15; 3,08], vienpusējā p vērtība=0,0052).

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

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

Laiks	Pacientu skaits (%) ar MMR		Izredžu attiecība (95% TI) ^a
	Bosutinibs (N=246)	Imatinibs (N=241)	
3. mēnesis (95% TI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Vienpusēja p vērtība ^b	0,0578		
6. mēnesis (95% TI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Vienpusēja p vērtība ^b	< 0,0001		
9. mēnesis (95% TI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Vienpusēja p vērtība ^b	0,0015		

Piezīme: procentuālās vērtības ir noteiktas pēc pacientu skaita katrā terapijas grupā. Pēc starptautiskās skalas MMR tika definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 -log samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3 000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.

Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona- Abelsona ([kināze]; TI = ticamības intervāls; CMH = Kohna-Mantela-Henzela [tests]; mITT = modificēta ārstēšanai paredzētā populācija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; N = pacientu skaits.

^a Pielāgots ģeogrāfiskajam reģionam un Sokala skalas novērtējumam randomizācijas laikā.

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

60. mēnesī mITT populācijā pacientu skaits ar MMR, MR⁴ un MR^{4,5} bosutiniba grupā bija lielāks nekā imatiniba grupā (7. tabula). MMR rādītāji 60. mēnesī riska apakšgrupās pēc Sokala skalas novērtējuma ir apkopoti 8. tabulā.

7. tabula. Molekulāras atbildes reakcijas 60. mēnesī kopsavilkums mITT populācijā

Atbildes reakcija	Bosutinibs (N=246)	Imatinibs (N=241)	Izredžu attiecība (95% TI) ^a
Molekulārā atbildes reakcija 60. mēnesī, n (%) (95% TI)			
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)

Piezīme: pēc starptautiskās skalas MMR/MR⁴/MR^{4,5} tika definēta kā $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst $\geq 3/4/4,5$ log samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3 000/9 800/30 990 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.

Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona-Abelsona [kināze]; TI = ticamības intervāls; mITT = modificēta ārstēšanai paredzētā populācija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; MR = molekulārā atbildes reakcija; N/n = pacientu skaits.

^a Pielāgots ģeogrāfiskajam reģionam un Sokala skalas novērtējumam randomizācijas laikā.

8. tabula. MMR 60. mēnesī kopsavilkums mITT populācijā pēc Sokala riska skalas novērtējuma

Atbildes reakcija	Bosutinibs	Imatinibs	Izredžu attiecība (95% TI)
Zems risks pēc Sokala skalas novērtējuma MMR, n (%) (95% TI)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Vidējs risks pēc Sokala skalas novērtējuma MMR, n (%) (95% TI)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Augsts risks pēc Sokala skalas novērtējuma MMR, n (%) (95% TI)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Piezīme: procentuālās vērtības ir noteiktas pēc pacientu skaita katrā terapijas grupā. Pēc starptautiskās skalas MMR tika definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL attiecība (atbilst ≥ 3 log samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar vismaz 3 000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.

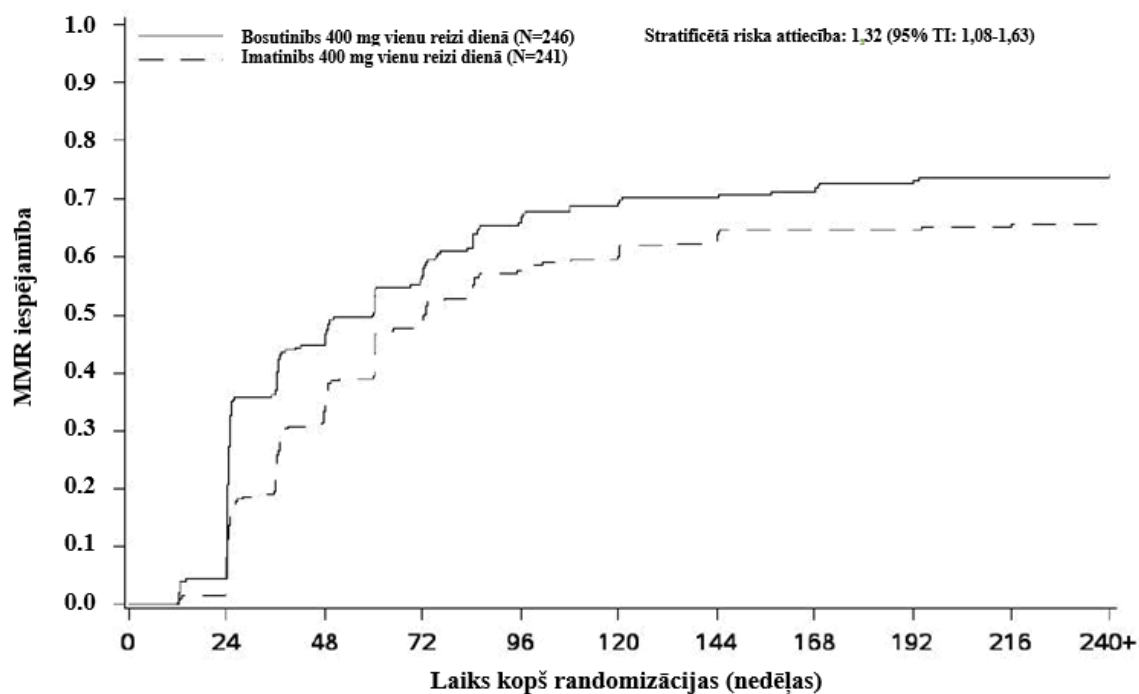
Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona-Abelsona [kināze]; TI = ticamības intervāls; mITT = modificēta ārstēšanai paredzētā populācija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; N/n = pacientu skaits.

CCyR kumulatīvā sastopamība, piemērojot to pastāvošajam terapijas pārtraukšanas riskam bez CCyR, bija lielāks bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu mITT populācijā (83,3% [95% TI: 78,1%; 87,4%] un 76,8% [95% TI: 70,9%; 81,6%] 60. mēnesī; riska attiecība [hazard ratio, HR] no stratificēta proporcionāla apakšsadatlējuma riska modeļa: 1,35, [95% TI: 1,11; 1,64]). Laika mediāna līdz CCyR (tikai pacientiem) bija 24,0 nedēļas (diapazonā no 11,4 līdz 120,7) bosutiniba grupā, salīdzinot ar 24,3 nedēļām (diapazonā no 11,4 līdz 96,6) imatiniba grupā.

Laika mediāna līdz MMR, MR⁴ un MR^{4,5} (tikai reaģējušiem) mITT populācijā bosutiniba terapijas grupā bija attiecīgi 36,1 nedēļa (diapazonā no 11,9 līdz 241,9), 83,7 nedēļas (diapazonā no 12,4 līdz 244,3) un 108,0 nedēļas (diapazonā no 24,1 līdz 242,1), salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu, kur laika mediāna bija attiecīgi 47,7 nedēļas (diapazonā no 12,1 līdz 216,1), 84,4 nedēļas (diapazonā no 23,6 līdz 241,9) un 120,4 nedēļas (diapazonā no 24,6 līdz 240,7).

MMR, MR⁴ un MR^{4.5} kumulatīvā sastopamība, piemērojot to pastāvošajam terapijas pārtraukšanas riskam bez kāda notikuma, bija lielāka bosutiniba terapijas grupā, salīdzinot ar imatiniba terapijas grupu, kā parādīts no 1. līdz 3. attēlam.

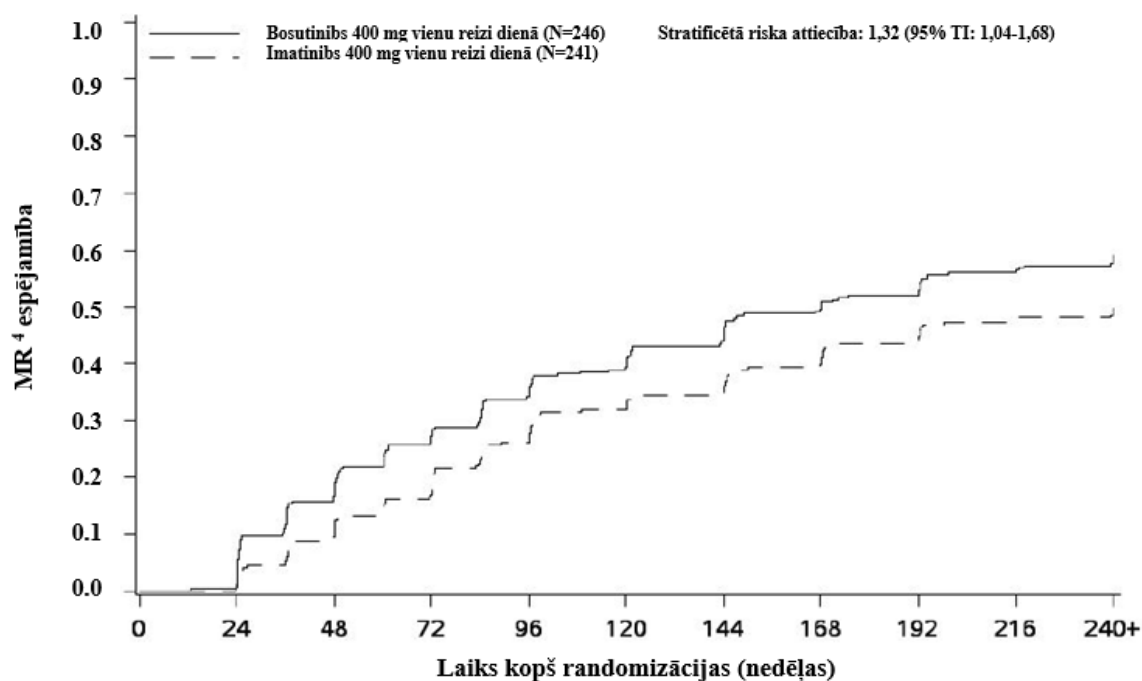
1. attēls. Kumulatīvā MMR sastopamība (mITT populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits (gadījumi kumulatīvi):

Bosutinibs:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinibs:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

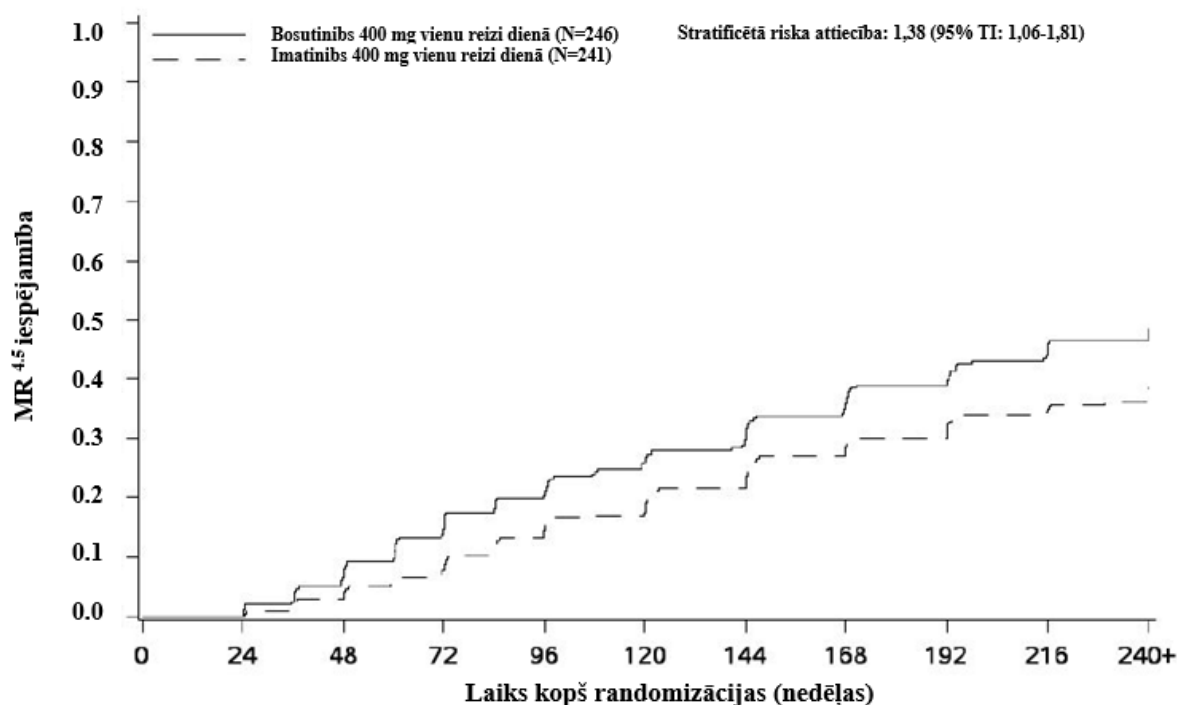
2. attēls. Kumulatīvā MR⁴ sastopamība (mITT populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits (gadījumi kumulatīvi):

