

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita

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

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita

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

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bosulif hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti:

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Požoloġija

CP Ph+ CML iddijanjustikata għall-ewwel darba

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

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

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

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

Aġġustamenti fid-doża

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

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

Fl-istudju ta' Fażi 3 f'pazjenti li ġew iddijanjustikati għall-ewwel darba b'CP CML, li bdew it-trattament bi bosutinib f'doża ta' 400 mg, total ta' 58 pazjent (21.6%) irċiew żidiet fid-doża għal 500 mg kuljum. Barra minn hekk, 10.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi bosutinib, kellhom żidiet addizzjonali fid-doża għal 600 mg kuljum.

Fl-istudju ta' Fażi 4 f'pazjenti b'Ph+ CML li rċevew trattament preċedenti b'TKI wiehed jew aktar li bdew it-trattament b'bosutinib b'500 mg kuljum, pazjent wiehed (0.6%) kellu żidiet fid-doża sa 600 mg kuljum.

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

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li mhumx ematoloġiċi

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

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

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

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

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

Tabella 1 – Aġġustamenti fid-doża għal newtopenja u tromboċitopenja

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

^a ANC = għadd assolut tan-newtrofili

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

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

Insuffiċjenza renali

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

CP Ph+ CML iddijanostikata għall-ewwel darba

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

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

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

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

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

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

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

Disturbi tal-qalb

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

Disturbi gastrointestinali klinikament sinifikanti reċenti jew li għadhom għaddejjin

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bosutinib fit-tfal u adolexxenti ta' anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Insuffiċjenza epatika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Abnormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied

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

Żidiet fil-livelli tat-transaminases generalment seħħew fil-bidu tal-kors tat-trattament (mill-pazjenti li esperjenzaw żidiet fit-transaminases ta' kwalunkwe grad, >80% esperjenzaw l-ewwel avveniment tagħhom fl-ewwel 3 xhur). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma jinbeda t-trattament u kull xahar għall-ewwel 3 xhur tat-trattament f'pazjenti li qed jirċievu bosutinib, u kif indikat klinikament.

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

Dijarea u rimettar

Trattament b'bosutinib huwa assoċjat ma' dijarea u rimettar; għalhekk, pazjenti b'disturbi gastrointestinali riċenti jew li għadhom għaddejjin għandhom jużaw dan il-prodott mediċinali b'kawtela u biss wara evalwazzjoni b'attenzjoni peress li pazjenti rispettivi ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Pazjenti b'dijarea u rimettar għandhom jiġu kkontrollati billi jintuża t-trattament standard, li jinkludi prodott mediċinali kontra d-dijarea u/jew sostituzzjoni ta' fluwidi. Barra minn hekk, id-dijarea

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

Majelosoppressjoni

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

Ritenzjoni ta' fluwidu

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

Lipase fis-serum

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

Infezzjonijiet

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

Tossiċità kardjovaskulari

Bosulif jista' jikkawża tossiċità kardjovaskulari inkluża insuffiċjenza kardijaka u avvenimenti iskemiċi kardijaċi. L-avvenimenti ta' insuffiċjenza kardijaka seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li ġew ittrattati fil-passat milli f'pazjenti b'CML li għadha kemm ġiet iddijanjustikata u kienu aktar frekwenti f'pazjenti b'età avvanzata jew b'fatturi ta' riskju, inkluża storja medika preċedenti ta' insuffiċjenza kardijaka. L-avvenimenti iskemiċi kardijaċi seħħew kemm f'pazjenti li ġew ittrattati fil-passat kif ukoll f'pazjenti b'CML li għadha kemm ġiet iddijanjustikata u kienu aktar komuni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard tal-arterji koronarji, inklużi storja medika ta' dijabete, indiċi tal-massa tal-ġisem akbar minn 30, pressjoni għolja u disturbi vaskulari.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi li jkunu konsistenti ma' insuffiċjenza kardijaka u iskemija kardijaka u għandhom jiġu ttrattati kif indikat klinikament. It-tossiċità kardjovaskulari tista' wkoll tiġi mmaniġġjata permezz tal-interruzzjoni tad-doża, it-tnaqqis tad-doża u/jew it-twaqqif ta' bosutinib.

Potenzjal proaritmiku

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

Huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' dan l-effett fuq l-QTc u huwa rrakkomandat li jsir ECG (elettrokardjogramma) fuq linja bażi qabel ma tinbeda t-terapija b'bosutinib u kif indikat klinikament.

Il-livelli ta' potassju u manjesju għandhom jiġu għan-normal qabel ma bosutinib jkun amministrat u għandhom jkunu mmonitorjati kull tant żmien waqt it-terapija.

Insuffiċjenza renali

It-trattament b'bosutinib jista' jirriżulta fi tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti b'CML. Matul iż-żmien gie osservat tnaqqis fir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) f'pazjenti ttrattati b'bosutinib fl-istudji kliniċi. F'pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CP CML, ittrattati b'doża ta' 400 mg, it-tnaqqis medjan mil-linja bażi f'eGFR kien ta' 11.1 mL/min/1.73 m² wara sena u 14.1 mL/min/1.73 m² wara 5 snin għal pazjenti li kienu fuq it-trattament. Pazjenti b'CML li qatt ma rċewew trattament fil-passat, ittrattati b'doża ta' 500 mg, urew tnaqqis medju ta' 9.2 mL/min/1.73 m² wara sena, 12.0 mL/min/1.73 m² wara 5 snin u 16.6 mL/min/1.73 m² wara 10 snin għal pazjenti li kienu fuq it-trattament. F'pazjenti b'CP u CML fi stadju avanzat ittrattati minn qabel u ttrattati b'500 mg it-tnaqqis medjan ta' eGFR kien ta' 7.6 mL/min/1.73 m² wara sena, 12.3 mL/min/1.73 m² wara 5 snin u 15.9 mL/min/1.73 m² wara 10 snin għal pazjenti li kienu fuq it-trattament. F'pazjenti b'Ph+ CML li rċewew trattament preċedenti b'TKI wieħed jew aktar ittrattati b'500 mg, it-tnaqqis medjan fl-eGFR mil-linja bażi kien ta' 9.2 mL/min/1.73 m² wara sena u 14.5 mL/min/1.73 m² wara 4 snin għal pazjenti li kienu fuq it-trattament.

Hu importanti li l-funzjoni tal-kliwi tigi evalwata qabel il-bidu tat-trattament u li l-funzjoni tal-kliwi tigi mmonitorjata mill-qrib matul it-terapija b'bosutinib, u li tingħata attenzjoni partikulari f'dawk il-pazjenti li jkollhom compromess renali li kien jeżisti minn qabel jew f'dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal disfunzjoni tal-kliwi, li tinkludi l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali bil-potenzjal għal nefrotossicità, bħal dijuretiċi, inibituri tal-enzimi li jibdli l-angiotensin (ACE), imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin, u mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs).

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

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

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

Razza Asjatika

Skont l-analiżijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti Asjatiċi kellhom tneħħija aktar baxxa u dan irriżulta f'żieda fl-esponiment. Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi, speċjalment f'każ ta' żieda fid-doża.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Bosutinib jista' jinduċi reazzjonijiet severi tal-ġilda bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi Epidermali Tossika. Bosutinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jesperjenzaw reazzjoni severa tal-ġilda waqt it-trattament.

Sindrome tal-lisi tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma jinbeda t-trattament b'bosutinib. L-esperti fil-mard tal-fwied u fit-trattament tal-HBV għandhom jiġu kkonsultati qabel ma jibda t-trattament f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-HBV (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul it-trattament. Portaturi tal-HBV li jeħtieġu l-kura b'bosutinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt it-trattament u għal diversi xhur wara li jintemm it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Fotosensittività

Esponiment għal dawl tax-xemx dirett jew radjazzjoni ultravjola (UV) għandu jiġi evitat jew jiġi minimizzat minhabba r-riskju ta' fotosensittività assoċjata ma' trattament b'bosutinib. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jużaw miżuri bħal ilbies protettivi u prodott għall-protezzjoni kontra x-xemx b'fattur ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF) għoli.

Inibituri ta' ċitokrom P-450 (CYP)3A

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

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

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

Indutturi ta' CYP3A

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

Effett tal-ikel

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

Sodium fid-dieta

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 100 mg, 400 mg, jew 500 mg. Pazjenti fuq dieti baxxi mis-sodium għandhom jiġu mgħarrfa li dan il-prodott huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq Bosulif

Inibituri ta' CYP3A

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

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

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

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

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

Fi studju ta' 20 individwu b'saħħtu, li ngħataw doża waħda ta' 125 mg aprepitant (impeditur ta' CYP3A moderat) fl-istess hin ma' doża waħda ta' 500 mg bosutinib f'kundizzjonijiet mitmugħin, aprepitant żied is- C_{max} ta' bosutinib b'darba u nofs, u l-AUC ta' bosutinib fil-plażma b'darbtajn, meta mqabbel mal-ġhoti ta' bosutinib waħdu.

Indutturi ta' CYP3A

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

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

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

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

Inibituri tal-proton pump (PPIs)

Għandha tintuża kawtela meta bosutinib ikun amministrat flimkien ma' inibituri tal-PPIs. Antaċidi li jaħdmu għal hin qasir għandhom ikunu ikkunsidrati bħala alternattiva għal PPIs u l-hin tal-amministrazzjoni ta' bosutinib u l-antaċidi għandhom ikunu separati (jiġifieri tiegħu bosutinib fil-ġhodu u l-antaċidi fl-ġhaxija) meta possibbli. *In vitro*, bosutinib juri solubilità fl-ilma dipendenti mill-pH. Meta doża orali waħda ta' bosutinib (400 mg) kienet amministrata ma' aktar minn doża orali waħda ta' lansoprazole (60 mg) fi studju li sar f'24 pazjent b'saħħtu sajjem, is- C_{max} u l-AUC ta' bosutinib naqsu għal 54% u 74%, rispettivament, tal-valuri li deheru meta Bosulif (400 mg) kien amministrat waħdu.

Effetti ta' Bosulif fuq mediċini oħra

Fi studju ta' 27 individwub'saħħtu, li ngħataw doża waħda ta' 500 mg bosutinib ma' doża waħda ta' 150 mg dabigatran etexilate mesylate (sustrat ta' P-glycoprotein [P-gp]) f'kundizzjonijiet mitmugħin, bosutinib ma' żiedx is- C_{max} jew l-AUC ta' dabigatran fil-plażma, meta mqabbel mal-ġhoti ta' dabigatran etexilate mesylate waħdu. Ir-riżultati tal-istudju jindikaw li bosutinib ma' jurix effetti inibitorji ta' P-gp klinikament rilevanti.

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

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

Studji *in vitro* jindikaw li bosutinib għandu potenzjal baxx li jinibixxi proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein, sistemikament), organic anion transporting

polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti, iżda jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi BCRP fil-passaġġ gastrointestinali u OCT1.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu avżati biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'bosutinib u għal tal-inqas xahar wieħed wara l-aħħar doża u biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li qed jirċievu bosutinib. Barra minn hekk, il-pazjenta għandha tiġi avżata li r-rimettar u d-dijarea jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' kontraċettivi orali billi jipprevjenu l-assorbiment sħiħ.

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bosutinib m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk pazjent li qed jieħu bosutinib li jesperjenza sturdament, għeja, indeboliment fil-vista u effetti oħra mhux mixtieqa b'impatt potenzjali fuq il-hila biex isuq u jhaddem magni b'mod sikur, il-pazjent għandu jibqa' lura minn dawn l-attivitajiet sakemm dawn l-effetti mhux mixtieqa jipersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Total ta' 1,372 pazjent lewkimja rċewew mill-anqas doża 1 ta' bosutinib bħala agent uniku. It-tul medjan tat-terapija kien ta' 26.30 xhur (medda: 0.03 sa 170.49 xhur). Dawn il-pazjenti jew kienu għadhom kif ġew dijanjostikati, b'CP CML fil-fażi kronika jew kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija preċedenti, b'CML fil-fażi kronika, mghagġla jew blast jew b'Ph+ lewkimja limfoblastika akuta (ALL). Minn dawn il-pazjenti, 268 (doża tal-bidu ta' 400 mg) u 248 (doża tal-bidu ta' 500 mg) huma minn 2 studji tal-Fażi 3 f'pazjenti b'CML li ma rċewewx trattament preċedenti, 60 (doża tal-bidu ta' 400 mg) huma minn studju tal-Fażi 2 f'pazjenti b'CML li ma rċewewx trattament preċedenti, 570 u 63 (Fażi 2: doża tal-bidu ta' 500 mg) huma minn 2 studji tal-Fażi 1/2 ta' Ph+ lewkimji li rċewew trattament preċedenti, u 163 (doża tal-bidu ta' 500 mg) huma minn studju ta' Fażi 4 f'pazjenti li ġew ittrattati għal CML fil-passat. It-tul medjan tat-terapija kien ta' 55.1 xhur (medda: 0.2 sa 60.05 xhur), 61.6 xhur (0.03 sa 145.86 xhur), 15.3 xhur (medda: 0.3 sa 21.8 xhur), 11.1 xhur (firxa:

0.03 sa 170.49 xhur), 30.2 xhur (medda: 0.2 sa 85.6 xhur), u 37.80 xhur (firxa: 0.16 sa 50.0 xhur), rispettivament. L-analizijiet tas-sigurtà kienu jinkludu dejta minn studju ta' estensjoni li ntemm.