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

3. attēls. Kumulatīvā MR^{4.5} sastopamība (mITT populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits (gadījumi kumulatīvi):

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

No pacientiem mITT populācijā, kuri sasniedza CCyR, pēc Kaplāna-Meijera metodes aprēķinātais pacientu īpatsvars ar saglabātu atbildes reakciju 4. gadā bosutiniba un imatiniba terapijas grupās bija

attiecīgi 97,4% (95% TI: 93,9%; 98,9%) un 93,7% (95% TI: 88,9%; 96,5%) (HR 0,39 [95% TI: 0,14; 1,13]). No pacientiem, kuri sasniedza MMR, pēc Kaplāna-Meijera metodes aprēķinātais pacientu daudzums ar saglabātu atbildes reakciju 4. gadā bosutiniba un imatiniba terapijas grupās bija attiecīgi 92,2% (95% TI: 86,8%; 95,4%) un 92,0% (95% TI: 85,9%; 95,5%) (HR 1,09 [95% TI: 0,49; 2,44]).

Vērtējot 60. mēnesī, 43,9% pacientu bosutiniba terapijas grupā (95% TI: 37,7%; 50,1%) un 38,6% pacientu imatiniba terapijas grupā (95% TI: 32,4%; 44,7%) (OR 1,24 [95% TI: 0,87; 1,78]) mITT populācijā bija saglabāta ilgstoša MR⁴ saskaņā ar šādiem kritērijiem: ārstēšana vismaz 3 gadu periodā ar vismaz sasniegtu MR⁴ rādītāju visos novērtējumos 1 gada periodā.

Kumulatīvais EFS gadījumu skaits ārstēšanas laikā, vērtējot 60. mēnesī mITT populācijā, bija 6,9% (95% TI: 4,2%; 10,5%) bosutiniba terapijas grupā un 10,4% (95% TI: 6,9%; 14,6%) imatiniba terapijas grupā (HR 0,64; 95% TI: 0,35; 1,17).

Pēc Kaplāna-Meijera metodes aprēķinātā OS 60. mēnesī bosutiniba un imatiniba pacientiem mITT populācijā bija attiecīgi 94,9% (95% TI: 91,1%; 97,0%) un 94,0% (95% TI: 90,1%; 96,4%) (HR 0,80; 95% TI: 0,37; 1,73).

Veicot retrospektīvu analīzi izvērtēšanai piemērotiem pacientiem ITT populācijā, pacientu skaits ar agrīnu molekulāro atbildes reakciju (BCR-ABL transkripti $\leq$ 10% pēc 3 mēnešiem) bosutiniba grupā bija lielāks (200/248; 80,6%) nekā imatiniba grupā (153/253; 60,5%), turklāt OR bija 2,72 (95% TI: 1,82; 4,08). MMR un EFS rādītāji 60. mēnesī pacientiem, kuri lietoja bosutinību, ar vai bez agrīnas molekulārās atbildes reakcijas ir apkopoti zemāk 9. tabulā.

9. tabula. Iznākumi 60. mēnesī pēc bosutiniba lietošanas, salīdzinot pacientus ar BCR-ABL $\leq$ 10% un pacientus ar BCR-ABL $>$ 10% 3. mēnesī ITT populācijā

Bosutinibs (N=248)	Pacienti ar BCR-ABL $\leq$ 10% 3. mēnesī (N=200)	Pacienti ar BCR-ABL $>$ 10% 3. mēnesī (N=48)	Riska attiecība (95% TI)^a
Kumulatīvais MMR gadījumu skaits, % (95% TI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulatīvais EFS gadījumu skaits, % (95% TI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Saīsinājumi: BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona-Abelsona [kināze] ; TI = ticamības intervāls; ITT = ārstēšanai paredzētā populācija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; EFS = dzīvildze bez slimības gadījumiem; N = pacientu skaits ar $\geq$ 3 000 ABL kopijām 3. mēnesī.

^a Pielāgots ģeogrāfiskajam reģionam un Sokala skalas novērtējumam randomizācijas laikā.

Vērtējot mITT populāciju 60. mēnesī, bosutiniba terapijas grupā retāk novēroja jaunas nosakāmas mutācijas [6 (2,4%) bosutiniba grupā un 12 (5,0%) imatiniba grupā].

1./2. fāzes klīniskais pētījums pacientiem ar HML HF, AF vai BF ar rezistenci pret imatinibu vai imatiniba nepanesību

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

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

fāzē (BF), kas iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI (imatinibu), un pacienti ar Ph+ ALL, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI (imatinibu).

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija nozīmīga citoģenētiskas atbildes reakcijas (MCyR – *major cytogenetic response*) rādītājs 24. pētījuma nedēļā pacientiem ar imatiniba rezistentu HML HF, kuri iepriekš ārstēti tikai ar 1 TKI (imatinibu). Pārējie efektivitātes mērķa kritēriji visās paraugkopās bija kumulatīvās citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas rādītājs, citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas sasniegšanas laiks un ilgums, sākotnējo mutāciju atbildes reakcija, pāreja akcelerācijas/blastu fāzē, dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS.

Pacienti, kuri 1./2. fāzes pētījuma beigās joprojām saņēma bosutinibu un pēc pētnieka vērtējuma tiem bija ieguvums no ārstēšanas ar bosutinibu, kā arī pacienti, kuri jau bija pārtraukuši bosutiniba lietošanu 1./2. fāzes pētījuma ietvaros un atradās ilgtermiņa novērošanā attiecībā uz dzīvildzi vai bija pabeiguši 1./2. fāzes pētījumu, bija piemēroti iekļaušanai pagarinājuma pētījumā. Pacienti palika pagarinājuma pētījumā, lai turpinātu lietot bosutiniba terapiju vai dzīvildzes novērošanai, līdz pēdējais pacients sasniedza 10 gadu novērošanas perioda beigas, skaitot no dienas, kad viņam tika lietota pirmā bosutiniba deva 1./2. fāzes pētījumā.

Pagarinājuma pētījuma efektivitātes mērķa kritēriju skaitā bija citoģenētiskā un molekulārā atbildes reakcija, pāreja akcelerācijas/blastu fāzē, dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS.

Drošuma analīzē tika ietverti dati no pabeigtā pagarinājuma pētījuma.

HML HF pacienti

Efektivitātes dati Ph+ HML HF pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar imatinibu un vismaz vēl 1 TKI (minimālais novērošanas laiks 120 mēneši, terapijas ilguma mediāna 9 mēneši (robežās no 0,23 līdz 164,28 mēnešiem) un 20,2% un 7,6% pacientu joprojām tika ārstēti attiecīgi pēc 60 un 120 mēnešiem), kā arī efektivitātes dati Ph+ HML HF pacientiem, kuri iepriekš ārstēti tikai ar imatinibu (minimālais novērošanas laiks 120 mēneši, terapijas ilguma mediāna 26 mēneši (robežās no 0,16 līdz 170,49 mēnešiem), un attiecīgi pēc 60 un 120 mēnešiem 40,5% un 19,4% pacientu joprojām tika ārstēti), parādīti 9. tabulā.

AF un BF HML pacientiem

Efektivitātes dati Ph+ HML pacientiem ar slimības AF (minimālais novērošanas laiks 120 mēneši, terapijas ilguma mediāna 10 mēneši (robežās no 0,10 līdz 156,15 mēnešiem), un attiecīgi pēc 60 un 120 mēnešiem 12,7% un 7,6% pacientu joprojām tika ārstēti) un slimības BF (minimālais novērošanas laiks 120 mēneši, terapijas ilguma mediāna 2,8 mēneši (robežās no 0,03 līdz 71,38 mēnešiem), un attiecīgi pēc 60 un 120 mēnešiem 3,1% un 0% pacientu joprojām tika ārstēti) parādīti 10. tabulā.

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

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta tikai ar imatinibu	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar imatinibu un dasatinibu vai nilotinibu	Akcelerācijas fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu	Blastu fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu
Kumulatīvā citoģenētiskā atbildes reakcija^a	N=262 59,9	N=112 42,0	N=72 40,3	N=54 37,0
MCyR, % (95% TI)	(53,7; 65,9)	(32,7; 51,7)	(28,9; 52,5)	(24,3; 51,3)
CCyR, % (95% TI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta tikai ar imatinibu	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar imatinibu un dasatinibu vai nilotinibu	Akcelerācijas fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu	Blastu fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu
Kumulatīvā molekulārā atbildes reakcija^a MMR, % (95% TI) MR ⁴ , % (95% TI)	N=197 42,1 (35,1; 49,4) 37,1 (30,3; 44,2)	N=107 17,8 (11,0; 26,3) 15,0 (8,8; 23,1)	N=54 16,7 (7,9; 29,3) 13,0 (5,4; 24,9)	N=48 10,4 (3,5; 22,7) 10,4 (3,5; 22,7)
Laiks līdz MCyR tikai uz terapiju reaģējušiem^b, nedēļas (95% TI), mediāna (diapazons), nedēļas	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 ilgums^b K-M 5. gadā, % (95% TI) ^c K-M 10. gadā, % (95% TI) Mediāna, nedēļas (95% TI)	N=157 70,7 (63,1; 78,3) 65,3 (56,6; 74,0) N/S	N=47 66,6 (51,5; 81,7) 55,3 (36,3; 74,4) N/S	N=29 40,8 (20,9; 60,7) 40,8 (20,9; 60,7) 84,0 (24,0; N/E)	N=20 21,2 (0,1; 42,3) N/E 29,1 (11,9; 38,3)
Laiks līdz CCyR tikai uz terapiju reaģējušiem^b, mediāna (diapazons), nedēļas	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 ilgums^b K-M 5. gadā, % (95% TI) K-M 10. gadā, % (95% TI) Mediāna, nedēļas (95% TI)	N=130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8) N/S	N=36 54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; N/E)	N=22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; N/E)	N=15 24,9 (0,9; 48,9) N/E 20,0 (9,1; 29,6)
Laiks līdz MMR tikai uz terapiju reaģējušiem^b, mediāna (diapazons), nedēļas	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 ilgums^b K-M 5. gadā, % (95% TI) K-M 10. gadā, % (95% TI) Mediāna, nedēļas (95% TI)	N=83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) N/S	N=19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) N/S	N=9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) N/S	N=5 60,0 (17,1; 100,0) N/E N/S
Laiks līdz MR⁴ tikai uz terapiju reaģējušiem^b, mediāna (diapazons), nedēļas	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
MMR ilgums^{4b,e} K-M 5. gadā, % (95% TI) K-M 10. gadā, % (95% TI)	N=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) N/S	N/P	N/P	N/P

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta tikai ar imatinibu	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar imatinibu un dasatinibu vai nilotinibu	Akcelerācijas fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu	Blastu fāze, iepriekš ārstēta vismaz ar imatinibu
Mediāna, nedēļas (95% TI)				
Transformācija par AF/BF^c transformācija terapijas laikā, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/P
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^c CumInc 5. gadā, % (95% TI)^d CumInc 10. gadā, % (95% TI)^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
Kopējā dzīvildze^c K-M 5. gadā, % (95% TI)^c K-M 10. gadā, % (95% TI) Mediāna, mēneši (95% TI)	N=284 83,5 (78,7; 88,3) 71,5 (64,4; 78,7) N/S	N=119 74,1 (64,8; 83,4) 60,4 (47,2; 73,7) N/S	N=79 58,5 (46,9; 70,2) 50,7 (36,5; 65,0) N/S	N=64 22,5 (7,1; 37,9) 22,5 (7,1; 37,9) 10,9 (8,7; 19,7)

Atskaides datums: 1./2. fāzes pētījums, 2015. gada 2. oktobris; pagarinājuma pētījums, 2020. gada 2. septembris. Citoģenētiskas atbildes reakcijas kritēriji: MCyR ietver pilnīgas (0% Ph+ metastāžu kaulu smadzenēs vai < 1% pozitīvu šūnu fluorescences *in situ* hibridizācijas [FISH] testā) un daļējas (1%–35%) citoģenētiskas atbildes reakcijas. Citoģenētiskās atbildes reakcijas noteiktas, pamatojoties uz Ph+ metafāžu procentuālo īpatsvaru ≥ 20 metafāzes šūnu katrā kaulu smadzeņu paraugā. FISH analīzi [≥200 šūnas] var izmantot citoģenētiskai novērtēšanai pētījuma gaitā gadījumā kad nav pieejamas ≥ 20 metafāzes šūnu analīzes. Pagarinājuma pētījumā CCyR tika atvasināts no MMR, ja noteiktā datumā nebija pieejams derīgs citoģenētiskais novērtējums. Molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: 1./2. fāzes pētījumā MMR/MR⁴ tika definētas kā ≤ 0,1/0,01% BCR-ABL transkripti, kā to novērtējusi centrālā laboratorija (ne pēc starptautiskās skalas). Pagarinājuma pētījumā uz terapiju reaģējušiem bija MMR/MR⁴ apzīmējums gadījuma ziņojuma veidlapās, kā to novērtēja vietējā laboratorija.

Saīsinājumi: AF – akcelerācijas fāze; BF – blastu fāze; Ph+ – Filadelfijas hromosomas pozitīvs; HF – hroniskā fāze; HML – hroniska mieloleikoze; K-M – pēc Kaplāna-Meijera; N/n – pacientu skaits; N/P – nav piemērojams; N/S – nav sasniegts minimālajā novērošanas laikā; N/E – nav nosakāms; TI – ticamības intervāls; MCyR – nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija; CCyR – pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija; CumInc = kumulatīvais gadījumu skaits; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; BCR-ABL = pārrāvumu klasteru reģiona-Abelsona [kināze].

^a Ietilpst pacienti (N) ar atbilstošiem sākotnējā stāvokļa datiem attiecībā uz citoģenētisko novērtējumu un pacienti, kuri nebija no Ķīnas, Dienvidāfrikas, Indijas vai Krievijas attiecībā uz molekulāro novērtējumu, jo no šīm valstīm nevarēja paraugus eksportēt molekulārai novērtēšanai. Pētījuma metodika ļauj analizēt kā respondentus ietvert pacientus, kuriem pētījuma sākumā bijusi reakcija uz terapiju un pētījuma gaitā atbildes reakcija saglabājusies. Minimālais novērošanas laiks (laiks no brīža, kad pēdējais pacients saņēmis pirmo devu, līdz atskaides datumam) ir 120 mēneši.

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

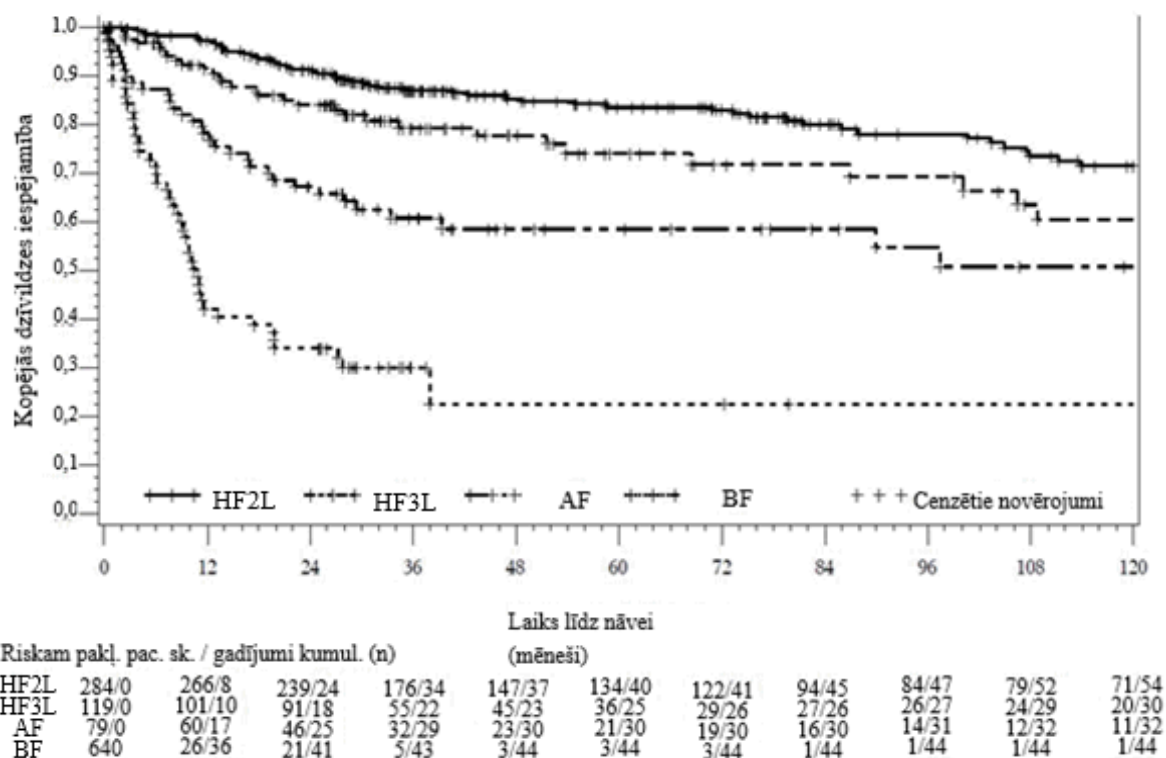
^c Ietilpst pacienti (N), kas saņēmuši vismaz 1 bosutiniba devu.

^d Kumulatīvā gadījumu skaita analīze, piemērojot to pastāvošajam terapijas pārtraukšanas riskam bez jebkāda notikuma.

^e Netika analizēts grupām ar ierobežotu skaitu.

Kopējā dzīvildze HF, AF un BF grupās ir grafiski parādīta 4. attēlā.

4. attēls. Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes (OS) aprēķins HF2L, HF3L, AF un BF



Pamatojoties uz ierobežota apjoma klīnisku informāciju no 1./2. fāzes pētījuma, pacientiem ar BCR-ABL mutācijām tika novērota klīniskā aktivitāte (skatīt 11. tabulu)

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

BCR-ABL mutācijas sākotnējais stāvoklis	Sākotnējā sastopamība n (%) ^a	Sasniegta vai saglabāta MCyR Resp/Izv ^b (%) N=112
Novērtēta mutācija	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Nav mutācijas	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Vismaz 1 mutācija	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Pret dasatinibu rezistentas mutācijas	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Pret nilotinibu rezistentas mutācijas ^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)

Atskaites datums: 1./2. fāzes pētījums, 2015. gada 2. oktobris; pagarinājuma pētījums, 2020. gada 2. septembris. Piezīme: sākotnējās mutācijas tika noteiktas pirms pacienta saņemšanas pirmo pētāmo zāļu devu.

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

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

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

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

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

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

4. fāzes klīniskais pētījums pacientiem ar Ph+ HML, kuri iepriekš ārstēti ar vienu vai vairākiem TKI Tika veikts vienas grupas, 4. fāzes, atklāts, nerandomizēts, daudzcentru pētījums, lai novērtētu vienu reizi dienā lietotas bosutiniba 500 mg devas efektivitāti un drošumu HML pacientiem ar rezistenci pret TKI vai TKI nepanesību, kuri iepriekš ārstēti ar 1 vai vairāk nekā vienu TKI, izveidojot atsevišķas slimības HF, AF un BF paraugkopas.

Šajā pētījumā bosutinibu saņēma 163 pacienti, tajā skaitā 46 pacienti ar Ph+ HML HF, kuri iepriekš ārstēti ar 1 TKI (imatinibu, dasatinibu vai nilotinibu), 61 pacients ar Ph+ HML HF, kuri iepriekš ārstēti ar 2 TKI (imatinibu un/vai dasatinibu un/vai nilotinibu), 49 pacienti ar Ph+ HML HF, kuri iepriekš ārstēti ar 3 TKI (imatinibu, dasatinibu un nilotinibu), 4 pacienti ar Ph+ HML AF, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI (2 pacienti iepriekš ārstēti ar 2 TKI un 2 pacienti iepriekš ārstēti ar 3 TKI), un 3 pacienti ar Ph- HML, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 1 TKI.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kumulatīvā apstiprinātā MCyR pēc 1 gada (52 nedēļām) pacientiem ar Ph+ HML HF, kuri iepriekš ārstēti ar 1 vai 2 TKI, un pacientiem ar Ph+ HML HF, kuri iepriekš ārstēti ar 3 TKI. Pacientiem ar Ph+ HML AF vai BF un iepriekš saņemtu TKI terapiju primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kumulatīvā apstiprinātā kopējā hematoloģiskā atbildes reakcija (OHR - *overall haematological response*) pēc 1 gada (52 nedēļām). Citi efektivitātes mērķa kritēriji pacientiem ar Ph+ HML HF bija kumulatīvā citoģenētiskā un molekulārā atbildes reakcija, citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas ilgums, sākotnējo mutāciju atbildes reakcija, transformācija par AF/BF, dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) un OS. Papildu mērķa kritēriji Ph+ AF/BF paraugkopā bija kumulatīvais citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas rādītājs, PFS un OS.

HML HF pacienti

Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar 1 vai 2 TKI, kumulatīvā apstiprinātās MCyR (95% TI) rādītāja primārais mērķa kritērija rādītājs pēc 1 gada (52 nedēļām) bija 76,5% (66,9; 84,5), savukārt pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar 3 TKI, tas bija 62,2% (46,5; 76,2).

Papildu efektivitātes rezultāti pētījuma beigās pēc minimālā 3 gadu novērošanas perioda Ph+ HML HF pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar 1 TKI (terapijas ilguma mediāna 47,5 mēneši (robežās no 0,9 līdz 50,1 mēnesim), un 60,9% joprojām tika ārstēti), 2 TKI (terapijas ilguma mediāna 41,9 mēneši (robežās no 0,4 līdz 48,9 mēnešiem), un 45,9% joprojām tika ārstēti) un 3 TKI (terapijas ilguma mediāna 20,0 mēneši (robežās no 0,2 līdz 48,9 mēnešiem), un 38,8% joprojām tika ārstēti), ir apkopoti 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes rezultāti iepriekš ārstētiem pacientiem ar Ph+ HML hroniskā fāzē

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar 1 TKI	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar 2 TKI	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar 3 TKI	Kopējā Ph+ HML HF paraugkopa
Kumulatīvā apstiprinātā MCyR^a pēc 1 gada, % (95% TI)	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)
Kumulatīvā citoģenētiskā atbildes reakcija^{a,b}	N=43	N=55	N=45	N=143

MCyR, % (95% TI)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95% TI)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Kumulatīvā molekulārā atbildes reakcija^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95% TI)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
MR⁴, % (95% TI)	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% TI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Laiks līdz citoģenētiskajai atbildes reakcijai tikai uz terapiju reaģējušiem^b, mediāna (diapazons), mēneši				
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)
Citoģenētiskās atbildes reakcijas ilgums^b				
MCyR, K-M 3. gadā, % (95% TI)	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 3. gadā, % (95% TI)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Laiks līdz molekulārajai atbildes reakcijai tikai uz terapiju reaģējušiem, mediāna (diapazons), mēneši				
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)
Molekulārās atbildes reakcijas ilgums^b				
MMR, K-M 3. gadā, % (95% TI)	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. gadā, % (95% TI)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)
Atskaides datums: 2020. gada 23. novembris. Saīsinājumi: Ph+ = Filadelfijas hromosomas pozitīvs; HF = hroniskā fāze; HML = hroniska mieloleikoze; K-M = pēc Kaplāna-Meijera; N = pacientu skaits; TI = ticamības intervāls; MCyR = nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija; CCyR = pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; MR⁴ = ≥ 4 logaritmisks samazinājums salīdzinājumā ar standartizētiem sākotnējiem datiem par BCR-ABL				

transkriptiem; $MR^{4,5} \geq 4,5$ logaritmisks samazinājums salīdzinājumā ar standartizētiem sākotnējiem datiem par BCR-ABL transkriptiem.