Kienet irrapportata tal-inqas reazzjoni avversa wahda minn kull grad ta' tossicità f' 1,349 (98.3%) pazjent. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rapportata għal $\geq 20\%$ tal-pazjenti kienu dijarea (80.4%); nawseja (41.5%), ugiġh addominali (35.6%), trombocitopenija (34.4%), rimettar (33.7%), raxx (32.8%), żieda fl-ALT (28.0%), anemija (27.2%), deni (23.4%), żieda fl-AST (22.5%), għeja (32.0%), u ugiġh ta' ras (20.3%). Tal-anqas reazzjoni avversa wahda ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 kienet irrapportata għal 943 (68.7%) pazjent. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 irrapportati f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti kienu trombocitopenija (19.7%), żieda fl-ALT (14.6%), newtrogenija (10.6%), dijarea (10.6%), anemija (10.3%), żieda fil-livell ta' lipase (10.1%), żieda fl-AST (6.7%), u raxx (5.0%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati f' pazjenti fi studji kliniċi ta' bosutinib (Tabella 2). Dawn jirrapprezentaw evalwazzjoni tad-dejta tal-avvenimenti avversi minn 1,372 pazjent li kienu jew għadhom kif ġew dijanjostikati b'CP CML jew b'CP CML, mġaġġla jew blast jew b'Ph+ ALL reżistenti jew li ma ttollerawx terapija preċedenti jew Ph+ ALL li rċevew tal-anqas doża 1 ta' bosutinib bħala agent uniku. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2 - Reazzjonijiet avversi għal bosutinib*

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs (li tinkludi Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-passaġġ tan-nifs, Infezzjoni virali fil-passaġġ tan-nifs, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, Infezzjoni virali fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, Nażofaringite
Komuni	Pnewmonja (li tinkludi Pnewmonja atipika, Pnewmonja batterjali, Pnewmonja fungali, Pnewmonja nekrotizzanti, Pnewmonja streptokokkali), Influenza (inkluż l-Influenza H1N1), Bronkite
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur**
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Trombocitopenija (li tinkludi Tnaqqis fl-għadd tal-plejtilits), Newtrogenija (li tinkludi Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili), Anemija (li tinkludi Tnaqqis fl-emoglobina, Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demem)
Komuni	Lewkopenija (li tinkludi Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem)
Mhux komuni	Newtrogenija bid-Deni, Granuloċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	Sensittività eċċessiva għall-medicina
Mhux komuni	Xokk anafilattiku
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Deidratazzjoni, Iperkalemija (li tinkludi Żieda fil-livell ta' potassju fid-demem), Ipfosfatemija (li tinkludi Tnaqqis fil-livell ta' fosforu fid-demem)
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Sturdament, Ugiġh ta' ras
Komuni	Indeboliment fis-sens tat-togħma
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	Żanżin fil-widnejn

Disturbi fil-qalb	
Komuni	Ħruġ ta' likwidu mill-perikardju, Insuffiċjenza kardijaka (inklużi Insuffiċjenza kardijaka, Insuffiċjenza kardijaka akuta, Insuffiċjenza kardijaka kronika, Insuffiċjenza kardijaka kongestiva, Xokk kardjoġeniku, Sindrome kardjorenali, Tnaqqis fil-frazzjoni ta' ħruġ 'il barra, Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug), Avvenimenti iskemiċi kardijaċi (inklużi Sindrome koronarju akut, Infart mijokardijaku akut, Angina pectoris, Angina instabbli, Arterjosklerożi tal-arterji koronarji, Marda tal-arterji koronarji, Okklużjoni tal-arterji koronarji, Stenożi tal-arterji koronarji, Infart mijokardijaku, Iskemija mijokardijaka, Żieda fit-troponina)
Mhux komuni	Perikardite
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni għolja (li tinkludi Pressjoni tad-demm għolja, Żieda fil-pressjoni dijasolika tad-demm, Pressjoni għolja essenzjali, Kriżi ipertensiva)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Ħruġ ta' likwidu mill-plewra, Dispnea, Sogħla
Komuni	Pressjoni għolja pulmonari (li tinkludi Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, Żieda fil-pressjoni tal-arterji tal-pulmun), Insuffiċjenza respiratorja
Mhux komuni	Edema pulmonari akuta (li tinkludi Edema pulmonari)
Mhux magħruf	Marda pulmonari interstizjali
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dijarea, Rimettar, Dardir, Uġiġħ addominali (li jinkludi Skumdità addominali, Uġiġħ addominali fil-parti t'isfel, Uġiġħ addominali fil-parti ta' fuq, Tenerezza addominali, Uġiġħ gastrointestinali)
Komuni	Emorraġija gastrointestinali (li tinkludi Emorraġija anali, Emorraġija gastrika, Emorraġija intestinali, Emorraġija gastrointestinali fil-parti t'isfel, Emorraġija fir-rektum, Emorraġija gastrointestinali fil-parti ta' fuq), Pankreatite (li tinkludi Pankreatite akuta), Gastrite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Epatotossicità (li tinkludi Epatite, Epatite tossika, Disturb tal-fwied), Funzjoni anormali tal-fwied (li tinkludi Żieda fl-enzimi tal-fwied, test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali, Żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, Żieda fit-transaminases)
Mhux komuni	Ħsara fil-fwied (li tinkludi Ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina, Ħsara epatoċellulari)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Raxx (li jinkludi Raxx makulari, makulo-papulari, Raxx papulari, Raxx pruritiku), Ħakk
Komuni	Reazzjoni ta' fotosensittività (inkluż Eruzzjoni tad-dawl polimorfika), Urtikarja, Akne
Mhux komuni	Eritema multiforme, Raxx bil-qxur, Eruzzjoni minhabba l-mediċina
Mhux magħrufa	Sindrome ta' Stevens-Johnson**, Nekrolisi epidermali tossika**
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Artralġija, Uġiġħ fid-dahar
Komuni	Mijalġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Ħsara akuta fil-kliewi, Insuffiċjenza renali, Indeboliment renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	Edema (li tinkludi Edema fil-kappell tal-ġhajn, edema fil-wieċ, Edema generalizzata, Edema lokalizzata, Edema periferali, Edema periorbitali, Nefha periorbitali, Nefha periferali, Nefha, Nefha tal-kappell tal-ġhajn), Deni, Gheja (li tinkludi Astenija, Telqa)
Komuni	Uġiġħ fis-sider (li tinkludi Skumdità fis-sider), Uġiġħ
Investigazzjonijiet	

Komuni ħafna	Żieda fil-lipase (li tinkludi Iperlipasemija), Żieda f'alanine aminotransferase (inkluż Alanine aminotransferase anormali), Żieda f'aspartate aminotransferase, Żieda fil-kreatinina fid-demmm
Komuni	Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma (li tinkludi Sindrome ta' QT Twil), Żieda f'amylase (li tinkludi Iperamilasemija), Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demmm, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase, Żieda fil-bilirubina fid-demmm (inkluż Iperbilirubinimja, Żieda fil-bilirubina konjugata, Żieda fil-bilirubina mhux konjugata fid-demmm)

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-deskrizzjonijiet inklużi hawn taht huma bbażati fuq il-popolazzjoni ta' sigurtà ta' 1,372 pazjent li rċewew tal-anqas doża waħda ta' bosutinib u li kellhom jew pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CP CML, jew li kienu rezistenti jew intolleranti għal terapija fil-passat b'CP, AP, jew BP CML, jew Ph+ ALL.

Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika

Mit-372 (27.1%) pazjent b'rapporti ta' avvenimenti avversi ta' anemija, 6 pazjenti waqqfu bosutinib minhabba anemija. It-tossicità massima ta' Grad 1 seħhet f'95 (25.5%) pazjent, ta' Grad 2 f'135 (36.3%) pazjent, ta' Grad 3 f'113-il pazjent (30.4%), u ta' Grad 4 f'29 (7.8%) pazjent. Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' 29 jum (firxa: 1 sa 3,999 jum) u t-tul medjan ta' kull avveniment kien ta' 22 jum (firxa: 1 sa 3,682 jum).

Mill-209 (15.2%) pazjent b'rapporti ta' avvenimenti avversi ta' newtropsenja, 19-il pazjent waqqfu bosutinib minhabba newtropsenja. It-tossicità massima ta' Grad 1 seħhet fi 19-il pazjent (9.1%), Grad 2 f'45 (21.5%) pazjent, Grad 3 f'95 (45.5%) pazjent, u Grad 4 f'50 (23.9%) pazjent. Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' 56 jum (firxa: 1 sa 1,769 jum) u t-tul medjan ta' kull avveniment kien ta' 15-il jum (firxa: 1 sa 913 jum).

Mill-472 (34.4%) pazjent b'avvenimenti avversi ta' trombocitopenija, 42 pazjent waqqfu bosutinib minhabba trombocitopenija. It-tossicità massima ta' Grad 1 seħhet f'114-il pazjent (24.2%), Grad 2 fi 88 (18.6%) pazjent, Grad 3 f'172 (36.4%) pazjent u ta' Grad 4 f'98 (20.8%) pazjent. Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' 28 jum (firxa: 1 sa 1,688 jum) u t-tul medjan ta' kull avveniment kien ta' 15-il jum (firxa: 1 sa 3,921 jum).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Fost pazjenti b'rapporti ta' avvenimenti avversi ta' żidiet fil-livelli jew tal-ALT jew tal-AST (il-gradi kollha), iż-żmien medjan tal-bidu osservat fl-istudju kien ta' 29 jum b'firxa ta' bidu ta' 1 sa 3,995 jum għal ALT u AST. It-tul medjan ta' avveniment kien ta' 17-il jum (firxa: 1 sa 1,148 jum), u 15-il jum (firxa: 1 sa 803 jum għal ALT u AST rispettivament).

Seħhew żewġ każijiet li kienu konsistenti ma' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicini (iddefinita bħala żidiet konkorrenti f'ALT jew AST ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ u b'total ta' bilirubin ta' $> 2 \times \text{ULN}$ u b'alkaline phosphatase $< 2 \times \text{ULN}$) mingħajr kawżi alternattivi f'2/1,711 (0.1%) individwi ttrattati b'bosutinib.

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Disturbi gastrointestinali

Mill-1,103 (80.4%) pazjent li esperjenzaw dijarea, 14-il pazjent waqfqu bosutinib minhabba dijarea. Prodotti mediċinali konkomitanti ngħataw għat-trattament tad-dijarea f'756 (68.5%) tal-pazjenti. It-tossicità massima ta' Grad 1 seħhet f'575 (52.1%) pazjent, Grad 2 fi 383 (34.7%) pazjent, Grad 3 f'144 (13.1%) pazjent; pazjent 1 (0.1%) esperjenza avveniment ta' Grad 4. Fost individwi bid-dijarea, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment kien ta' jumejn (firxa: 1 sa 2,702 jum) u t-tul medjan ta' kwalunkwe grad ta' dijarea kien ta' jumejn (firxa: 1 sa 4,247 jum).

Fost l-1,103 pazjent bid-dijarea, 218-il pazjent (19.8%) kienu mmaniġġjati b'interruzzjoni tat-trattament u minn dawn 208 (95.4%) reġgħu ingħataw bosutinib. Minn dawn li reġgħu ngħataw bosutinib, 201 (96.6%) ma kellhomx avveniment sussegwenti jew ma waqfqu bosutinib minhabba avveniment sussegwenti ta' dijarea.

Disturbi fil-qalb

Fost l-1,372 pazjent, l-insuffiċjenza kardijaka seħhet f'50 (3.6%) pazjent u l-avvenimenti iskemiċi kardijaċi seħhew f'57 (4.2%) pazjent.