Kumulatīvās apstiprinātās MCyR kritēriji: atbildes reakcija ir apstiprināta 2 secīgos novērtējumos ar vismaz 28 dienu starplaiku. Atbildes reakcija tika apstiprināta, ja pacientam saglabājās sākotnējā atbildes reakcija vismaz 52 nedēļas vai atbildes reakcija uzlabojās salīdzinājumā ar sākotnējiem datiem. Pacientiem ar daļēju citoģenētisko atbildes reakciju (PCyR) pētījuma sākumā nepieciešams sasniegt CCyR ārstēšanas laikā, lai to uzskatītu par citoģenētisku atbildes reakciju. Ja sasniegta vismaz MMR un izteiktāka molekulārā atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējiem datiem, to uzskata par apstiprinātu CCyR.

Kumulatīvās citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija ietvēra pilnīgu (0% Ph+ metafāžu kaulu smadzenēs vai < 1% pozitīvu šūnu fluorescences *in situ* hibrizācijas [FISH] testā) vai daļēju (1%–35%) citoģenētisko atbildes reakciju. Citoģenētiskās atbildes reakcijas noteiktas, pamatojoties uz Ph+ metafāžu procentuālo īpatsvaru ≥ 20 metafāzes šūnu katrā kaulu smadzeņu paraugā. FISH analīzi (≥ 200 šūnas) var izmantot CCyR novērtēšanai, kad nav pieejamas ≥ 20 metafāzes šūnu analīzes. Ja pacientiem nebija derīga kaulu smadzeņu parauga vai FISH testa, taču bija sasniegta vismaz MMR, to uzskatīja par CCyR.

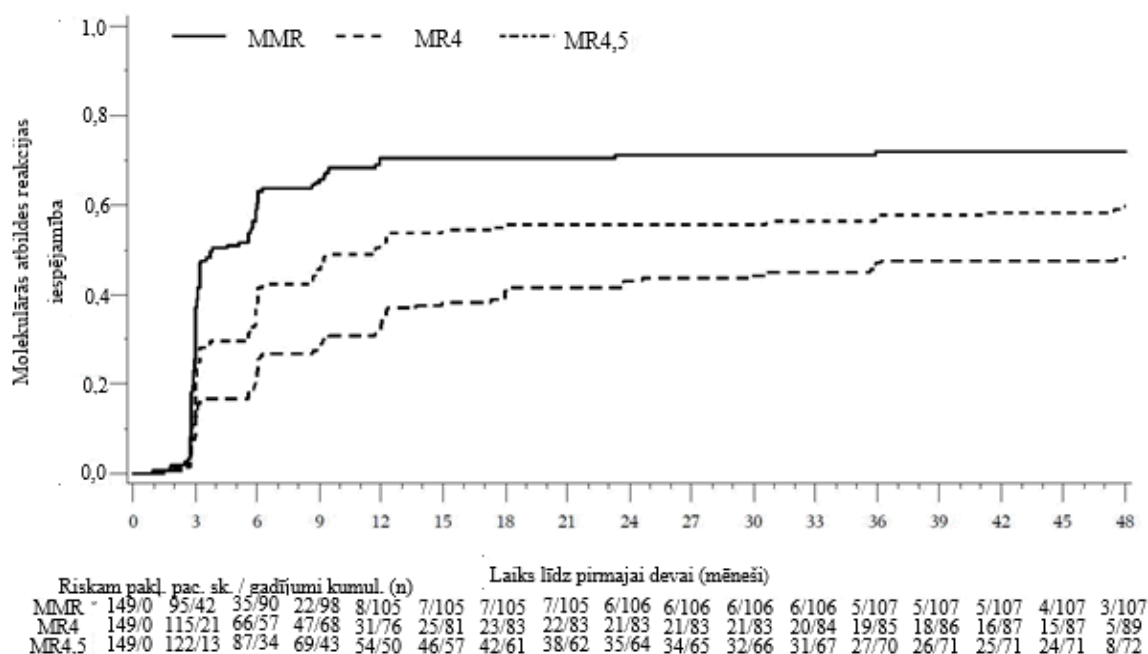
Kumulatīvās molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: MMR, MR^4 un $MR^{4,5}$ tika definētas attiecīgi kā $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ un $\leq 0,0032\%$ BCR-ABL/ABL attiecība pēc starptautiskās skalas (atbilst ≥ 3 , ≥ 4 un $\geq 4,5$ logaritmiskam samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar attiecīgi vismaz 10 000, 10 000 un 32 000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.

^a Ietilpst pacienti (N) ar atbilstošiem sākotnējā stāvokļa datiem. Minimālais novērošanas laiks (laiks no brīža, kad pēdējais pacients saņēmis pirmo devu, līdz atskaites datumam) ir 36 mēneši.

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

MMR, MR^4 un $MR^{4,5}$ kumulatīvā sastopamība, piemērojot to pastāvošajam terapijas pārtraukšanas riskam bez jebkāda notikuma, ir parādīts 5. attēlā.

5. attēls. Molekulārās atbildes reakcijas kumulatīvā sastopamība (HF vērtējamā populācija)



Sasniegtās molekulārās atbildes reakcijas pēc ārstēšanas veida ir parādītas 13. tabulā.

13. tabula. Sasniegtās molekulārās atbildes reakcijas

	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar 1 TKI	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar 2 TKI	Ph+ HML HF, iepriekš ārstēta ar 3 TKI	Kopējā Ph+ HML HF paraugkopa
Pacienti bez MMR sākotnējā stāvoklī^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95% TI)	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
Pacienti bez MR⁴ sākotnējā stāvoklī^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95% TI)	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
Pacienti bez MR^{4,5} sākotnējā stāvoklī^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4,5}, % (95% TI)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
Pacienti ar MMR sākotnējā stāvoklī^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Izteiktā MR, % (95% TI)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)
Atskaides datums: 2020. gada 23. novembris. Saīsinājumi: Ph+ = Filadelfijas hromosomas pozitīvs; HF = hroniskā fāze; HML = hroniska mieloleikoze; N = pacientu skaits; TI = ticamības intervāls; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; MR = molekulārā atbildes reakcija; MR⁴ = ≥ 4 logaritmisks samazinājums salīdzinājumā ar standartizētiem sākotnējiem datiem par BCR-ABL transkriptiem; MR^{4,5} = $\geq 4,5$ logaritmisks samazinājums salīdzinājumā ar standartizētiem sākotnējiem datiem par BCR-ABL transkriptiem. ^a Ietilpst pacienti (N) ar atbilstošiem sākotnējā stāvokļa datiem. Atbildes reakcija tika apstiprināta, ja pacientam uzlabojās sākotnējā atbildes reakcija. Molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: MMR, MR⁴ un MR^{4,5} tika definētas attiecīgi kā $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ un $\leq 0,0032\%$ BCR-ABL/ABL attiecība pēc starptautiskās skalas (atbilst ≥ 3, ≥ 4 un $\geq 4,5$ logaritmiskam samazinājumam no standartizētiem sākotnējiem datiem) ar attiecīgi vismaz 10 000, 10 000 un 32 000 ABL transkriptiem, kā to novērtējusi centrālā laboratorija.				

HF pacientiem ārstēšanas laikā nebija progresēšanas līdz AF vai BF HML.

HML AF pacienti

Pacientiem ar Ph+ HML AF terapijas ilguma mediāna bija 22,1 mēneši (robežās no 1,6 līdz 50,1 mēnešiem), kumulatīvā apstiprinātā OHR pēc 1 gada (52 nedēļām) bija 75,0% (95% TI: 19,4; 99,4), kas atbilda kumulatīvajam CCyR rādītājam, turklāt visi 3 pacienti saglabāja CCyR ārstēšanas laikā.

Atbildes reakcija atbilstoši BCR-ABL mutācijām sākotnējā stāvoklī

Desmit pacientiem HF paraugkopā bija noteiktas mutācijas sākotnējā stāvoklī (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 katra], Y253F un G250E [n=2 katra]). Vienam pacientam HF paraugkopā bija F359I mutācija, noteikta pētījuma 8. dienā. Vienam pacientam AF paraugkopā bija 2 mutācijas (F311L un L387F) sākotnējā stāvoklī. HF paraugkopā, vērtējot pacientus ar mutācijām, molekulāro atbildes reakciju novēroja 4/11 (36,4%) pacientu, 1 pacients ar E255V mutāciju sasniedza MMR un 3 pacienti ar F359I, Y253F un A365V mutācijām sasniedza MR^{4,5}. Pacientam ar noteiktām mutācijām AF paraugkopā atbildes reakcija netika panākta.

Pediatriskā populācija

Bosulif efektivitāte pediatriskajiem pacientiem tika vērtēta BCHILD pētījumā “Bosutiniba 1./2. fāzes pētījumā pediatriskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML hroniskā fāzē vai Ph+ HML ar rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesību”.

BCHILD pētījums ir 1./2. fāzes, daudzcentru, starptautisks, vienas grupas, atklāts pētījums ar mērķi noteikt ieteicamo bosutiniba devu lietošanai iekšķīgi vienu reizi dienā pediatriskajiem pacientiem (vecumā no 1 gada līdz < 18 gadiem) ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML hroniskā fāzē (PD HML) vai Ph+ HML, kuri iepriekš saņēma vismaz vienu TKI terapiju (R/N HML), un provizoriski novērtēt zāļu drošumu, panesamību un efektivitāti, kā arī novērtēt bosutiniba farmakokinētiku šajā pacientu populācijā.

Pediatriskie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF

Bosulif efektivitāte pediatriskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML HF (CP1L) tika vērtēta BCHILD pētījumā. 2. fāzes pētījuma devas palielināšanas daļā 30 pacienti ar PD HML saņēma bosutiniba 300 mg/m² devu vienu reizi dienā. PD HML kohortā (N=30) kopējās dzīvildzes novērošanas mediāna bija 21,91 mēnesis (1,08; 45,11), bet ārstēšanas ilguma mediāna bija 13,68 mēneši (0,20; 43,70). Kumulatīvās citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas kopsavilkums pacientiem ar PD HML jebkurā laikā pētījuma ietvaros ir norādīts 15. tabulā. No pacientiem ar atbildes reakciju vienam pacientam izzuda CCyR un MCyR.

Izvērtējamo PD pacientu populācijā (ABL kopijas $\geq 10\,000$) 81,08% pacientu (95% TI: 64,2; 97,7) BCR-ABL attiecība pēc 3 mēnešiem bija $\leq 10\%$ un 62,5% pacientu (95% TI: 38,8; 86,2) BCR-ABL attiecība pēc 6 mēnešiem bija $\leq 1\%$.

PD pacientu kohortā nebija nāves gadījumu un slimības progresēšanas līdz AF vai BF.

Pediatriskie pacienti ar Ph+ HML HF, kuriem novērota rezistence pret imatinibu vai tā nepanesība
Bosulif efektivitāte pediatriskajiem pacientiem ar Ph+ HML HF un rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesību tika vērtēta BCHILD pētījumā.

1. fāzes pētījuma devas palielināšanas daļā 28 pacienti ar R/N HML saņēma bosutiniba devu robežās no 300 mg/m² līdz 400 mg/m² vienu reizi dienā. 6 pacienti tika iekļauti 2. fāzes pētījuma daļā (400 mg/m²).

14. tabula. HML pacientu demogrāfiskie rādītāji

	1. fāze (300 mg/m²) (N=6)	1. fāze (350 mg/m²) (N=11)	1. fāze (400 mg/m²) (N=11)	2. fāze CP1L (300 mg/m²) (N=30)	2. fāze R/N (400 mg/m²) (N=6)
Vecums (gadi), 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)
Mediāna (diapazons)	8,50 (1; 17)	11,00 (4; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Dzimums, n (%)					
Vīrietis	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Sieviete	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)

Rase, n (%)					
Baltā	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Melnādainā/ afroamerik āņu	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Aziātu	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Amerikas indiānis vai Aļaskas izcelsmes	0	0	0	0	0
Havaju vai citas Klusā okeāna salas izcelsmes	0	0	0	2 (6,7)	0
Nezināma	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Etniskā izcelsme, n (%)					
Spāņu vai latīņamerik āņu	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Nav spāņu vai latīņamerik āņu	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Nezināma	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

Pētījuma 1. fāzes daļā (N=28) kopējās dzīvildzes novērošanas mediāna bija 29,27 mēneši (15,21; 85,88), bet pētījuma 2. fāzes daļā (N=6) 9,66 mēneši (2,00; 15,54). Pētījuma 1. fāzes daļā ārstēšanas ilguma mediāna bija 17,26 mēneši (robežās no 0,30 līdz 60,85), bet pētījuma 2. fāzes daļā 9,64 mēneši (1,97; 15,54).

Kumulatīvās citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas kopsavilkums pacientiem ar HML jebkurā laikā pētījuma ietvaros ir norādīts 15. tabulā. 1. fāzes pētījumā No pacientiem ar atbildes reakciju trim pacientiem izzuda CCyR un 2 pacientiem izzuda MCyR. Pētījuma 1. fāzes daļā MMR saglabāšanās iespējamība pēc 18 mēnešiem bija 92,3% (95% TI: 56,6; 98,8).

Slimības progresēšana līdz AF vai BF netika novērota.

15. tabula. Efektivitātes rezultāti pediatrikajiem pacientiem ar Ph+ HML un rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība

	1. fāze kopā (R/N) (N=28)	2. fāze CP1L (300 mg/m²) (N=30)	2. fāze R/N (400 mg/m²) (N=6)
Kumulatīvā MCyR, n% (95% TI)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Kumulatīvā CCyR, n% (95% TI)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)

Pacienti bez MCyR sākotnējā stāvoklī, N	4	N/A	1
MCyR, n% (95% TI)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N/A	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Pacienti bez CCyR sākotnējā stāvoklī, N	9	N/A	2
CCyR, n% (95% TI)	7 (77,8) (40,0; 97,2)	N/A	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Kumulatīvā MMR, n% (95% TI)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
Kumulatīvā MR ⁴ , n% (95% TI)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
Kumulatīvā MR ^{4,5} , n% (95% TI)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Saīsinājumi: CcyR = pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija; TI = ticamības intervāls; HML = hroniska mieloleikoze; HF = hroniskā fāze; McyR = nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija; MMR = nozīmīga molekulārā atbildes reakcija; MR = molekulārā atbildes reakcija; N = pacientu skaits; n = notikumu skaits; Ph+ = Filadelfijas hromosomas pozitīvs; R/N = rezistence vai nepanesība.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bosutiniba farmakokinētika tika novērtēta pēc zāļu iekšķīgas lietošanas kopā ar ēdienu pieaugušajiem pacientiem ar HML un raksturota ar ģeometrisko vidējo vērtību (CV%), ja vien nav norādīts citādi.

Uzsūkšanās

Veselām pētāmām personām pēc vienas bosutiniba devas (500 mg) lietošanas kopā ar ēdienu absolūtā biopieejamība bija 34%. Uzsūkšanās bija samērā lēna, sasniedzot maksimālo koncentrāciju (t_{max}) pēc vidēji 6 stundām. Bosutinibs uzrāda devai proporcionālu AUC palielināšanos devu diapazonā no 100 līdz 600 mg. Bosutiniba FK rādītāji pieaugušajiem iegūti populācijas FK analizē, izmantojot apvienotos datus no pētījumiem. Lietojot iekšķīgi vairākas Bosulif 400 mg devas, līdzsvara stāvoklī bosutiniba C_{max} bija 127 ng/ml (31%), C_{trough} bija 68 ng/ml (39%) un AUC bija 2 370 ng•h/ml (34%); lietojot iekšķīgi vairākas Bosulif 500 mg devas, līdzsvara stāvoklī bosutiniba C_{max} bija 171 ng/ml (38%), C_{trough} bija 91 ng/ml (42%) un AUC bija 3 150 ng•h/ml (38%).

Klīniski nozīmīgas bosutiniba farmakokinētikas atšķirības pēc tās pašas devas lietošanas tabletes vai veselas cietās kapsulas veidā kopā ar ēdienu netika novērotas. Pēc bosutiniba cieto kapsulu satura sajaukšanas ar ābolu biezeni vai jogurtu farmakokinētikas rādītāji bija līdzīgi tiem, kas iegūti pēc bosutiniba veselu cieto kapsulu lietošanas kopā ar ēdienu veselām pieaugušām pētāmajām personām.

Bosutinibam piemīt no pH atkarīga šķīdība ūdenī, un, pieaugot kuņģa pH, tā uzsūkšanās palēninās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Lietojot bosutiniba tabletes kopā ar maltīti ar augstu tauku saturu, veselām pētāmajām personām bosutiniba C_{max} palielinājās 1,8 reizes un AUC palielinājās 1,7 reizes salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Atsevišķā pētījumā bosutiniba cieto kapsulu lietošana kopā ar ēdienu palielināja iedarbību aptuveni 1,5–1,6 reizes salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede

Pēc vienas 120 mg lielas intravenozas bosutiniba devas lietošanas veselām pētāmām personām bosutiniba vidējais (% variāciju koeficients [CV]- (*coefficient of variation*)) izklijes tilpums bija 2 331 (32) l, liecinot par bosutiniba plašu izvietošanos ekstravaskulāros audos.

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu pētījumā atsevišķa 200 mg bosutiniba deva kopā ar ēdienu tika dota 26 dalībniekiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un 8 atbilstoši izvēlētiem veseliem brīvprātīgajiem. Nieru darbības traucējumus pamatoja CL_{Cr} (kas aprēķināts pēc Kokrofta–Golta (*Cockcroft-Gault*) formulas) < 30 ml/min (smagi nieru darbības traucējumi), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (vidēji smagi nieru darbības traucējumi) vai $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (viegli

nieru darbības traucējumi). Pētījuma dalībniekiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem AUC palielinājās, salīdzinot ar veselajiem brīvprātīgajiem, attiecīgi par 35% un 60% . Maksimālā iedarbība C_{max} pastiprinājās attiecīgi par 28% un 34% grupās ar vidēji smagiem un smagiem traucējumiem. Bosutinība iedarbība nepastiprinājās pētījuma dalībniekiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Bosutinība eliminācijas pusperiods pētījuma dalībniekiem ar nieru darbības traucējumiem bija līdzīgs kā veselajiem brīvprātīgajiem.

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

Vecums, dzimums un rase

Oficiāli pētījumi par šo demogrāfisko faktoru ietekmi nav veikti. Ph+ leikozes un ļaundabīgu norobežotu audzēju pacientu populācijas un veselu brīvprātīgo farmakokinētiskā analīze liecina, ka vecumam, dzimumam vai ķermeņa masai nav klīniski būtiskas ietekmes. Populācijas farmakokinētikas analīzes atklāja, ka aziātiem ir par 18% zemāks klīrenss, kas atbilst aptuveni 25% lielākai bosutinība iedarbībai (AUC).

Pediātriskā populācija

Bosutinība farmakokinētika tika pētīta 41 pediātriskajam pacientam vecumā no 1 līdz < 18 gadiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML vai rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesību, lietojot bosutinību devu diapazonā no 300 mg/m² līdz 400 mg/m² iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu. Pediātriskajiem pacientiem T_{max} mediāna tika sasniegta aptuveni 3 stundas pēc devas lietošanas (robežās no 1 līdz 8 stundām pēc devas lietošanas). Iedarbība palielinājās proporcionāli devas palielināšanai no 100 līdz 600 mg. AUC_{tau} ģeometriskā vidējā vērtība 300 mg/m² un 400 mg/m² devas kohortā ietilpa AUC_{tau} ģeometriskās vidējās vērtības diapazonā (+/- 20%) pieaugušo devas līmenim, kas noteikts pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph+ HML vai rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesību. Tomēr pediātriskajiem pacientiem novēroja augstākas C_{max} un klīrensa vērtības, bet zemākas C_{min} vērtības, salīdzinot ar pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Farmakoloģiskais drošums

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

Atkārtotu devu toksicitāte

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

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

Genotoksicitāte

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

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

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

Iedarbība uz augli demonstrēta iezīmēta bosutiniba placentārā transporta pētījumā ar grūsnām *Sprague-Dawley* žurkām. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, lietojot devu ≥ 30 mg/kg/dienā, bija samazināts dzimušo mazuļu skaits, un, lietojot devu 70 mg/kg/dienā, palielinājās metiena pilnīga zuduma sastopamība un samazinājās pēcnācēju augšana pēc dzimšanas. Deva, kuru lietojot nenovēroja nevēlamu ietekmi uz attīstību, (10 mg/kg/dienā) izraisīja iedarbību, kas 1,3 un 1,0 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu attiecīgi 400 mg un 500 mg (pamatoties uz nesaistītās vielas AUC attiecīgajai sugai). Pētot toksisku ietekmi uz attīstību trušiem, novērots, ka mātītēm toksiskas devas izraisīja anomālijas auglim (saplūdušus embrionālos krūškaula segmentus, 2 augļiem konstatētas dažādas viscerālas anomālijas) un augļu ķermeņa masas nelielu samazinājumu. Iedarbība, trušiem ievadot lielāko devu (10 mg/kg/dienā), kura neradīja nelabvēlīgu ietekmi uz augli, attiecīgi 0,9 reizes un 0,7 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīnisko devu 400 mg un 500 mg (pamatoties uz nesaistītās daļas AUC attiecīgai sugai).

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

Kancerogenitāte

2 gadus ilgā kancerogēnēzes pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar rasH2 pelēm bosutinibam nav konstatēta kancerogēna iedarbība.

Fototoksicitāte

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Poloksamēri 188
Povidons (E1201)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks (E553b)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Bosulif cietās kapsulas

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Poloksamēri 188
Povidons (E1201)
Magnija stearāts (E470b)

Bosulif cieto kapsulu korpusi

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Uzdrukas tinte cietajām kapsulām
Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Apvalkotās tabletes
4 gadi.

Cietās kapsulas
3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Apvalkotās tabletes
Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Cietās kapsulas
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Apvalkotās tabletes

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

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
Katra kastīte satur 28, 30 vai 112 tabletes.

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
Katra kastīte satur 28 vai 30 tabletes.

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes
Katra kastīte satur 28 vai 30 tabletes.

Cietās kapsulas

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele un polipropilēna (PP) aizbāzni ar siltuma indukcijas blīvējumu (*heat induction seal – HIS*).

Bosulif 50 mg cietās kapsulas
Katrā kastītē ir pudele ar 30 cietajām kapsulām.