Seba' pazjenti (0.5%) esperjenzaw titwil tal-QTcF (aktar minn 500 ms). Hdx-il pazjent (0.8%) esperjenzaw żieda tal-QTcF > 60 ms mil-linja bażi. Pazjenti b'mard kardjovaskulari mhux ikkontrollat jew sinifikanti, inkluż titwil tal-QTc, fil-linja bażi, ma ġewx inklużi fl-istudji kliniċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti anti-neoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01EA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

ErbB, il-kinasi tyrosine Csk li mhux riċettur, il-kinasi serine/threonine tal-grupp Ste20 u 2 proteini kinasi dipendenti minn calmodulin.

Effetti farmakodinamici

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

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

Żieda fil-frekwenza tat-titwil tal-QTc ta' >450 ms flimkien ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied kienet osservata fi studju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fl-istudju kliniku tal-Fażi 1/2 f'pazjenti li kienu trattati qabel għal lewċemiji Ph+ ittrattati b'bosutinib 500 mg, żieda fil-QTcF ta' >60 ms mil-linja bażi kienet osservata f'9 (1.6%) minn 570 pazjent. Fl-istudju kliniku ta' Fażi 3 f'pazjenti li ġew iddijanjestikati għall-ewwel darba b'CP CML, ittrattati b'bosutinib 400 mg, ma kien hemm l-ebda pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' bosutinib (N=268) b'żieda fil-QTcF ta' > 60 ms mil-linja bażi. Fil-Fażi 3 tal-istudju kliniku f'pazjenti li għadhom kif ġew dijanjestikati b'Ph+ CP CML ittrattati bi bosutinib 500 mg, żieda fil-QTcF ta' > 60 ms mil-linja bażi kienet osservata fi 2 (0.8%) minn 248 pazjent li qed jirċievu bosutinib. Fl-istudju kliniku ta' Fażi 4 f'pazjenti b'Ph+ CML li rċeview trattament preċedenti b'TKI wiehed jew aktar ittrattati b'bosutinib 500 mg (N=163), ma kienx hemm pazjenti b'żieda ta' > 60 ms fil-QTcF mil-linja bażi. Ma jistax jiġi eskluż potenzjal proaritmiku ta' bosutinib.

Effikaċja klinika

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

Studju dwar bosutinib 400 mg

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

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon li juri rispons molekulari maġġuri (MMR, major molecular response) wara 12-il xahar (48 ġimgħa) fil-grupp ta' trattament ta' bosutinib, meta mqabbel ma' dak fil-grupp ta' trattament ta' imatinib, fil-popolazzjoni ta' mITT. Rispons molekulari maġġuri kien definit b'ħala proporzjon ta' $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL skont skala internazzjonali (li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 3 log mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 3,000 ABL transcripts kif evalwati mil-laboratorju ċentrali.

Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kienu jinkludu rispons ċitoġenetiku komplet (CCyR, complete cytogenetic response) sa 12-il xahar, it-tul tas-CCyR, it-tul tal-MMR, sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS, event-free survival), u sopravivenza globali (OS, overall survival). Is-CCyR sa Xahar 12 kien definit b'ħala l-assenza ta' metafażijiet Ph+ f'analizi tal-banding tal-kromożomi ta' ≥ 20 metafażi miksuba minn aspirate tal-mudullun jew MMR, jekk evalwazzjoni ċitoġenetika adegwata ma kinitx disponibbli. Il-valuri p għal punti aħħarin hliel MMR wara 12-il xahar, u CCyR sa 12-il xahar, ma ġewx aġġustati għal paraguni multipli.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi għall-popolazzjoni mITT kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-2 gruppi ta' trattament fir-rigward tal-età (il-medjan tal-età kien ta' 52 sena għall-grupp ta' bosutinib, u 53 sena għall-grupp ta' imatinib, b'19.5% u 17.4% tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, rispettivament); sess (nisa 42.3% u 44.0%, rispettivament); razza (Kawkasi 78.0% u 77.6%; Asjatiċi 12.2% u 12.4%, Suwed jew Afrikani Amerikani 4.1% u 4.1%, u Ohrajn 5.7% u 5.4%, rispettivament u 1 mhux magħruf fil-grupp ta' imatinib); u l-punteġġ tar-riskju Sokal (35.0% u 39.4% riskju baxx, 43.5% u 38.2% riskju intermedju, 21.5% u 22.4% riskju għoli, rispettivament).

Wara 60 xahar ta' segwitu fil-popolazzjoni mITT, 60.2% tal-pazjenti ttrattati bi bosutinib (N=246), u 59.8% tal-pazjenti ttrattati b'imatinib (N=239), kienu għadhom jirċievu trattament primarju (first-line).

Wara minimu ta' 60 xahar ta' segwitu fil-popolazzjoni mITT, it-twaqqif minhabba l-progressjoni tal-marda għal AP jew BP CML għal pazjenti ttrattati bi bosutinib kien ta' 0.8% meta mqabbel ma' 1.7% għal pazjenti ttrattati b'imatinib. Sitt (2.4%) pazjenti fuq bosutinib u 7 (2.9%) pazjenti fuq imatinib ittrasformaw għal AP CML jew BP CML. It-twaqqif minhabba rispons subottimali jew trattament li ma rnexxiex, kif evalwat mill-investigatur, sehh f'5.3% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat bi bosutinib meta mqabbel ma' 15.5% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'imatinib. Tnax-il (4.9%) pazjent fuq bosutinib u 14 (5.8%) pazjenti fuq imatinib mietu waqt li kien qed isir l-istudju. Ma sehh l-ebda trasformazzjoni addizzjonali fil-popolazzjoni ITT, kien hemm 2 imwiet addizzjonali fil-grupp ta' bosutinib fil-popolazzjoni ITT.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-MMR u s-CCyR qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 3.

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

Rispons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)^a
Rispons molekulari maġġuri MMR f'Xahar 12, n (%) (95% CI)	116 (47.2) ^b (40.9, 53.4)	89 (36.9) (30.8, 43.0)	1.55 (1.07, 2.23)
Valur p 1-sided	0.0100 ^b		
MMR f'Xahar 18, n (%) (95% CI)	140 (56.9) (50.7, 63.1)	115 (47.7) (41.4, 54.0)	1.45 (1.02, 2.07)
Valur p 1-sided	0.0208 ^c		
Rispons ċitogenetiku komplet CCyR sa Xahar 12, n (%) (95% CI)	190 (77.2) ^b (72.0, 82.5)	160 (66.4) (60.4, 72.4)	1.74 (1.16, 2.61)
Valur p 1-sided	0.0037 ^b		

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

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

^a Agġustat skont ir-regjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal meta saret l-għażla każwali.

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

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

F'Xahar 12, ir-rata MR⁴ (definita bħala $\leq 0.01\%$ BCR-ABL [li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 4 log mil-linja bażi standardizzata] b'minimu ta' 9,800 ABL transcripts), kienet oġġla fil-grupp ta' trattament ta' bosutinib meta mqabbla mal-grupp ta' trattament ta' imatinib fil-popolazzjoni mITT (20.7% [95% CI: 15.7%, 25.8%] kontra 12.0% [95% CI: 7.9%, 16.1%], rispettivament, proporzjon ta' probabbiltà (OR) 1.88 [95% CI: 1.15, 3.08], valur p 1-sided=0.0052).

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

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

Żmien	Numru (%) ta' individwi b'MMR		Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Xahar 3 (95% CI)	10 (4.1) (1.6, 6.5)	4 (1.7) (0.0, 3.3)	2.48 (0.77, 7.98)
Valur p 1-sided ^b	0.0578		
Xahar 6 (95% CI)	86 (35.0) (29.0, 40.9)	44 (18.3) (13.4, 23.1)	2.42 (1.59, 3.69)
Valur p 1-sided ^b	<0.0001		
Xahar 9 (95% CI)	104 (42.3) (36.1, 48.4)	71 (29.5) (23.7, 35.2)	1.78 (1.22, 2.60)
Valur p 1-sided ^b	0.0015		

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

^a Aġġustat skont ir-reġjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal meta saret l-ġhażla każwali.

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

Sa Xahar 60 fil-popolazzjoni mITT, il-proporzjon ta' pazjenti b'MMR, MR⁴ u MR^{4.5} kien oġġla fil-grupp ta' bosutinib meta mqabbel mal-grupp ta' imatinib (Tabella 5). Ir-rati ta' MMR sa Xahar 60 fost is-sottogruppi tar-riskju Sokal huma miġbura fil-qosor f'Tabella 6.

Tabella 5 - Sommarju tar-rispons molekulari sa Xahar 60 fil-popolazzjoni mITT

Rispons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI) ^a
---------	-------------------	------------------	--

Rispons molekulari sa Xahar 60, n (%) (95% CI)			
MMR	182 (74.0) (68.5, 79.5)	158 (65.6) (59.6, 71.6)	1.52 (1.02, 2.25)
MR ⁴	145 (58.9) (52.8, 65.1)	120 (49.8) (43.5, 56.1)	1.46 (1.02, 2.09)
MR ^{4.5}	119 (48.4) (42.1, 54.6)	93 (38.6) (32.4, 44.7)	1.50 (1.05, 2.16)

Nota: MMR/MR⁴/MR^{4.5} kienu ddefiniti bhala proporzjoni ta' $\leq 0.1/0.01/0.0032\%$ BCR-ABL/ABL fuq skala internazzjonali (li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' $\geq 3/4/4.5$ log mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 3,000/9,800/30,990 ABL transcripts kif evalwati mil-laboratorju ċentrali.

Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); mITT=modified intent-to-treat (intenzjoni li tiġi trattata modifikata); MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); MR=molecular response (rispons molekulari); N/n=numru ta' pazjenti.

^a Aġġustat skont ir-reġjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal fl-għażla każwali.

Tabella 6 - Sommarju tal-MMR sa Xahar 60 skont il-punteġġ tar-riskju Sokal fil-popolazzjoni mITT

Rispons	Bosutinib	Imatinib	Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)
Riskju Sokal baxx MMR, n (%) (95% CI)	N=86 67 (77.9) (69.1, 86.7)	N=95 68 (71.6) (62.5, 80.6)	1.40 (0.71, 2.76)
Riskju Sokal intermedju MMR, n (%) (95% CI)	N=107 79 (73.8) (65.5, 82.2)	N=92 62 (67.4) (57.8, 77.0)	1.37 (0.74, 2.52)
Riskju Sokal għoli MMR, n (%) (95% CI)	N=53 36 (67.9) (55.4, 80.5)	N=54 28 (51.9) (38.5, 65.2)	1.97 (0.90, 4.32)

Nota: Il-perċentwali kienu bbażati fuq in-numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' trattament. MMR kien definit bhala proporzjon ta' $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL fuq l-iskala internazzjonali (li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' ≥ 3 log mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 3,000 ABL transcripts kif evalwati mil-laboratorju ċentrali.

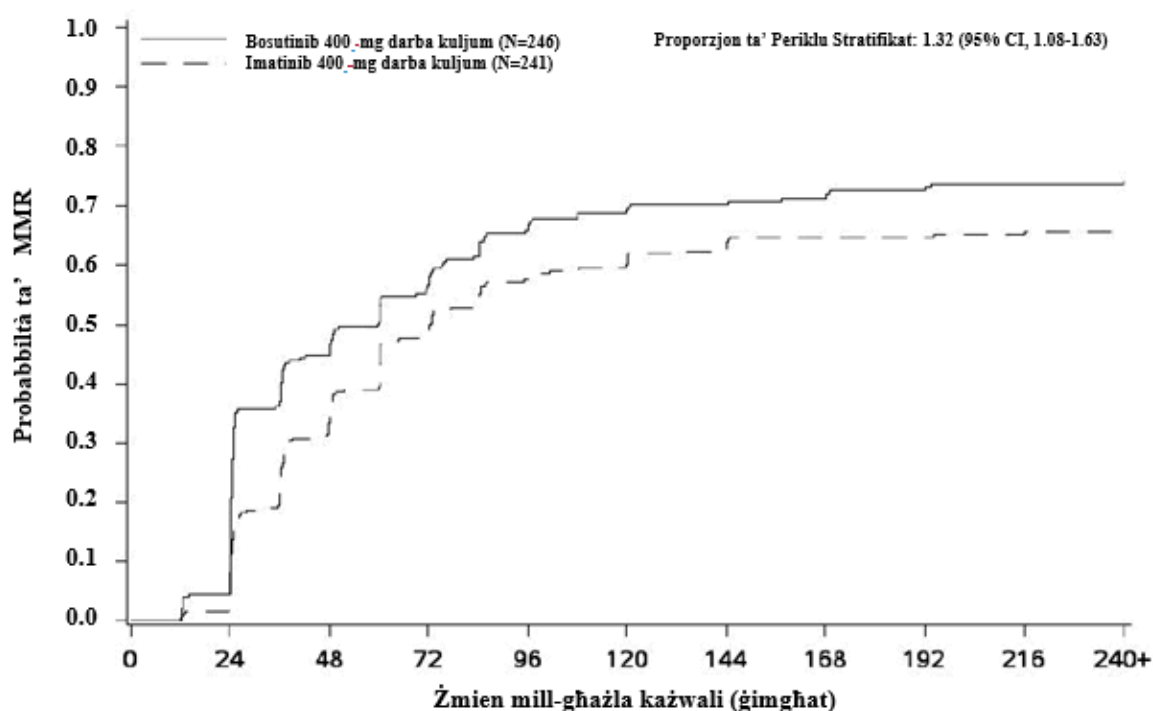
Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); mITT=modified intent-to-treat (intenzjoni li tiġi trattata modifikata); MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); N/n=numru ta' pazjenti.