Bosulif 100 mg cietās kapsulas
Katrā kastītē ir pudele ar 150 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

Bosulif 50 mg cietās kapsulas

EU/1/13/818/008

Bosulif 100 mg cietās kapsulas

EU/1/13/818/009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 27. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 31. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldalee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Bosulif 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

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

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Bosulif 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

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

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Bosulif 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes
bosutinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bosulif 50 mg cietās kapsulas
bosutinib

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

Katra cietā kapsula satur 50 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Bosulif 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bosulif 50 mg cietās kapsulas
bosutinib

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

Katra cietā kapsula satur 50 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Bosulif 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bosulif 100 mg cietās kapsulas
bosutinib

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

Katra cietā kapsula satur 100 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

150 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Bosulif 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bosulif 100 mg cietās kapsulas
bosutinib

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

Katra cietā kapsula satur 100 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

150 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/818/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Bosulif 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes

bosutinib

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Bosulif un kādam nolūkam to lieto

Bosulif satur aktīvo vielu bosutinibu. Bosulif lieto, lai ārstētu pieaugušos un pediatriskos pacientus no 6 gadu vecuma ar leikozes veidu, ko sauc par Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph-pozitīvu) mieloleikozi (HML) hroniskajā fāzē (HF), kas diagnosticēta pirmreizēji, vai kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas. To lieto arī, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar Ph+ HML akcelerācijas fāzē (AF) un blastu fāzē (BF), kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas.

Pacientiem ar Ph-pozitīvu HML ir notikušas DNS (ģenētiskā materiāla) izmaiņas, kas rada signālu, kas liek organismam veidot pārāk daudz noteikta veida leukocītu, kurus sauc par granulocītiem. Bosulif bloķē šo signālu un tādējādi aptur šo šūnu veidošanos.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas

Nelietojiet Bosulif šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bosulif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- **ja Jums ir vai agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi, tajā skaitā jebkāda veida hepatīts (aknu infekcija vai iekaisums), vai kāda no pazīmēm un simptomiem, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), jo Bosulif var ietekmēt Jūsu aknu darbību. Ārstam jāveic asins

analīzes aknu darbības pārbaudei pirms Jūs sākat ārstēšanos ar Bosulif un pirmajos 3 ārstēšanās mēnešos, kā arī tad, kad tas klīniski nepieciešams;

- **ja Jums ir caureja un vemšana.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no pazīmēm vai simptomiem, kas var liecināt par kuņģa vai zarnu darbības traucējumiem (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ārsts var parakstīt pretcaurejas vai pretvemšanas līdzekli un/vai šķidrumus, lai mazinātu simptomus. Ārsts var arī īslaicīgi pārtraukt Bosulif lietošanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt tā lietošanu (skatīt 3. punktu "Kā lietot Bosulif"). Vaicāiet ārstam, vai Jūsu lietotās zāles pret sliktu dūšu vai vemšanu, lietojot kopā ar Bosulif, nepaaugstina sirds aritmijas risku;
- **ja Jums ir asiņošana.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkāda no pazīmēm vai simptomiem, kas var liecināt par problēmām ar asins recēšanu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), jo Bosulif samazina Jūsu organisma spēju apturēt asiņošanu. Pirmajā mēnesī ārsts Jums nozīmēs pilnu asins ainu vienu reizi nedēļā, pēc tam vienu reizi mēnesī. Ārsts var arī īslaicīgi pārtraukt Bosulif lietošanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt tā lietošanu (skatīt 3. punktu "Kā lietot Bosulif");
- **ja Jums rodas infekcija.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, urinācijas traucējumi, piemēram, dedzinoša sajūta urinējot, vai parādās klepus, vai iekaisis kakls, kas iepriekš nav novērots, jo Bosulif samazina Jūsu organisma spēju pretoties infekcijām;
- **ja Jums ir šķidruma aizture.** Pastāstiet ārstam, ja Bosulif lietošanas laikā Jums parādās tādi simptomi, kas liecina par šķidruma aizturi, kā potīšu, pēdu vai kāju tūska, vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai klepus (šīs pazīmes var liecināt par šķidruma krāšanos plaušās vai krūškurvī). Ārsts kontrolēs, vai Jums nav šķidruma aizture, un novērsīs tās simptomus;
- **ja Jums ir sirds darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirds darbības traucējumi, piemēram, sirds mazspēja un samazināta asins plūsma sirdī, kas var izraisīt sirdslēkmi. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas elpas trūkums, ķermeņa masas palielināšanās, sāpes krūtīs vai roku, potīšu vai pēdu pietūkums;
- **ja Jums ir teikts, ka Jums ir patoloģisks sirds ritms.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aritmija vai elektriskā impulsa pārvades traucējums, ko sauc par „pagarinātu QT intervālu”. Tas ir svarīgi vienmēr, bet it īpaši, ja Jums ir bieža vai ilgstoša caureja. Ja, ārstējoties ar Bosulif, Jūs ģībstat (zaudējat samaņu) vai Jums rodas neritmiska sirds darbība, nekavējoties informējiet par to ārstu, jo tas var liecināt par nopietnu sirds darbības traucējumu (skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas"). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pierakstīs elektrokardiogrammu (EKG). Ārsts nozīmēs asins analīzes pirms terapijas un tās laikā, un, ja Jums ir zems kālija vai magnija līmenis, nozīmēs terapiju, lai paaugstinātu šo vielu līmeni asinīs;
- **ja Jums teikts, ka Jums ir nieru darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir biežāka urinācija ar lielāku daudzumu bālas krāsas urīna vai retāka urinācija ar nelielu daudzumu tumšas krāsas urīna. Pastāstiet ārstam arī, ja Jūs zaudējat svaru vai Jums sāk pietūkt pēdas, potītes, kājas, plaukstas vai seja. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts novērtēs Jūsu nieru darbību un bosutiniba lietošanas laikā rūpīgi to kontrolēs;
- **ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija.** Tas ir tādēļ, ka Bosulif var izraisīt B hepatīta atkārtēšanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums nav šīs infekcijas. Ja Jums ir šī infekcija, ārsts rūpīgi kontrolēs, vai Jums nerodas infekcijas pazīmes un simptomi visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas;
- **ja Jums ir vai ir bijuši aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā. Ja Jums ir sāpes vēderā un Jūsu asins analīzes uzrāda augstu lipāzes, enzīma, kas palīdz organismam sadalīt pārtikā esošos taukus, līmeni, ārsts var

pārtraukt ārstēšanu un nozīmēt izmeklējumus, lai izslēgtu aizkuņģa dziedzera darbības traucējumus;

- **ja Jums ir kāds no šādiem simptomiem: nopietni ādas izsitumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās jebkuras no šīm pazīmēm vai simptomiem: sāpīgi sarkani vai violeti izsitumi, kas izplatās un veido pūšļus, un/vai uz gļotādas (piemēram, mutē un uz lūpām) sāk parādīties citi bojājumi. Ja ārstēšanas laikā Jums attīstās smaga ādas reakcija, ārsts pilnīgi pārtrauks ārstēšanu;
- **ja Jūs pamanāt jebkuru no šādiem simptomiem: sāpes sānā, asinis urīnā vai samazināts urīna daudzums.** Kad slimība ir ļoti smaga, organisms var nespēt izvadīt visas mirstošo vēža šūnu atkritumvielas. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu, un tas var izraisīt nieru mazspēju un sirds funkcijas traucējumus 48 stundu laikā pēc pirmās Bosulif devas. Ārsts par to zinās un parūpēsies, lai Jūs saņemtu pietiekami daudz šķidruma un Jums būtu nozīmētas citas zāles tā novēršanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav augsts urīnskābes līmenis. Ja tas būs augsts, ārsts nozīmēs terapiju, lai koriģētu augstu urīnskābes līmeni.

Saules/UV staru aizsardzība

Bosutiniba lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāki pret sauli vai UV stariem. Ir svarīgi aizsegt saules gaismas iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

Āzijas izcelsmes pacienti

Ja esat Āzijas izcelsmes, Jums var būt paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks, lietojot Bosulif. Ārsts rūpīgi kontrolēs, vai Jums nerodas nopietnas blakusparādības, īpaši palielinot devu.

Bērni un pusaudži

Bosulif nav ieteicams pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem. Šīs zāles bērniem līdz 1 gada vecumam nav pētītas.

Citas zāles un Bosulif

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

Bosulif blakusparādību risku var paaugstināt šādas zāles:

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

Bosulif efektivitāti var samazināt šādas zāles:

- rifampicīns, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- fenitoīns un karbamazepīns, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- bosentāns, ko lieto augsta asinsspiediena pazemināšanai plaušās (plaušu artēriju hipertensija);

- nafcilīns, antibiotika, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- asinszāle (ārstniecības augs, no kura pagatavotos līdzekļus var iegādāties bez ārsta receptes), ko lieto depresijas ārstēšanai;
- efavirenzs un etravirīns, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- modafinils, ko lieto dažu miega traucējumu ārstēšanai.

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

Jūsu sirds ritmu var ietekmēt šādas zāles:

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

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

Skābes līmeni pazeminošie līdzekļi

Ārstējoties ar Bosulif, piesardzība jāievēro lietojot protonu sūkņa inhibitorus (PSI), jo tie var samazināt Bosulif efektivitāti. Ārsts var apsvērt īslaicīgas darbības antacīdos līdzekļus kā alternatīvu PSI, un, kad vien iespējams, Bosulif un antacīdo līdzekļu lietošanas laikam ir jābūt atšķirīgam (t. i., lietojiet Bosulif no rīta un antacīdos līdzekļus vakarā).

Šeit uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas mijiedarbojas ar Bosulif, tāpēc, ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētais attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, konsultējieties ar ārstu.

Bosulif lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Bosulif grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot gadījumus, kad tas tiek uzskatīts par nepieciešamu, jo Bosulif var kaitēt vēl nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms Bosulif lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm, kuras lieto Bosulif, tiks ieteikts izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas. Vemšana un caureja var samazināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Bosulif satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg, 400 mg vai 500 mg apvalkotajā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Bosulif

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

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

Deva un lietošanas veids

Pieaugušie

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML ieteicamā deva ir 400 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas, ieteicamā deva ir 500 mg vienu reizi dienā. Gadījumā, ja Jums būs ieteicamās devas nepanesība vai Jums būs nepareiza atbildes reakcija uz Bosulif, ārsts var turpināt devas pielāgošanu.

Bērni un pusaudži (6 gadu vecumā un vecāki)

Pediatriiskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu slimību ieteicamā deva ir 300 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma vienu reizi dienā. Deva 400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma vienu reizi dienā piemērota pediatriiskajiem pacientiem ar rezistenci vai nepanesību.

Ieteicamās devas sniegtas nākamajā tabulā. Ja nepieciešams, ieteicamo devu var kombinēt no dažāda stipruma bosutiniba apvalkotajām tabletēm un/vai cietajām kapsulām (skatīt cieto kapsulu lietošanas instrukciju).

Bosutiniba devas pediatriiskajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu (PD) slimību, vai ja pastāv rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība (R/N)

Ķermeņa virsmas laukums	Ieteicamā deva PD gadījumā	Ieteicamā deva R/N gadījumā
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*

* maksimālā sākuma deva (atbilst maksimālajai sākuma devai pieaugušajiem paredzētajām indikācijām)

Gadījumā, ja Jums būs ieteicamās devas nepanesība vai Jums būs nepareiza atbildes reakcija uz Bosulif, ārsts var turpināt devas pielāgošanu.

Lietojiēt tableti(-es) vienu reizi dienā kopā ar ēdienu. Tableti(-es) norijiet veselu(-as), uzdzerot ūdeni. Pacientiem, kuri nespēj norīt tableti, ir pieejama cietās kapsulas zāļu forma.

Ja esat lietojis Bosulif vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Bosulif

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

Nelietojiēt dubultu devu, lai aizvietoju aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Bosulif

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

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

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

- trombocītu (trombocitopēnija), sarkano asins šūnu (anēmija) un/vai neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) (neitropēnija) skaita samazināšanās, kas var izraisīt patoloģisku asiņošanu, drudzi vai vieglu zilumu veidošanos (Jums var būt asins vai limfātiskās sistēmas traucējumi) (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”);
- šķidrums plaušās (izsvīdums pleiras dobumā).

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

- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- asiņošana no kuņģa vai zarnām, kas var ietvert asinis atvemtajās masās, fēcēs vai urīnā, kā arī melnas fēces (darvas krāsā) (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”);
- sāpes krūtīs;
- aknu toksisks bojājums (hepatotoksicitāte), aknu darbības traucējumi (patoloģiska aknu darbība), nieze, dzeltenīgu acu āboli vai āda, tumšs urīns, sāpes vai diskomforts labajā paribē, vai drudzis (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”);
- sirds nesūknē asinis tik labi, kā vajadzētu (sirds mazspēja);
- pavājināta asins plūsma uz sirdi (sirds išēmija);
- plaušu infekcija (pneimoniya);
- sirds ritma traucējumi (elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls), kas rada noslieci uz ģīboni, reiboni un sirdsklauvē;
- asinsspiediena paaugstināšanās (hipertensija);
- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija);
- akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi;
- šķidrums ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība pret zālēm);
- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (plaušu hipertensija);
- akūts aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts).

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

- drudzis samazināta leukocītu skaita dēļ (febrilā neitropēnija);
- aknu bojājums;
- dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiskais šoks);
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (akūta plaušu tūska);
- ādas izsitumi (zāļu izraisīti izsitumi);
- ādas zvīņošanās, lobīšanās (eksfoliatīvi izsitumi);
- iekaisums maisveida apvalkā, kas aptver sirdi (perikardīts);
- ievērojami samazināts granulocītu skaits (balto asins šūnu veids, granulocitopēnija);
- smagi ādas bojājumi (daudzformu eritēma);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirds darbība, muskuļu krampji, krampju lēkmes, duļķains urīns un nogurums, kas saistīts ar novirzēm laboratorisko izmeklējumu rezultātos (augsts kālija,

- urīnskābes un fosfora līmenis un zems kalcija līmenis asinīs), kas var izraisīt izmaiņas nieru darbībā un akūtu nieru mazspēju (audzēja sabrukšanas sindroms);
- elpošanas mazspēja.

Nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- smagi ādas bojājumi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze), kas ir saistīti ar alerģisku reakciju un var ietvert sāpīgus sarkanus vai violetus izsitumus, kas izplatās un veido pūšļus, un/vai uz gļotādas (piemēram, mutes vai lūpām);
- intersticiāla plaušu slimība (traucējumi, kas izraisa rētojumus plaušās): pazīmes ir klepus, apgrūtināta elpošana, sāpīga elpošana;
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Citas blakusparādības, kas var rasties Bosulif lietošanas laikā, ir šādas.

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

- caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša;
- drudzis (pireksija), plauktu, pēdu vai sejas pietūkums (tūska), nogurums, vājums;
- elpceļu infekcija;
- nazofaringīts;
- izmaiņas asins analīzēs, ar kurām nosaka, vai Bosulif ietekmē Jūsu aknas (paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes (ASAT) līmenis) un/vai aizkuņģa dziedzeri (paaugstināts lipāzes līmenis), nieres (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs);
- ēstgribas pavājināšanās;
- sāpes locītavās (artralģija), sāpes mugurā;
- galvassāpes;
- ādas izsitumi, kas var būt niezoši un/vai pa visu ķermeni;
- klepus;
- elpas trūkums (aizdusa);
- nestabilitātes sajūta (reibonis).

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

- kuņģa kairinājums (gastrīts);
- sāpes;
- gripa, bronhīts;
- izmaiņas asins analīzēs, ar kurām nosaka, vai Bosulif ietekmē Jūsu sirdi (paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs), aknas (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes (GGT) līmenis) un/vai aizkuņģa dziedzeri (paaugstināts amilāzes līmenis);
- zems fosfora līmenis asinīs (hipofosfatēmija), pārmērīgs šķidruma zudums (organisma dehidratācija);
- sāpes muskuļos (mialģija);
- izmainīta garšas sajūta (disgeizija);
- zvanīšana ausīs (tinnīts);
- nātrene, pinnes;
- paaugstināta jutība pret saules UV stariem un citiem gaismas avotiem (fotosensitivitātes reakcija);
- nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Bosulif

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bosulif satur

- Aktīvā viela ir bosutinibs. Pieejamas dažāda stipruma Bosulif apvalkotās tabletes.
Bosulif 100 mg: katra apvalkotā tablete satur 100 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
Bosulif 400 mg: katra apvalkotā tablete satur 400 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
Bosulif 500 mg: katra apvalkotā tablete satur 500 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), poloksamēri 188, povidons (E1201) un magnija stearāts (E470b). Tabletes apvalkā: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks (E553b) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172, Bosulif 100 mg un 400 mg tabletei) vai sarkanais dzelzs oksīds (E172, Bosulif 400 mg un 500 mg tabletei) (skatīt 2. apakšpunktu “Bosulif satur nātriju”).

Bosulif ārējais izskats un iepakojums

Bosulif 100 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas formas abpusēji izliektas, kam vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “100”.

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

Bosulif 400 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas formas abpusēji izliektas, kam vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “400”.

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

Bosulif 500 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, ovālas formas abpusēji izliektas, kam vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “500”.

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

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

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ+357 22 817690

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bosulif 50 mg cietās kapsulas **Bosulif 100 mg cietās kapsulas** bosutinib

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Bosulif un kādam nolūkam to lieto

Bosulif satur aktīvo vielu bosutinibu. Bosulif lieto, lai ārstētu pieaugušos un pediatriškos pacientus no 6 gadu vecuma ar leikozes veidu, ko sauc par Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph-pozitīvu) mieloleikozi (HML) hroniskajā fāzē (HF), kas diagnosticēta pirmreizēji, vai kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas. To lieto arī, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar Ph+ HML akcelerācijas fāzē (AF) un blastu fāzē (BF), kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas.

Pacientiem ar Ph-pozitīvu HML ir notikušas DNS (ģenētiskā materiāla) izmaiņas, kas rada signālu, kas liek organismam veidot pārāk daudz noteikta veida leikocītu, kurus sauc par granulocītiem. Bosulif bloķē šo signālu un tādējādi aptur šo šūnu veidošanos.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas

Nelietojiet Bosulif šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bosulif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- **ja Jums ir vai agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi, tajā skaitā jebkāda veida hepatīts (aknu infekcija vai iekaisums), vai kāda no pazīmēm un simptomiem, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), jo Bosulif var ietekmēt Jūsu aknu darbību. Ārstam jāveic asins analīzes aknu darbības pārbaudei pirms Jūs sākat ārstēšanos ar Bosulif un pirmajos 3 ārstēšanās mēnešos, kā arī tad, kad tas klīniski nepieciešams;

- **ja Jums ir caureja un vemšana.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no pazīmēm vai simptomiem, kas var liecināt par kuņģa vai zarnu darbības traucējumiem (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”). Ārsts var parakstīt pretcaurejas vai pretvemšanas līdzekli un/vai šķidrumus, lai mazinātu simptomus. Ārsts var arī īslaicīgi pārtraukt Bosulif lietošanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt tā lietošanu (skatīt 3. punktu “Kā lietot Bosulif”). Vaicāriet ārstam, vai Jūsu lietotās zāles pret sliktu dūšu vai vemšanu, lietojot kopā ar Bosulif, nepaaugstina sirds aritmijas risku;
- **ja Jums ir asiņošana.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no pazīmēm vai simptomiem, kas var liecināt par problēmām ar asins recēšanu (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”), jo Bosulif samazina Jūsu organisma spēju apturēt asiņošanu. Pirmajā mēnesī ārsts Jums nozīmēs pilnu asins ainu vienu reizi nedēļā, pēc tam vienu reizi mēnesī. Ārsts var arī īslaicīgi pārtraukt Bosulif lietošanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt tā lietošanu (skatīt 3. punktu “Kā lietot Bosulif”);
- **ja Jums rodas infekcija.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, urinācijas traucējumi, piemēram, dedzinoša sajūta urinējot, vai parādās klepus, vai iekaisis kakls, kas iepriekš nav novērots, jo Bosulif samazina Jūsu organisma spēju pretoties infekcijām;
- **ja Jums ir šķidruma aizture.** Pastāstiet ārstam, ja Bosulif lietošanas laikā Jums parādās tādi simptomi, kas liecina par šķidruma aizturi, kā potīšu, pēdu vai kāju tūska, vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai klepus (šīs pazīmes var liecināt par šķidruma krāšanos plaušās vai krūškurvī). Ārsts kontrolēs, vai Jums nav šķidruma aizture, un novērsīs tās simptomus;
- **ja Jums ir sirds darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi sirds darbības traucējumi, piemēram, sirds mazspēja un samazināta asins plūsma sirdī, kas var izraisīt sirdslēkmi. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas elpas trūkums, ķermeņa masas palielināšanās, sāpes krūtīs vai roku, potīšu vai pēdu pietūkums;
- **ja Jums ir teikts, ka Jums ir patoloģisks sirds ritms.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aritmija vai elektriskā impulsa pārvades traucējums, ko sauc par „pagarinātu QT intervālu”. Tas ir svarīgi vienmēr, bet it īpaši, ja Jums ir bieža vai ilgstoša caureja. Ja, ārstējoties ar Bosulif, Jūs gūstat (zaudējat samaņu) vai Jums rodas neritmiska sirds darbība, nekavējoties informējiet par to ārstu, jo tas var liecināt par nopietnu sirds darbības traucējumu (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pierakstīs elektrokardiogrammu (EKG). Ārsts nozīmēs asins analīzes pirms terapijas un tās laikā, un, ja Jums ir zems kālija vai magnija līmenis, nozīmēs terapiju, lai paaugstinātu šo vielu līmeni asinīs;
- **ja Jums teikts, ka Jums ir nieru darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir biežāka urinācija ar lielāku daudzumu bālas krāsas urīna vai retāka urinācija ar nelielu daudzumu tumšas krāsas urīna. Pastāstiet ārstam arī, ja Jūs zaudējat svaru vai Jums sāk pietūkt pēdas, potītes, kājas, plaukstas vai seja. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts novērtēs Jūsu nieru darbību un bosutinība lietošanas laikā to rūpīgi kontrolēs;
- **ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija.** Tas ir tādēļ, ka Bosulif var izraisīt B hepatīta atkārtanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums nav šīs infekcijas. Ja Jums ir šīs infekcija, ārsts rūpīgi kontrolēs, vai Jums nerodas infekcijas pazīmes un simptomi visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas;
- **ja Jums ir vai ir bijuši aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā. Ja Jums ir sāpes vēderā un Jūsu asins analīzes uzrāda augstu lipāzes, enzīma, kas palīdz organismam sadalīt pārtikā esošos taukus, līmeni, ārsts var pārtraukt ārstēšanu un nozīmēt izmeklējumus, lai izslēgtu aizkuņģa dziedzera darbības traucējumus;

- **ja Jums ir kāds no šādiem simptomiem: nopietni ādas izsitumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās jebkuras no šīm pazīmēm vai simptomiem: sāpīgi sarkani vai violeti izsitumi, kas izplatās un veido pūšļus, un/vai uz gļotādas (piemēram, mutē un uz lūpām) sāk parādīties citi bojājumi. Ja ārstēšanas laikā Jums attīstās smaga ādas reakcija, ārsts pilnīgi pārtrauks ārstēšanu;
- **ja Jūs pamanāt jebkuru no šādiem simptomiem: sāpes sānā, asinis urīnā vai samazināts urīna daudzums.** Kad slimība ir ļoti smaga, organisms var nespēt izvadīt visas mirstošo vēža šūnu atkritumvielas. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu, un tas var izraisīt nieru mazspēju un sirds funkcijas traucējumus 48 stundu laikā pēc pirmās Bosulif devas. Ārsts par to zinās un parūpēsies, lai Jūs saņemtu pietiekami daudz šķidruma un Jums būtu nozīmētas citas zāles tā novēršanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav augsts urīnskābes līmenis. Ja tas būs augsts, ārsts nozīmēs terapiju, lai koriģētu augstu urīnskābes līmeni.