L-inċidenza kumulattiva ta' CCyR meta wiehed jaġġusta għar-riskju li jikkompeti tat-twaqqif tat-trattament mingħajr CCyR, kienet oghla fil-grupp ta' trattament ta' bosutinib meta mqabbla mal-grupp ta' trattament ta' imatinib fil-popolazzjoni mITT (83.3% [95% CI: 78.1%, 87.4%] kontra 76.8% [95% CI: 70.9%, 81.6%] f'Xahar 60; proporzjon ta' periklu [HR] minn mudell tal-perikli sottodistribuzzjonali proporzjonali stratifikat: 1.35, [95% CI: 1.11, 1.64]). Iż-żmien medjan għal CCyR (persuni li rrispondew biss) kien ta' 24.0 ġimgha (medda: 11.4 sa 120.7) fil-grupp ta' bosutinib meta mqabbel ma' 24.3 ġimgha (medda: 11.4 sa 96.6) fil-grupp ta' imatinib.

Iż-żmien medjan għal MMR, MR⁴ u MR^{4.5} (persuni li rrispondew biss) kien ta' 36.1 ġimghat (firxa: 11.9 sa 241.9), 83.7 ġimghat (firxa: 12.4 sa 244.3), u 108.0 ġimghat (firxa: 24.1 sa 242.1), rispettivament, għall-grupp ta' trattament b'bosutinib kontra 47.7 ġimghat (firxa: 12.1 sa 216.1), 84.4 ġimghat (firxa: 23.6 sa 241.9), u 120.4 ġimghat (firxa: 24.6 sa 240.7), rispettivament, għall-grupp ta' trattament b'imatinib fil-popolazzjoni mITT.

L-inċidenza kumulattiva ta' MMR, MR⁴ u MR^{4.5} meta wiehed jaġġusta għar-riskju li jikkompeti tat-twaqqif tat-trattament mingħajr l-avveniment kienet oġġla b'bosutinib meta mqabbel ma' imatinib kif muri fil-Figura 1 sa 3.

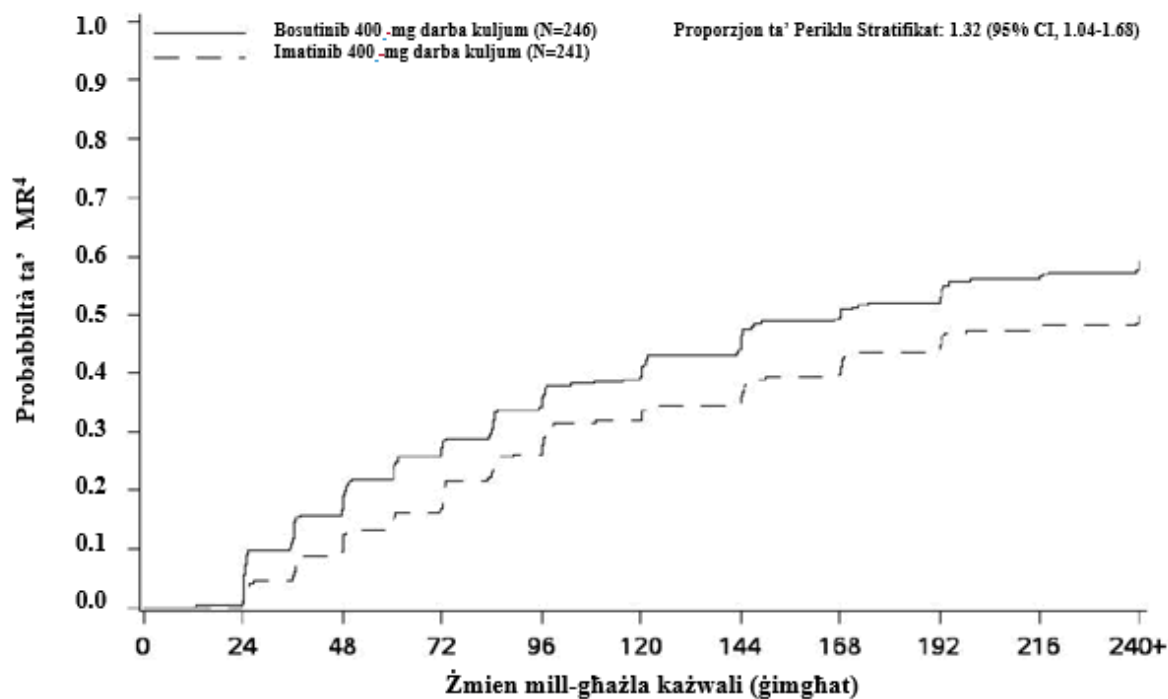
Figura 1 – Inċidenza kumulattiva ta' MMR (popolazzjoni mITT)



Numru f'riskju (Avvenimenti Kumulattivi):

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

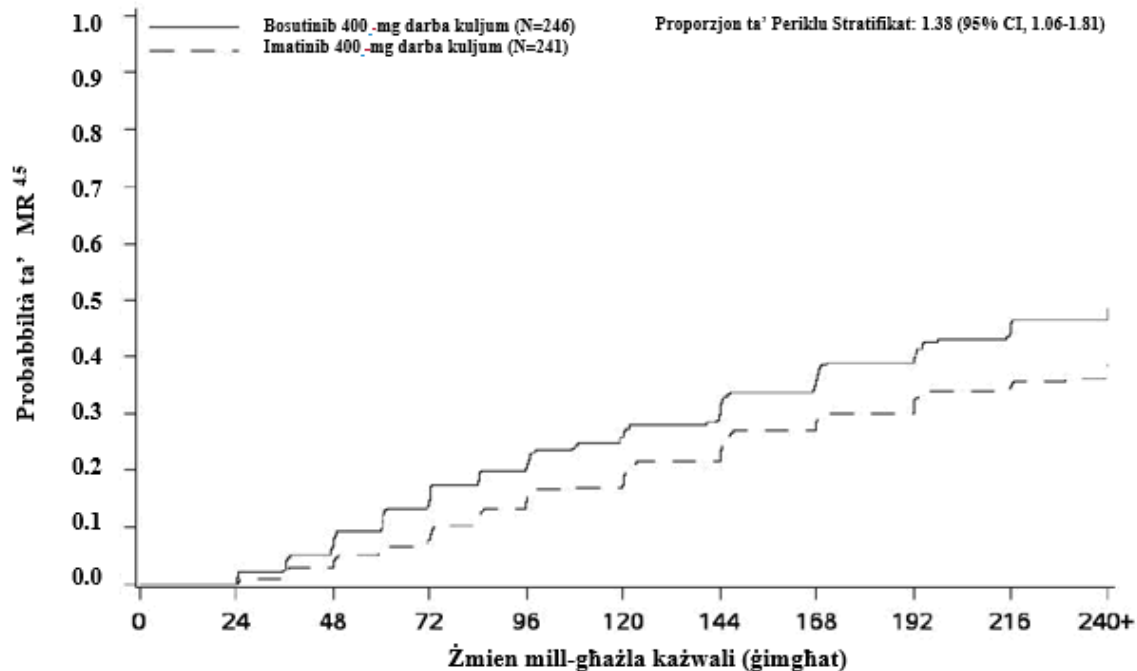
Figura 2 – Inċidenza kumulattiva ta' MR⁴ (popolazzjoni mITT)



Numru f'riskju (Avvenimenti Kumulattivi):

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

Figura 3 – Inċidenza kumulattiva ta' MR^{4.5} (popolazzjoni mITT)



Numru f'riskju (Avvenimenti Kumulattivi):

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

Fil-popolazzjoni mITT, fost il-pazjenti li kisbu CCyR, l-istima Kaplan-Meier taż-żamma ta' rispons f' Sena 4 kienet ta' 97.4% (95% CI: 93.9%, 98.9%) u 93.7% (95% CI: 88.9%, 96.5%) fil-gruppi ta' bosutinib u imatinib (HR 0.39 [95% CI: 0.14, 1.13]), rispettivament. Fost il-pazjenti li kisbu MMR, l-

istima Kaplan-Meier taż-żamma ta' rispons f'Sena 4 kienet ta' 92.2% (95% CI: 86.8%, 95.4%) u 92.0% (95% CI: 85.9%, 95.5%) fil-gruppi ta' bosutinib u imatinib (HR 1.09 [95% CI: 0.49, 2.44]), rispettivament.

Sa Xahar 60, 43.9% (95% CI: 37.7%, 50.1%) u 38.6% (95% CI: 32.4%, 44.7%) tal-pazjenti ttrattati b'bosutinib u b'imatinib (OR 1.24 [95% CI: 0.87, 1.78]) fil-popolazzjoni mITT, rispettivament, kellhom MR⁴ sostnut iddefinit bil-kriterji li ġejjin: trattament għal mill-inqas 3 snin b'mill-inqas MR⁴ fl-evalwazzjonijiet kollha f'perjodu ta' sena.

L-inċidenza kumulattiva ta' avvenimenti EFS fuq it-trattament f'Xahar 60 fil-popolazzjoni mITT kienet ta' 6.9% (95% CI: 4.2%, 10.5%) fil-grupp ta' bosutinib u 10.4% (95% CI: 6.9%, 14.6%) fil-fergħa ta' imatinib (HR 0.64, 95% CI: 0.35, 1.17).

L-istimi Kaplan-Meier ta' OS f'Xahar 60 għal pazjenti fuq bosutinib u imatinib fil-popolazzjoni mITT, kienu ta' 94.9% (95% CI: 91.1%, 97.0%) u 94.0% (95% CI: 90.1%, 96.4%), rispettivament (HR 0.80, 95% CI: 0.37, 1.73).

F'analizi retrospettiva, fost il-pazjenti li setghu jiġu evalwati fil-popolazzjoni ITT, kien hemm aktar pazjenti fil-fergħa ta' bosutinib 200/248 (80.6%) li kisbu rispons molekulari bikri (BCR-ABL transcripts ≤ 10% wara 3 xhur) meta mqabbla ma' pazjenti fil-fergħa ta' imatinib 153/253 (60.5%), OR 2.72 (95% CI: 1.82, 4.08). L-MMR u EFS f'Xahar 60 f'pazjenti ttrattati b'bosutinib bi u mingħajr rispons molekulari bikri huma miġbura f'Tabella 7.

Tabella 7 – Riżultati f'Xahar 60 f'pazjenti ttrattati b'bosutinib b'BCR-ABL ≤ 10% vs > 10% f'Xahar 3 fil-popolazzjoni ITT

Bosutinib (N=248)	Pazjenti b'BCR-ABL ≤ 10% wara 3 Xhur (N=200)	Pazjenti b'BCR-ABL > 10% wara 3 Xhur (N=48)	Proporzjon ta' Periklu (95% CI)^a
Inċidenza kumulattiva tal-MMR, % (95% CI)	84.0 (78.1, 88.4)	56.5 (41.1, 69.4)	2.67 (1.90, 3.75)
Inċidenza kumulattiva ta' avvenimenti EFS, % (95% CI)	5.5 (2.9, 9.3)	12.5 (5.1, 23.4)	0.40 (0.14, 1.17)

Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza; ITT=intent-to-treat (intenzjoni li tiġi trattata); MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); EFS=event free survival (sopravivenza mingħajr avvenimenti); N=numru ta' pazjenti bi ≥ 3000 kopja ABL f'Xahar 3.

^a Aġġustat skont ir-reġjun ġeografiku u l-punteġġ Sokal meta saret l-għażla każwali.

Inqas pazjenti fil-fergħa ta' bosutinib [6 (2.4%) bosutinib u 12 (5.0%) imatinib] kellhom mutazzjonijiet identifikabbli godda wara 60 xahar fil-popolazzjoni mITT.

Studju kliniku ta' Fażi 1/2 fuq CML f'CP, f'AC, u f'BP reżistenti jew li ma ttollerax imatinib

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

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

L-endpoint primarju tal-effikaċja tal-istudju kien ir-rata tar-rispons ċitogeniku maġġuri (MCyR) fl-24 Ġimgħa f'pazjenti b'CP CML reżistenti għal imatinib li rċewew trattament preċedenti b'TKI 1 biss (imatinib). Endpoints oħra tal-effikaċja jinkludu r-rati ta' risponsi ċitogenetiċi u molekulari kumulattivi, iż-żmien għal u t-tul tar-risponsi ċitogenetiċi u molekulari, ir-rispons f' mutazzjonijiet fil-linja bażi, trasformazzjoni għal AP/BP, sopravivenza ħielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali (OS) għall-gruppi kollha.

Il-pazjenti li kienu għadhom qed jirċievu bosutinib fi tmiem l-istudju ta' Fażi 1/2 u li kienu qed jiksbru benefiċċju mit-trattament b'bosutinib skont il-ġudizzju tal-investigatur, kif ukoll daww il-pazjenti li kienu diġà waqqfu bosutinib bħala parti mill-istudju ta' Fażi 1/2 u li kienu f' segwitu fit-tul għas-sopravivenza jew li kienu temmew l-istudju ta' Fażi 1/2 kienu eligibbli għal reġistrazzjoni fl-istudju ta' estensjoni. Kull pazjent baqa' fl-istudju ta' estensjoni, jew fuq it-trattament b'bosutinib jew fis-segwitu tas-sopravivenza fit-tul, sakemm l-aħħar pazjent lahaq 10 snin ta' segwitu, kif ikkalkulat mid-data tal-ewwel doża ta' bosutinib tiegħu mogħtija fl-istudju ta' Fażi 1/2.

Il-punti aħħarin tal-effikaċja fl-istudju ta' estensjoni kienu jinkludu t-tul tar-risponsi ċitogenetiċi u molekulari, it-trasformazzjoni għal AP/BP, is-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni, u l-OS.

L-analiżijiet tal-effikaċja kienu jinkludu dejta minn dan l-istudju ta' estensjoni li ntemm.

Pazjenti b'CP CML

Ir-riżultati tal-effikaċja għal Pazjenti b'Ph+ CP CML li rċewew trattament preċedenti b'imatinib u tal-anqas TKI wiehied addizzjonali (segwitu minimu ta' 120 xahar, u tul medjan ta' trattament ta' 9 xhur (medda: 0.23 sa 164.28 xhur) u 20.2% u 7.6% li kienu għadhom fuq it-trattament wara 60 u 120 xahar, rispettivament) u r-riżultati għal pazjenti b'Ph+ CP CML li rċewew trattament preċedenti b'imatinib biss (segwitu minimu ta' 120 xahar u tul medjan ta' trattament ta' 26 xhur (medda: 0.16 sa 170.49 xhur) u 40.5% u 19.4% li kienu għadhom fuq it-trattament wara 60 u 120 xahar, rispettivament) huma ppreżentati fit-Tabella 8.

Pazjenti b'CML f'AP u BP

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-fażi mgħaġġla (segwitu minimu ta' 120 xahar u tul medjan ta' trattament ta' 10 xhur (medda: 0.10 sa 156.15 xhur) u 12.7% u 7.6% li kienu għadhom fuq it-trattament wara 60 u 120 xahar, rispettivament) u BP (segwitu minimu ta' 120 xahar u tul medjan ta' trattament ta' 2.8 xhur (medda: 0.03 sa 71.38 xhur) u 3.1% u 0% li kienu għadhom fuq it-trattament wara 60 u 120 xahar, rispettivament) ta' pazjenti b'Ph+ CML huma ppreżentati fit-Tabella 8.

Tabella 8 – Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'CML fil-fażi kronika u avvanzata li rċevew trattament preċedenti*

	Ph+ CP CML b'trattament preċedenti b'imatinib biss	Ph+ CP CML b'trattament preċedenti b'imatinib u dasatinib jew nilotinib	Fażi mghagġla b'trattament preċedenti b'tal- anqas imatinib	Fażi Blast b'trattament preċedenti b'tal- anqas imatinib
Rispons ċitogeniku kumulattiv^a MCyR, % (95% CI) CCyR, % (95% CI)	N=262 59.9 (53.7,65.9) 49.6 (43.4, 55.8)	N=112 42.0 (32.7,51.7) 32.1 (23.6, 41.6)	N=72 40.3(28.9,52.5) 30.6 (20.2, 42.5)	N=54 37.0(24.3,51.3) 27.8 (16.5, 41.6)
Rispons molekulari kumulattiv^a MMR, % (95% CI) MR⁴, % (95% CI)	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)
Żmien ghal MCyR ghal dawk biss li rrispondew^b, medjan (medda), ġimghat	12.3 (4.0,346.0)	12.3(3.9,550.6)	12.0(3.9,144.7)	8.2(3.9,25.1)
Tul tal-MCyR^b K-M f'sena 5, % (95% CI) K-M f'sena 10, % (95% CI) Medjan , ġimghat (95% CI)	N=157 70.7 (63.1,78.3) 65.3 (56.6,74.0) N/R	N=47 66.6 (51.5,81.7) 55.3 (36.3,74.4) N/R	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)
Żmien ghal CCyR ghal dawk biss li rrispondew^b, medjan (medda), ġimghat	24.0 (7.7,240.6)	24.0 (11.6,216.0)	23.8 (4.1,120.0)	8.4 (3.9, 25.1)
Tul tas-CCyR^b K-M f'sena 5, % (95% CI) K-M f'sena 10, % (95% CI) Medjan, ġimghat (95% CI)	N=130 69.7 (61.3,78.2) 63.4 (54.0,72.8) N/R	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)
Żmien ghal MMR ghal dawk biss li rrispondew^b, medjan (medda), ġimghat	35.6 (3.1,367.1)	12.4 (4.0,171.7)	36.1 (12.1,144.1)	4.7 (3.9,168.9)

	Ph+ CP CML b'trattament preċedenti b'imatinib biss	Ph+ CP CML b'trattament preċedenti b'imatinib u dasatinib jew nilotinib	Fażi mghaġġla b'trattament preċedenti b'tal- anqas imatinib	Fażi Blast b'trattament preċedenti b'tal- anqas imatinib
Tul tal-MMR^b K-M f'sena 5, % (95% CI) K-M f'sena 10, % (95% CI) Medjan, ġimghat (95% CI)	N=83 74.1 (64.2,83.9) 63.4 (50.2,76.6) N/R	N=19 70.0 (47.5,92.5) 70.0 (47.5,92.5) N/R	N=9 66.7 (35.9,97.5) 66.7 (35.9,97.5) N/R	N=5 60.0 (17.1,100.0) N/E N/R
Żmien għal MR⁴ għal dawg biss li rrispondew^b, medjan (medda), ġimghat	28.0 (3.1,583.1)	23.8 (4.0,240.1)	24.1 (22.9,96.0)	4.7 (3.9,284.9)
Tul tal-MR^{4b,e} K-M f'sena 5, % (95% CI) K-M f'sena 10, % (95% CI) Medjan, ġimghat (95% CI)	N=73 74.7 (64.2,85.2) 60.8 (46.1,75.4) N/R	N/A	N/A	N/A
Trasformazzjoni għalAP/BP^c Trasformazzjoni waqt it- trattament, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/A
Sopravivenza hielsa mill- progressjoni^c CumInc f'sena 5, % (95% CI)^d CumInc f'sena 10, % (95% CI)^d	N=284 19.7 (15.6,24.9) 23.9 (19.5,29.5)	N=119 24.4 (17.8,33.4) 26.9 (20.0,36.2)	N=79 41.8 (32.2,54.2) 41.8 (32.2,54.2)	N=64 67.2 (56.6,79.7) N/E
Sopravivenza globali^c K-M f'sena 5, % (95% CI)^c K-M f'sena 10, % (95% CI) Medjan, xhur (95% CI)	N=284 83.5 (78.7, 88.3) 71.5 (64.4,78.7) N/R	N=119 74.1 (64.8,83.4) 60.4 (47.2,73.7) N/R	N=79 58.5 (46.9,70.2) 50.7 (36.5,65.0) N/R	N=64 22.5 (7.1,37.9) 22.5 (7.1,37.9) 10.9 (8.7,19.7)

Data tal-ġbir tad-dejta: Studju ta' Fażi 1/2 02Ott2015, Studju ta' Estensjoni 02Sett2020.

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

ma jkunx hemm ≥ 20 metafazi disponibbli. FI-istudju ta' estensjoni, is-CCyR għe imputat mill-MMR jekk ma kinitx disponibbli valutazzjoni ċitogenetika valida f'data speċifika.

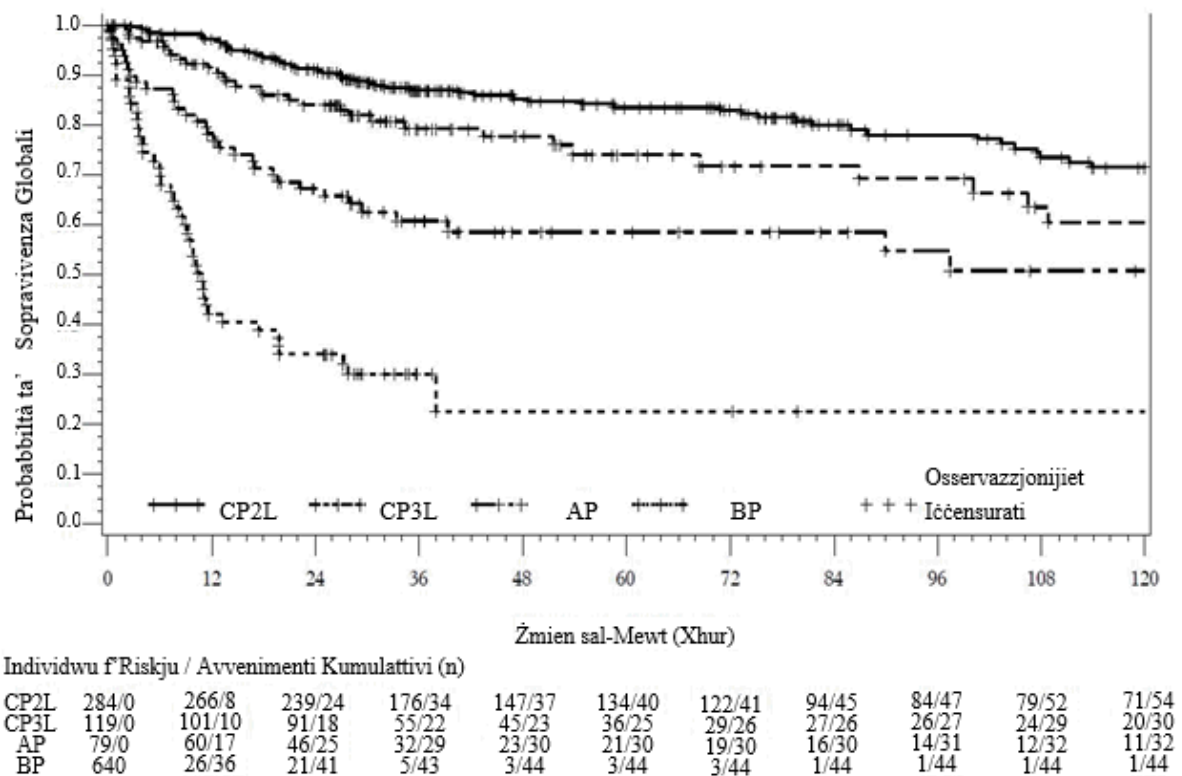
Kriterji għal rispons molekulari: FI-Istudju ta' Fażi 1/2, I-MMR/MR⁴ kien definit bħala $\leq 0.1/0.01\%$ BCR-ABL transcripts kif ivvalutat minn laboratorju ċentrali (mhux fuq l-iskala internazzjonali). FI-istudju ta' estensjoni, il-persuni li rrispondew kelliom MMR/MR⁴ denotat fuq il-formola tar-rapport tal-każ kif ivvalutat minn laboratorju lokali.