Saules/UV staru aizsardzība

Bosutiniba lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāki pret sauli vai UV stariem. Ir svarīgi aizsegt saules gaismas iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

Āzijas izcelsmes pacienti

Ja esat Āzijas izcelsmes, Jums var būt paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks, lietojot Bosulif. Ārsts rūpīgi kontrolēs, vai Jums nerodas nopietnas blakusparādības, īpaši palielinot devu.

Bērni un pusaudži

Bosulif nav ieteicams pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem. Šīs zāles bērniem līdz 1 gada vecumam nav pētītas.

Citas zāles un Bosulif

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

Bosulif blakusparādību risku var paaugstināt šādas zāles:

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

Bosulif efektivitāti var samazināt šādas zāles:

- rifampicīns, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- fenitoīns un karbamazepīns, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- bosentāns, ko lieto augsta asinsspiediena pazemināšanai plaušās (plaušu artēriju hipertensija);
- nafcilīns, antibiotika, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- asinszāle (ārstniecības augs, no kura pagatavotos līdzekļus var iegādāties bez ārsta receptes), ko lieto depresijas ārstēšanai;

- efavirens un etravirīns, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- modafinils, ko lieto dažu miega traucējumu ārstēšanai.

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

Jūsu sirds ritmu var ietekmēt šādas zāles:

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

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

Skābes līmeni pazeminoši līdzekļi

Ārstējoties ar Bosulif, piesardzība jāievēro lietojot protonu sūkņa inhibitorus (PSI), jo tie var samazināt Bosulif efektivitāti. Ārsts var apsvērt īslaicīgas darbības antacīdos līdzekļus kā alternatīvu PSI, un, kad vien iespējams, Bosulif un antacīdo līdzekļu lietošanas laikam ir jābūt atšķirīgam (t. i., lietojiet Bosulif no rīta un antacīdos līdzekļus vakarā).

Šeit uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas mijiedarbojas ar Bosulif, tāpēc, ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētais attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, konsultējieties ar ārstu.

Bosulif lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Bosulif grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot gadījumus, kad tas tiek uzskatīts par nepieciešamu, jo Bosulif var kaitēt vēl nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms Bosulif lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm, kuras lieto Bosulif, tiks ieteikts izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas. Vemšana un caureja var samazināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Bosulif satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 50 mg vai 100 mg cietajā kapsulā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Bosulif

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

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

Deva un lietošanas veids

Pieaugušie

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML ieteicamā deva ir 400 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem iepriekš lietotās zāles HML ārstēšanai nav iedarbojušās vai nav bijušas piemērotas, ieteicamā deva ir 500 mg vienu reizi dienā. Gadījumā, ja Jums būs ieteicamās devas nepanesība vai Jums būs nepareiza atbildes reakcija uz Bosulif, ārsts var turpināt devas pielāgošanu.

Bērni un pusaudži (6 gadu vecumā un vecāki)

Pediatrikajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu slimību ieteicamā deva ir 300 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) vienu reizi dienā. Deva 400 mg/m² KVL vienu reizi dienā piemērota pediatrikajiem pacientiem ar rezistenci vai nepanesību.

Ieteicamās devas sniegtas nākamajā tabulā. Ja nepieciešams, ieteiktajai devai varat kombinēt dažāda stipruma bosutiniba apvalkotās tabletes un/vai cietās kapsulas (skatīt apvalkoto tablešu lietošanas instrukciju).

Bosutiniba devas pediatrikajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu (PD) slimību, vai ja pastāv rezistence pret iepriekšēju terapiju vai tās nepanesība (R/N)

Ķermeņa virsmas laukums	Ieteicamā deva PD gadījumā	Ieteicamā deva R/N gadījumā
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*

* maksimālā sākuma deva (atbilst maksimālajai sākuma devai pieaugušajiem paredzētajām indikācijām)

Gadījumā, ja Jums būs ieteicamās devas nepanesība vai Jums būs nepareiza atbildes reakcija uz Bosulif, ārsts var turpināt devas pielāgošanu.

Lietoiet kapsulu(-as) vienu reizi dienā kopā ar ēdienu. Cietā kapsula jānorij vesela.

Norādījumi par devas sagatavošanu pacientiem ar apgrūtinātu rīšanas

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselu(-as) cieto(-ās) kapsulu(-as), katru cieto kapsulu var atvērt un tās saturu sajaukt ar ābolu biezeni vai jogurtu. Cieto kapsulu satura samaisīšana ar ābolu biezeni vai jogurtu neaizstāj pilnvērtīgu ēdienreizi, deva ir jālieto kopā ar ēdienu, lai uzlabotu panesamību kuņģa un zarnu traktā.

Izņemiet no iepakojuma nepieciešamo cieto kapsulu skaitu, lai sagatavotu devu atbilstoši norādījumiem, un iepildiet tīrā traukā nepieciešamo daudzumu ābolu biezeņa vai jogurta (jābūt istabas temperatūrā), ievērojot tālāk norādītajā tabulā sniegtos norādījumus. Uzmanīgi atveriet katru kapsulu, ieberiet to saturu ābolu biezenī vai jogurtā un sajauciet visu devu ar ābolu biezeni vai jogurtu. Jums nekavējoties jāizlieto viss zāļu un ēdiena maisījums, to nekošļājot. Maisījumu nedrīkst uzglabāt vēlākai lietošanai. Ja nav norīts viss sagatavotais maisījums, nelietoiet papildu devu. Nākamo devu lietojiet nākamajā dienā. Lai atvieglotu lietošanu, ieteicamais ābolu biezeņa vai jogurta daudzums ir norādīts tālāk esošajā tabulā.

Bosulif devas sagatavošanai nepieciešamais mīksts pārtikas daudzums, lietojot cietās kapsulas

Deva	Ābolu biezeņa vai jogurta daudzums
200 mg	20 ml (4 tējkarotes)
250 mg	25 ml (5 tējkarotes)
300 mg	30 ml (6 tējkarotes)
350 mg	30 ml (6 tējkarotes)
400 mg	35 ml (7 tējkarotes)
500 mg	45 ml (9 tējkarotes)

Ja esat lietojis Bosulif vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Bosulif

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

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

Ja pārtraucat lietot Bosulif

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

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

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

- trombocītu (trombocitopēnija), sarkano asins šūnu (anēmija) un/vai neitrofilo leikocītu (balto asins šūnu veids) (neitropēnija) skaita samazināšanās, kas var izraisīt patoloģisku asiņošanu, drudzi vai vieglu zilumu veidošanos (Jums var būt asins vai limfātiskās sistēmas traucējumi) (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”);
- šķidrums plaušās (izsvīdums pleiras dobumā).

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

- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- asiņošana no kuņģa vai zarnām, kas var ietvert asinis atvemtajās masās, fēcēs vai urīnā, kā arī melnas fēces (darvas krāsā) (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”);
- sāpes krūtīs;
- aknu toksisks bojājums (hepatotoksicitāte), aknu darbības traucējumi (patoloģiska aknu darbība), nieze, dzeltenīgi acu āboli vai āda, tumšs urīns, sāpes vai diskomforts labajā paribē, vai drudzis (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Bosulif lietošanas”);
- ja sirds nesūknē asinis tik labi, kā vajadzētu (sirds mazspēja);
- ja ir pavājināta asins plūsma uz sirdi (sirds išēmija);

- plaušu infekcija (pneimonija);
- sirds ritma traucējumi (elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls), kas rada noslieci uz ģīboni, reiboni un sirdsklauvēm;
- asinsspiediena paaugstināšanās (hipertensija);
- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija);
- akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi;
- šķidrums ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība pret zālēm);
- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (plaušu hipertensija);
- akūts aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts).

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

- drudzis samazināta leukocītu skaita dēļ (febrilā neitropēnija);
- aknu bojājums;
- dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiskais šoks);
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (akūta plaušu tūska);
- ādas izsitumi (zāļu izraisīti izsitumi);
- ādas zvīņošanās, lobīšanās (eksfoliatīvi izsitumi);
- iekaisums maisveida apvalkā, kas aptver sirdi (perikardīts);
- ievērojami samazināts granulocītu skaits (balto asins šūnu veids, granulocitopēnija);
- smagi ādas bojājumi (daudzformu eritēma);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampju lēkmes, duļķains urīns un nogurums, kas saistīts ar novirzēm laboratorisko izmeklējumu rezultātos (augsts kālija, urīnskābes un fosfora līmenis un zems kalcija līmenis asinīs), kas var izraisīt izmaiņas nieru darbībā un akūtu nieru mazspēju (audzēja sabrukšanas sindroms);
- elpošanas mazspēja.

Nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- smagi ādas bojājumi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze), kas ir saistīti ar alerģisku reakciju un var ietvert sāpīgus sarkanus vai violetus izsitumus, kas izplatās un veido pūšļus, un/vai uz gļotādas (piemēram, mutes vai lūpām);
- intersticiāla plaušu slimība (traucējumi, kas izraisa rētojumus plaušās): pazīmes ir klepus, apgrūtināta elpošana, sāpīga elpošana;
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Citas blakusparādības, kas var rasties Bosulif lietošanas laikā, ir šādas.

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

- caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša;
- drudzis (pireksija), plauktu, pēdu vai sejas pietūkums (tūska), nogurums, vājums;
- elpceļu infekcija;
- nazofaringīts;
- izmaiņas asins analīzēs, ar kurām nosaka, vai Bosulif ietekmē Jūsu aknas (paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes (ASAT) līmenis) un/vai aizkuņģa dziedzeri (paaugstināts lipāzes līmenis), nieres (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs);
- ēstgribas pavājināšanās;
- sāpes locītavās (artralģija), sāpes mugurā;
- galvassāpes;
- ādas izsitumi, kas var būt niezoši un/vai pa visu ķermeni;
- klepus;
- elpas trūkums (aizdusa);
- nestabilitātes sajūta (reibonis).

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

- kuņģa kairinājums (gastrīts);
- sāpes;

- gripa, bronhīts;
- izmaiņas asins analīzēs, ar kurām nosaka, vai Bosulif ietekmē Jūsu sirdi (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs), aknas (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes (GGT) līmenis) un/vai aizkuņģa dziedzeri (paaugstināts amilāzes līmenis);
- zems fosfora līmenis asinīs (hipofosfatēmija), pārmērīgs šķidruma zudums (organisma dehidratācija);
- sāpes muskuļos (mialģija);
- izmainīta garšas sajūta (disgeizija);
- zvanīšana ausīs (tinnīts);
- nātrene, pinnes;
- paaugstināta jutība pret saules UV stariem un citiem gaismas avotiem (fotosensitivitātes reakcija);
- nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Bosulif

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai kāds to atvēris.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bosulif satur

- Aktīvā viela ir bosutinibs. Pieejamas dažāda stipruma Bosulif cietās kapsulas.
Bosulif 50 mg: katra cietā kapsula satur 50 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).
Bosulif 100 mg: katra cietā kapsula satur 100 mg bosutiniba (monohidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir: mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), poloksamēri 188, povidons (E1201) un magnija stearāts (E470b). Cietās kapsulas apvalks satur želatīnu, titāna dioksīdu (E171), dzelteno dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172). Uzdrukas tinte satur šellaku (E904), propilēnglikolu (E1520), koncentrētu amonjaka šķīdumu (E527), melno dzelzs oksīdu (E172), kālija hidroksīdu (E525) (skatīt 2. apakšpunktu “Bosulif satur nātriju”).

Bosulif ārējais izskats un iepakojums

Bosulif 50 mg cietajām kapsulām ir balts korpuss ar oranžu vāciņu, ar melnu tinti uzdrukāts “BOS 50” uz korpusa un “Pfizer” uz vāciņa. Bosulif 50 mg cietās kapsulas ir pieejamas pudelēs, kas satur 30 cietās kapsulas.

Bosulif 100 mg cietajām kapsulām ir balts korpuss ar brūni sarkanu vāciņu, ar melnu tinti uzdrukāts “BOS 100” uz korpusa un “Pfizer” uz vāciņa. Bosulif 100 mg cietās kapsulas ir pieejamas pudelēs, kas satur 150 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.