Abbrevjazzjonijiet: AP=accelerated phase (fażi aċċellerata); BP=blast phase (fażi blast); Ph+=Philadelphia chromosome-positive; CP=chronic phase (fażi kronika); CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkimja majeloga kronika); K-M=Kaplan-Meier; N/n=numru ta' pazjenti; N/A=not applicable (mhux applikabbli); N/R=not reached (ma ntlahaqx); N/E=not estimable (ma jistax jiġi stmat); CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); MCyR=major cytogenetic response (rispons ċitogeniku maġġuri); CCyR=complete cytogenetic response (rispons ċitogeniku komplet); CumInc=cumulative incidence (inċidenza kumulattiva); MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson (reġjun tar-raggruppament tal-breakpoint-Abelson).

- Jinkludi pazjenti (N) b'evalwazzjoni valida fil-linja bażi għaċ-ċitogenetiċi u pazjenti mhux miċ-Ċina, mill-Afrika t'Isfel, mill-Indja, jew mir-Russja għall-molekulari peress li l-kampjuni ma setgħux jiġu esportati għall-evalwazzjoni molekulari f'dawk il-pajjiżi. L-analiżi jippermettu li individwi li rrispondew fil-linja bażi li żammew rispons wara l-linja bażi ikunu individwi li rrispondew. Żmien minimu ta' segwitu (żmien mill-ewwel doża tal-aħħar pazjent sad-data tal-għbir tad-dejta) ta' 120 xahar.
- Jinkludi pazjenti (N) li kisbu jew żammew rispons.
- Jinkludi pazjenti (N) li rċevew tal-anqas doża waħda ta' bosutinib.
- Analiżi tal-inċidenza kumulattiva li taġġusta għar-riskju li jikkompeti tat-twaqqif tat-trattament mingħajr l-avveniment.
- Mhux analizzat għal gruppi b'numri limitati.

Is-Sopravivenza Globali fil-gruppi ta' CP, AP u BP hija murija grafikament f'Figura 4.

Figura 4 - Stima Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali (Overall Survival - OS) f'CP2L, CP3L, AP, u BP



Abbażi tal-informazzjoni klinika limitata mill-istudju tal-Fażi 1/2, xi evidenza ta' attività klinika kienet osservata f'pazjenti b' mutazzjonijiet ta' BCR-ABL (ara Tabella 9).

Tabella 9 – Rispons skont l-istatus tal-mutazzjoni ta' BCR-ABL fil-linja bażi f'popolazzjoni CP CML evalwata: imatinib u dasatinib u/jew nilotinib minn qabel (it-tielet linja)

Status tal-mutazzjoni ta' BCR-ABL fil-linja bażi	Inċidenza fil-linja bażi n (%) ^a	MCyR miksub jew miżmum Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutazzjoni evalwata	98 (100.0)	36/92 (39.1)
L-ebda mutazzjoni	59 (60.2)	23/55 (41.8)
Tal-anqas mutazzjoni 1	39 (39.8)	13/37 (35.1)
Mutazzjonijiet rezistenti għal dasatinib	10 (10.2)	1/9 (11.1)
E255K/V	2 (2.0)	0/2
F317L	8 (8.2)	1/7 (14.3)
Mutazzjonijiet rezistenti għal nilotinib	13 (13.3)	8/13 (61.5)
Y253H	6 (6.1)	5/6 (83.3)
E255K/V	2 (2.0)	0/2
F359C/V	7 (7.1)	5/7 (71.4)

Data tal-gbir tad-dejta: Studju ta' Fażi 1/2 02Ott2015, Studju ta' Estensjoni 02Sett2020

Nota: Il-mutazzjonijiet fil-linja bażi kienu identifikati qabel il-pazjent ha l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju.

Abbrevjazzjonijiet: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CP=chronic phase (fażi kronika);

CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkimja majeloġena kronika); MCyR = rispons ċitoġenetiku maġġuri;

N/n= numru ta' pazjenti; Resp = risponenti; Eval = evalwati.

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

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

Pazjent bil-mutazzjoni E255V li rċieva trattament preċedenti b'nilotinib kiseb CHR bħala l-aqwa rispon.

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

Studju Kliniku ta' Fażi 4 f'Ph+ CML bi trattament preċedenti b'TKI wiehed jew aktar.

Twettaq studju bi grupp wiehed ta' Fażi 4 open-label, fejn il-pazjenti ma ntgħażlux b'mod każwali, u multiċentriku biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' bosutinib 500 mg darba kuljum f'pazjenti b'CML b'reżistenza jew intolleranza għal TKI bi gruppi separati għall-mard CP, AP, jew BP ittrattat preċedement b'TKI wiehed jew aktar.

Kien hemm 163 pazjent ittrattati b'bosutinib f'din il-prova inklużi 46 pazjent b'CP Ph+ CML li rċewu trattament preċedenti b'TKI wiehed (imatinib jew dasatinib jew nilotinib), 61 pazjent b'CP Ph+ CML li rċewu trattament preċedenti b'2 TKIs (imatinib u/jew dasatinib u/jew nilotinib), 49 pazjent b'CP Ph+ CML li rċewu trattament preċedenti bi 3 TKIs (imatinib u dasatinib u nilotinib), 4 pazjenti b'AP Ph + CML li rċewu trattament preċedenti b'mill-inqas TKI wiehed (2 pazjenti li rċewu trattament b'2 TKIs preċedenti u 2 pazjenti li rċewu trattament bi 3 TKIs preċedenti) u 3 pazjenti b'Ph- CML li rċewu trattament b'mill-inqas TKI wiehed preċedenti.

Il-punt ahħari primarju tal-effikaċja kien MCyR ikkonfermat b'mod kumulattiv sa sena (Ġimgħa 52) f'pazjenti b'CP Ph+ CML li rċewu trattament preċedenti b'TKI wiehed jew tnejn u pazjenti b'CP Ph+ CML li rċewu trattament preċedenti bi 3 TKIs. Għal pazjenti b'AP u BP Ph+ CML bi kwalunkwe terapija preċedenti b'TKI, il-punt ahħari primarju tal-effikaċja kien rispons ematoloġiku globali (OHR, *overall haematological response*) ikkonfermat b'mod kumulattiv sa sena (Ġimgħa 52). Il-punti ahħarin l-oħrajn tal-effikaċja f'pazjenti b'Ph+ CP CML jinkludu rispons ċitoġenetiku u

molekulari kumulattiv, id-dewmien tar-risponsi ċitogenetiċi u molekulari, ir-rispons fil-mutazzjonijiet fil-linja bażi, it-trasformazzjoni għal AP/BP, PFS, u OS. Punti aħħarin addizzjonali fil-grupp ta' Ph+ AP/BP jinkludu rati ta' risponsi ċitogenetiċi u molekulari kumulattivi, PFS u OS.

Pazjenti b'CP CML

Il-punt aħħari primarju tar-rata ta' MCyR ikkonfermat b'mod kumulattiv (95% CI) sa sena (52 ġimgħa) kien 76.5% (66.9, 84.5) f'pazjenti ttrattati b'TKI wieħed jew tnejn preċedenti u 62.2% (46.5, 76.2) f'pazjenti ttrattati bi 3 TKIs preċedenti.

Ir-riżultati addizzjonali tal-effikaċja fi tmiem l-istudju, wara segwitu minimu ta' 3 snin, f'pazjenti b'Ph+ CP CML ittrattati b'TKI wieħed preċedenti (tul medjan tat-trattament ta' 47.5 xhur (medda: 0.9 sa 50.1 xhur) u 60.9% li baqgħu fuq it-trattament), tnejn (tul medjan tat-trattament ta' 41.9 xhur (medda: 0.4 sa 48.9 xhur) u 45.9% li baqgħu fuq it-trattament), u tlieta (tul medjan tat-trattament ta' 20.0 xhur (medda: 0.2 sa 48.9 xhur) u 38.8% li baqgħu fuq it-trattament) huma ppreżentati f'Tabella 10.

Tabella 10 – Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'Ph+ CML fil-fażi kronika li rċewew trattament preċedenti

	Ph+ CP CML bi trattament b'TKI wieħed preċedenti	Ph+ CP CML bi trattament b'2 TKIs preċedenti	Ph+ CP CML bi trattament bi 3 TKIs preċedenti	Grupp Ph+ CP CML totali
	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR^a ikkonfermat b'mod kumulattiv sa sena, % (95% CI)	83.7 (69.3,93.2)	70.9 (57.1,82.4)	62.2 (46.5,76.2)	72.0 (63.9,79.2)
Rispons ċitogeniku kumulattiv^{a,b}	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95% CI)	88.4 (74.9,96.1)	85.5 (73.3,93.5)	77.8 (62.9,88.8)	83.9 (76.9,89.5)
CCyR, % (95% CI)	86.0 (72.1,94.7)	83.6 (71.2,92.2)	73.3 (58.1,85.4)	81.1 (73.7,87.2)
Rispons molekulari kumulattiv^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95% CI)	82.6 (68.6,92.2)	76.4 (63.0,86.8)	56.3 (41.2,70.5)	71.8 (63.9,78.9)
MR⁴, % (95% CI)	73.9 (58.9,85.7)	63.6 (49.6,76.2)	41.7 (27.6,56.8)	59.7 (51.4,67.7)
MR^{4,5}, % (95% CI)	58.7 (43.2,73.0)	50.9 (37.1,64.6)	35.4 (22.2,50.5)	48.3 (40.1,56.6)
Żmien għal rispons ċitogeniku għal dawb biss li rrispondew^b, medjan (medda), xhur				
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)

Dewmien tar-rispons ċitoġenetiku^b				
MCyR, K-M f'sena 3, % (95% CI)	96.6 (77.9,99.5)	94.4 (79.2,98.6)	96.9 (79.8,99.6)	95.6 (88.7,98.4)
CCyR, K-M f'sena 3, % (95% CI)	96.4 (77.2,99.5)	94.4 (79.2,98.6)	100.0 (100.0,100.0)	96.5 (89.5,98.9)
Żmien għal rispons molekulari għal dawk biss li rrispondew, medjan (medda), xhur				
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)
Dewmientar-rispons molekulari^b				
MMR, K-M f'sena 3, % (95% CI)	90.7 (73.9,96.9)	81.5 (63.2,91.3)	90.2 (65.9,97.5)	87.2 (78.0,92.7)
MR⁴, K-M f'sena 3, % (95% CI)^c	89.5 (70.9,96.5)	68.7 (48.0,82.5)	85.2 (51.9,96.2)	80.7 (69.4,88.1)

Data tal-ġbir tad-dejta: 23Nov2020.

Abbrevjazzjonijiet: Ph+=Philadelphia chromosome-positive (pożittiv għall-kromożoma ta' Philadelphia); CP=chronic phase (fażi kronika); CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkimja majeloġena kronika); K-M=Kaplan-Meier; N=numru ta' pazjenti; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); MCyR= major cytogenetic response (rispons ċitoġenetiku maġġuri); CCyR=complete cytogenetic response (rispons ċitoġenetiku komplet); MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); MR⁴=tnaqqis ta' ≥ 4 log f'BCR-ABL transcripts mil-linja bażi standardizzata; MR^{4.5}=tnaqqis ta' ≥ 4.5 log-reduction f'BCR-ABL transcripts mil-linja bażi standardizzata.

Kriterji ta' MCyR Ikkonfermat b'mod Kumulattiv: Ir-rispons jiġi kkonfermat b'2 evalwazzjonijiet konsekuttivi b'mill-inqas 28 jum bejniethom. Biex jitqies li rrisponda, pazjent irid ikun żamm rispons tal-linja bażi għal mill-inqas 52 ġimgha jew ikun tjeib mil-linja bażi. Il-pazjenti b'rispons ċitoġenetiku parzjali (PCyR, *partial cytogenetic response*) fil-linja bażi jridu jkissbu CCyR fuq it-trattament biex jingħaddu bħala li kellhom rispons ċitoġenetiku. Il-pazjenti b'mill-inqas MMR u rispons molekulari aktar profund mil-linja bażi jingħaddu bħala CCyR ikkonfermat. Kriterji għal Rispons Ċitoġenetiku Kumulattiv: Ir-Rispons Ċitoġenetiku Maġġuri kien jinkludi Risponsi ċitoġenetici kompleti [0% Ph+ metaphases mill-mudullun jew $< 1\%$ ċelloli pożittivi minn ibridizzazzjoni fluworexxenti in-situ (FISH, *fluorescent in situ hybridisation*)] jew risponsi ċitoġenetici parzjali (1%-35%). Ir-risponsi ċitoġenetici kieu ibbażati fuq il-persentaġġ ta' Ph+metaphases fost ≥ 20 ċellola metaphase f'kull kampjun tal-mudullun. Tista' tintuża analiżi FISH (≥ 200 ċellola) biex jiġi evalwat is-CCyR jekk ma jkunx hemm ≥ 20 metaphase disponibbli. Il-pazjenti mingħajr evalwazzjoni valida tal-mudullun jew FISH u b'mill-inqas MMR jingħaddu bħala CCyR.

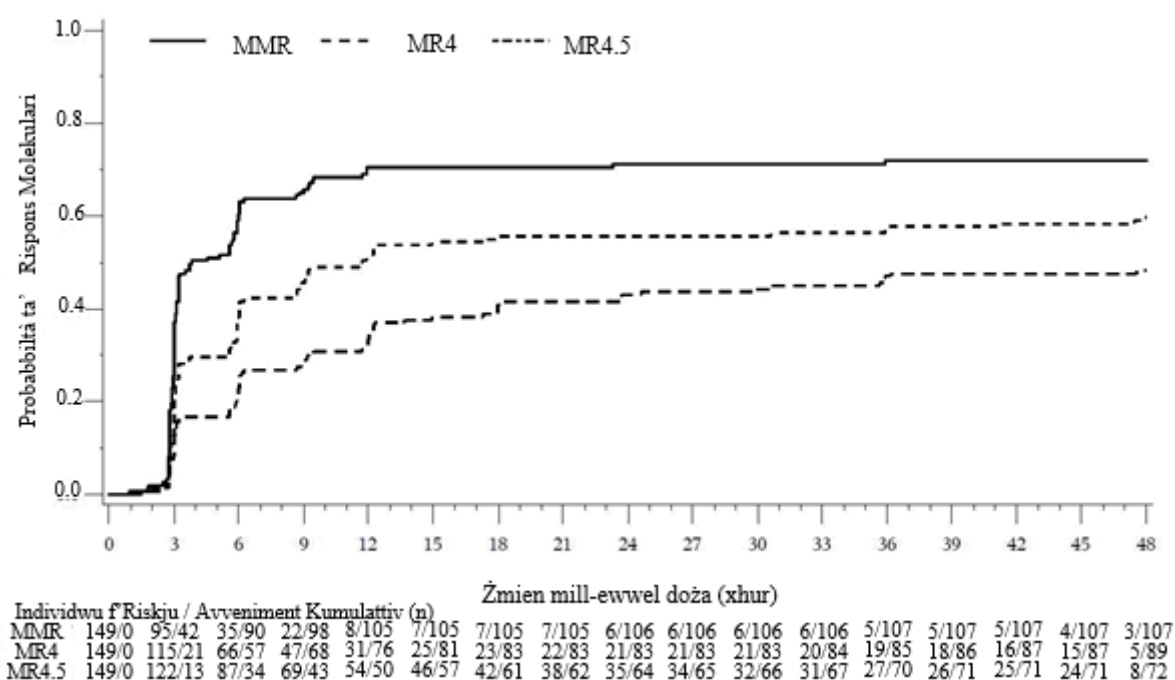
Kriterji għal Rispons Molekulari Kumulattiv: MMR, MR⁴, u MR^{4.5} kienu ddefiniti bħala proporzjoni ta' $\leq 0.1\%$, $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ BCR-ABL/ABL fuq skala internazzjonali, rispettivament (li jikkorrispondu għal tnaqqis ta' ≥ 3 , ≥ 4 , u ≥ 4.5 log mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 10,000, 10,000, u 32,000 ABL transcript evalwati mil-laboratorju ċentrali, rispettivament.

^aJinkludi pazjenti (N) b'evalwazzjoni valida fil-linja bażi. Żmien ta' segwitu minimu (iż-żmien mill-ewwel doża tal-aħħar pazjent sad-data tal-ġbir tad-dejta) ta' 36 xahar.

^bJinkludi pazjenti (N) li kisbu jew żammew rispons

L-inċidenza kumulattiva ta' MMR, MR⁴ u MR^{4.5} meta wiehed jaġġusta għar-riskju li jikkompeti tat-twaqqif tat-trattament mingħajr l-avveniment hija murija f'Figura 5.

Figura 5 - Inċidenza Kumulattiva ta' Rispons Molekulari (Popolazzjoni b'CP li tista' tiġi Evalwata)



Ir-risponsi molekulari miksuba skont il-linja tat-trattament huma murija f'Tabella 11.

Tabella 11 – Risponsi molekulari miksuba

	Ph+ CP CML bi trattament b'TKI wiehed preċedenti	Ph+ CP CML bi trattament bi 2 TKIs preċedenti	Ph+ CP CML bi trattament bi 3 TKIs preċedenti	Grupp Ph+ CP CML totali
Pazjenti mingħajr MMR fil-linja bażi^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95% CI)	76.0 (54.9,90.6)	64.3 (44.1,81.4)	38.5 (20.2,59.4)	59.5 (47.9,70.4)
Pazjenti mingħajr MR⁴ fil-linja bażi^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95% CI)	70.3 (53.0,84.1)	55.3 (38.3,71.4)	32.4 (18.0,49.8)	52.7 (43.0,62.2)
Pazjenti mingħajr MR^{4.5} fil-linja bażi^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4.5}, % (95% CI)	54.8 (38.7,70.2)	43.5 (28.9,58.9)	30.2 (17.2,46.1)	42.7 (34.1,51.7)
Pazjenti b'MMR fil-linja bażi^a	N=21	N=27	N=22	N=70
MR Aktar Profond, % (95% CI)	85.7 (63.7,97.0)	66.7 (46.0,83.5)	63.6 (40.7,82.8)	71.4 (59.4,81.6)

Data tal-ġbir tad-dejta: 23Nov2020.

Abbrevjazzjonijiet: Ph+=Philadelphia chromosome-positive (pożittiv għall-kromożoma ta' Philadelphia); CP=chronic phase (fażi kronika); CML=chronic myelogenous leukaemia (lewkimja majeloġena kronika); N=numru ta' pazjenti; CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); MMR=major molecular response (rispons molekulari maġġuri); MR=molecular response (rispons molekulari); MR^4 =tnaqqis ta' $\geq 4 \log f$ BCR-ABL transcripts mil-linja bażi standardizzata; $MR^{4.5}$ =tnaqqis ta' $\geq 4.5 \log f$ BCR-ABL transcripts mil-linja bażi standardizzata.

^aJinkludi pazjenti (N) b'evalwazzjoni valida fil-linja bażi. Biex jitqiesu li rrispondew, il-pazjenti jridu jkunu kisbu rispons imtejjeb mil-linja bażi. Kriterji għal Rispons Molekulari: MMR, MR^4 , u $MR^{4.5}$ kienu ddefiniti bħala proporzjon ta' $\leq 0.1\%$, $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ BCR-ABL/ABL fuq skala internazzjonali, rispettivament (li jikkorrispondu għal tnaqqis ta' ≥ 3 , ≥ 4 , u $\geq 4.5 \log$ mil-linja bażi standardizzata) b'minimu ta' 10,000, 10,000, u 32,000 ABL transcript evalwati mil-laboratorju ċentrali, rispettivament.

F'pazjenti b'CP, ma kien hemm l-ebda progressjoni fuq it-trattament għal AP jew BP CML.

Pazjenti b'AP CML

F'pazjenti b'Ph+ AP CML, it-tul medjan tat-trattament kien ta' 22.1 xhur (medda: 1.6 sa 50.1 xhur), l-OHR ikkonfermat b'mod kumulattiv sa sena (52 ġimgħa) kien ta' 75.0% (95% CI: 19.4, 99.4), u l-istess kienet ir-rata ta' CCyR kumulattiva, bit-3 pazjenti kollha jzommu s-CCyR tagħhom fuq it-trattament.

Rispons minn Mutazzjonijiet ta' BCR-ABL fil-linja bażi

Għaxar pazjenti fil-grupp ta' CP kellhom mutazzjonijiet fil-linja bażi (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 kull waħda], Y253F u G250E [n=2 kull waħda]). Pazjent wiehed fil-grupp ta' CP kellu mutazzjoni ta' F359I identifikata f'jum 8 tal-istudju. Pazjent wiehed fil-grupp ta' AP kellu 2 mutazzjonijiet (F311L u L387F) fil-linja bażi. Fil-grupp ta' CP, fost il-pazjenti b'mutazzjonijiet, ġew osservati risponsi molekulari f'4/11-il pazjent (36.4%), pazjent wiehed b'mutazzjoni ta' E255V kiseb MMR u 3 pazjenti b'F359I, Y253F u A365V rispettivament kisbu $MR^{4.5}$. Il-pazjent b'mutazzjonijiet fil-grupp ta' AP ma kiseb l-ebda rispons.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Bosulif f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'CML (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni ta' doża waħda ta' bosutinib (500 mg) mal-ikel f'pazjenti b'saħħithom, il-bijodisponibilità assoluta kienet 34 %. L-assorbiment kien relattivament bil-mod, b'hin medju għall-ogħla konċentrazzjoni (t_{max}) mil-huq wara 6 sigħat. Bosutinib juri żidiet proporzjonali fid-doża fl-AUC u C_{max} , fil-medda tad-doži ta' 200 sa 600 mg. L-ikel iżid is- C_{max} ta' bosutinib b'1.8 darbiet u l-AUC ta' bosutinib b'1.7 darbiet meta mqabbel mal-pazjenti sajmin. F'pazjenti b'CML fl-istat fiss, is- C_{max} (medja ġeometrika, il-koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV]%) kien ta' 145 (14) ng/mL, u l-AUC_{ss} (medja ġeometrika, CV%) kien ta' 2,700 (16) ng•h/mL wara l-ġhoti kuljum ta' bosutinib f'doża ta' 400 mg mal-ikel. Wara doża ta' 500 mg ta' bosutinib kuljum mal-ikel, is- C_{max} kien ta' 200 (6) ng/ml, u l-AUC_{ss} medju kien 3,640 (12) ng•h/mL. Is-solubilità ta' bosutinib fl-ilma hija dipendenti mill-pH u l-assorbiment jitnaqqas meta l-pH gastriku jiżdied (ara sezzjoni 4.5).

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment fil-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Età, sess u razza

Ma saru l-ebda studji formali biex jeżaminaw l-effetti ta' dawn il-fatturi demografiċi. L-analizzijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'Ph⁺ lewkimja jew tumuri solidi malinni u f'individwi b'saħħithom indikaw li ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-età, sess jew piż tal-ġisem. L-analizzijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wrew li l-Asjatiċi kellhom tneħħija iktar baxxa bi 18% li kienet tikkorrispondi għal żieda ta' madwar 25% fl-esponiment għal bosutinib (AUC).

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

Bosutinib ġie evalwat fi studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, u fototossicità.

Sigurtà farmakoloġika

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

Effett tossiku minn dożi ripetuti

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

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

Effett tossiku fuq il-ġeni

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

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

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

L-esponiment tal-fetu għal radjoattività li ġejja minn bosutinib waqt it-tqala kienet muriġa fl-istudju tat-trasferiment tal-plaċenta fil-firien tat-tip Sprague-Dawley. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, kien hemm numru mnaqqas ta' frieh li twieldu b' ≥ 30 mg/kg/jum, u inċidenza miżjuda ta' telf totali ta' boton. Sehħ ukoll tnaqqis fl-iżvilupp tan-nisel wara t-twelid b'70 mg/kg/jum. Id-doża li biha ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp (10 mg/kg/jum) irriżultat f'esponimenti daqs 1.3 darbiet u darba tal-esponiment fil-bniedem li rriżultat mid-doża klinika ta' 400 mg u 500 mg, rispettivament (fuq bażi tal-AUC mhux imwahnhal fl-ispeċi rispettivi). Fi studju dwar l-effett tossiku fuq is-sistema tal-iżvilupp fil-fniek bid-doża tossika għall-omm, abnormalitajiet fil-fetu kienu osservati (sternebrae mgħaqdin ma' xulxin, u żewġ feti kellhom diversi osservazzjonijiet vixxerali), u ftit tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu. L-esponiment fl-oghla doża eżaminata fil-fniek (10 mg/kg/jum) li ma rriżultat fl-ebda effett avvers fuq il-fetu kien 0.9 darbiet u 0.7 darbiet dak tal-esponiment uman li jirriżulta minn doża klinika ta' 400 mg jew 500 mg, rispettivament (fuq bażi tal-AUC mhux imwahnhal fl-ispeċi rispettivi).

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

Karċinoġenicità

Bosutinib ma kienx karċinoġeniku fl-istudji dwar il-karċinoġenicità li saru fuq il-firien li damu sentejn u fuq il-ġrieden rash2 li damu 6 xhur.

Fototossicità

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tal-pillola

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol3350
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350

Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali..

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002
EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/818/006
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/818/003
EU/1/13/818/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Marzu 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 31 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi l-prodott mediċinali mhux użat kif jitolbu l-liġijiet lokali

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bosulif 100 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

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

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi l-prodott mediċinali mhux użat kif jitolbu l-ligijiet lokali

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bosulif 400 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

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

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi l-prodott mediċinali mhux użat kif jitolbu l-ligijiet lokali

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Bosulif 500 mg pilloli miksijin b'rita
bosutinib

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

Pfizer

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Bosulif u għalxiex jintuża

Bosulif fih is-sustanza attiva bosutinib. Huwa jintuża għat-trattament ta' pazienti adulti li għandhom tip ta' lewkimja li tissejjah Lewkimja Majelojd Kronika (CML) pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (pożittiva għal Ph) u li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba jew li għalihom medicini preċedenti biex jitrattaw CML jew ma ħadmx jew mhumix xierqa. CML pożittiva għal Ph huwa kanċer tad-demm fejn il-ġisem jipproduċi ħafna minn tip speċifiku ta' ċelloli bojod tad-demm msejjha granuloċiti.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Bosulif

Tiħux Bosulif

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Bosulif:

- **Jekk inti għandek, jew kellek fil-passat, problemi fil-fwied.** Għid lit-tabib tiegħek jekk qabel kellek problemi fil-fwied inkluz epatite (infezzjoni jew infjammazzjoni fil-fwied) ta' kull tip, jew jekk qabel kellek xi sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied minn dawn li ġejjin: ħakk, għajnejn jew ġilda safra, awrina skura, u uġiġ jew skonfort fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja il-funzjoni tal-fwied qabel ma tibda t-trattament b'Bosulif u għall-ewwel 3 xhur tat-trattament b'Bosulif, u kif indikat klinikament.

- **Jekk inti ghandek dijarea u qed tiremetti.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi minn dawn li ġejjin: żieda aktar minn normal fl-ippurgar (ċaqliq tal-imsaren waqt il-ħruġ tal-ħmieġ) kuljum, żieda fl-episodji ta' rimettar, demm fir-rimettar, ippurgar (ċaqliq tal-imsaren waqt il-ħruġ tal-ħmieġ) jew awrina, jew ghandek ippurgar iswed (ċaqliq tal-imsaren waqt il-ħruġ tal-ħmieġ iswed qisu qatran). Ghandek tistaqsi lit-tabib tieghek dwar l-użu tat-trattament tieghek peress li r-rimettar jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji tal-qalb. B'mod partikulari, ghandek tistaqsi lit-tabib tieghek jekk trid tuża medicina li fiha domperidone għat-trattament ta' nawseja u rimettar. It-trattament ta' nawseja jew rimettar b'medicini bħal dawn flimkien ma' Bosulif jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji perikolużi tal-qalb.
- **Jekk tbat i minn problemi ta' fsada.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi minn dawn li ġejjin: bħal fsada mhux normali jew tbenġil mingħajr ma tkun wegġajt.
- **Jekk inti ghandek infezzjoni.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi minn dawn li ġejjin: bħal deni, problemi bl-awrina bħal ħruq waqt il-passaġġ tal-awrina, sogħla ġdida, jew uġiħ ġdid fil-grizmejn.
- **Jekk inti ghandek ritenzjoni ta' fluwidu.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi tar-ritenzjoni ta' fluwidu waqt it-trattament b'Bosulif bħal nefha tal-għekiesi, saqajn jew riġlejn; diffikultà biex tiehu nifs, uġiħ fis-sider, jew sogħla (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ritenzjoni ta' fluwidu fil-pulmun jew fis-sider).
- **Jekk inti ghandek problemi tal-qalb.** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti ghandek disturb fil-qalb, bħal insufficjenza tal-qalb u tnaqqis fil-fluss tad-demm għall-qalb li jista' jwassal għal attakk tal-qalb. Ikseb għajnuna medika mill-ewwel jekk ikollok qtugħ ta' nifs, żieda fil-piż, ikollok uġiħ fis-sider, jew nefha f'idejk, fl-għekiesi jew f'saqajk.
- **Jekk qalulek li ghandek ritmu tal-qalb mhux normali.** Ghid lit-tabib tieghek jekk ikollok aritmiji jew sinjal elettriku mhux normali msejha "titwil tal-intervall tal-QT". Dan huwa dejjem importanti, imma speċjalment jekk qed tesperjenza dijarea frekwenti jew fit-tul kif deskritt hawn fuq. Jekk tħossok hażin (telf tas-sensi) jew ritmu tal-qalb irregolari waqt li qed tiehu Bosulif, ghid lit-tabib tieghek immedjatament għaliex dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni tal-qalb serja.
- **Ghid lit-tabib tieghek jekk qalulek li ghandek problemi bil-kliewi tieghek.** Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss u qed tipproduci ammonti akbar ta' awrina b'kulur ċar jew jekk qed tgħaddi l-awrina anqas ta' spiss u qed tipproduci ammonti iżgħar ta' awrina b'kulur skur. Ghid lit-tabib tieghek ukoll jekk qed titlef il-piż jew jekk esperjenzajt nefha f'saqajk, fl-għekiesi tieghek, f'riġlejk, f'idejk jew f'wiċċek.
- **Jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li ghandek l-infezzjoni tal-epatite B.** Dan minhabba li Bosulif jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċcekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma jinbeda t-trattament.
- **Jekk inti ghandek jew kellek problemi fil-frixa.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa uġiħ jew skonfort addominali.
- **Jekk inti ghandek kwalunkwe minn dawn is-sintomi: raxx serju tal-ġilda.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa kwalunkwe minn dawn is-sinjali u sintomi ta' raxx aħmar jew vjola li jikkawża l-uġiħ, li jinfirex u li jtella' l-infafet u/jew jibdew jidhru leżjonijiet oħrajn fil-membrana mukuża (eż., ħalq u xufftejn).
- **Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi: uġiħ f'ġenbek, demm fl-awrina tieghek jew ammont imnaqqas ta' awrina.** Meta l-marda tieghek tkun severa ħafna, il-ġisem tieghek jista' ma jkunx kapaċi jneħhi l-prodotti ħżiena kollha miċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu.

Dan jissejjaħ is-sindrome tal-lisi tat-tumur u jista' jikkawża insuffiċjenza tal-kliwi u problemi tal-qalb fi żmien 48 siegħa mill-ewwel doża ta' Bosulif. It-tabib tiegħek ser ikun konxju ta' dan u jista' jiżgura li inti tkun idratat/a b'mod xieraq u jagħtik mediċini oħrajn sabiex jgħin fil-prevenzjoni ta' dan.

Protezzjoni kontra x-xemx/il-UV

Tista' ssir aktar sensittiv għar-raġġi tax-xemx jew tal-UV waqt li tkun qed tieħu bosutinib. Huwa importanti li tgħatti partijiet tal-ġilda esposti għad-dawl tax-xemx u tuża prodott għall-protezzjoni kontra x-xemx b'fattur ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF) għoli.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Bosulif

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, li jinkludu mediċini mingħajr ir-riċetta tat-tabib, vitamini, u mediċini magħmulin mill-ħxejjex. Ċertu mediċini jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' Bosulif fil-ġisem tiegħek. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li fihom sustanzi attivi bħal dawk elenkati hawn taħt:

Is-sustanzi attivi li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju tal-effetti avversi b'Bosulif:

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

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

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

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

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

- amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol użati biex jittrattaw mard tal-qalb.
- chloroquine, halofantrine użati biex jittrattaw il-malarja.
- antibijotiċi clarithromycin u moxifloxacin użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi.
- haloperidol, użat biex jittratta mard psikotiku bħal skizofrenija.

- domperidone, użat biex jittratta nawseja u rimettar jew biex jistimula l-produzzjoni tal-ħalib tas-sider.
- methadone, użat biex jittratta l-uġiġħ.

Dawn il-mediċini għandhom jittieħdu b'kawtela matul it-trattament tiegħek b'Bosulif. Jekk qed tieħu xi waħda minnhom, għid lit-tabib tiegħek.

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

Bosulif mal-ikel u xorb

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

Tqala, treddiġ u fertilità

Bosulif m'għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar, minhabba li Bosulif jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tieħu Bosulif, jekk inti tqila jew tista' toħroġ tqila.

Nisa li jkunu qed jieħdu Bosulif ser jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u tal-inqas xahar wara l-aħħar doża. Rimettar jew dijarea jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' kontraċettivi orali.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sturdament, vista m'ajpra jew thossok għajjen mhux b'has-soltu, issuqx jew thaddimx magni sakemm ma jkollokx aktar dawn l-effetti sekondarji.

Bosulif fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 100 mg, 400 mg, jew 500 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Bosulif

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

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

Dożaġġ u frekwenza tal-ġħoti

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

Jekk tiehu Bosulif aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Bosulif

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

Jekk tieqaf tiehu Bosulif

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

Disturbi fl-istonku/fl-imsaren. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fl-istonku, ħruq ta' stonku, dijarea, stitikezza, nawseja u rimettar.

Problemi tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek disturb fil-qalb, bħal insuffiċjenza tal-qalb, tnaqqis fil-fluss tad-demem għall-qalb, sinjal elettriku mhux normali msejha "titwil tal-intervall tal-QT" jew jekk thossok ħazin (telf tas-sensi) jew ritmu tal-qalb irregolari waqt li qed tiehu Bosulif.

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

Reazzjonijiet severi tal-ġilda. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa kwalunkwe minn dawn is-sintomi: raxx aħmar jew vjola li jikkawża l-uġiġh li jinfirx u li jtella' l-infafet u/jew jibded jidhru leżjonijiet oħrajn fil-membrana mukuża (eż., ħalq u xufftejn).

Effetti sekondarji b'Bosulif jinkludu:

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

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits, ċelloli ħomor tad-demem u/jew newtrofili (tip ta' ċelloli bojod tad-demem).
- dijarea, rimettar, uġiġh fl-istonku, nawseja.
- deni, nefha fl-idejn, fis-saqajn jew fil-wieċ, għeja, djugħfija.
- infezzjoni fil-passaġġ respiratorju.
- nażofaringite.

- tibdil fit-testijiet tad-demmm biex ikun determinat jekk Bosulif jaffetwax il-fwied tieghek u/jew il-frixa, il-kliewi.
- tnaqqis fl-aptit.
- uġiġh fil-ġogi, uġiġh fid-dahar.
- uġiġh ta' ras
- raxx fil-ġilda, li jista' jkun bil-ħakk u/jew mxxerred mal-ġisem kollu.
- sogħla
- qtugħ ta' nifs.
- ma tħossokx stabbli (sturdament).
- fluwidu fil-pulmun (effużjoni fil-plewra).
- ħakk.

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

- għadd baxx tač-čelloli tad-demmm bojod (lewkoopnja).
- irritazzjoni fl-istonku (gastrite) ħruġ ta' demmm mill-istonku jew l-imsaren.
- uġiġh fis-sider, uġiġh.
- ħsara tossika fil-fwied, funzjoni tal-fwied mhux normali inkluż disturb fil-fwied.
- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja), influwenza, bronkite.
- meta l-qalb ma tippompjax demmm daqskemmm suppost tippompja (insuffičjenza tal-qalb)
- difett fir-ritmu tal-qalb li jippredisponi għal ħass ħażin, sturdament u palpitazzjoni.
- žieda fil-pressjoni tad-demmm.
- livell għoli ta' potassju fid-demmm, livell baxx ta' fosfru fid-demmm, telf eččessiv ta' fluwidi tal-ġisem (deidratazzjoni).
- uġiġh fil-muskoli.
- tibdil fit-togħma (disġewżja)
- insuffičjenza akuta tal-kliewi, insuffičjenza fil-kliewi, indeboliment tal-kliewi.
- fluwidu madwar il-qalb (effużjoni perikardjali).
- tisfir fil-widnejn (tinnitus).
- urtikarja (ħmura tal-ġilda li titla' bħal ħobż ħobż), akne.
- reazzjoni ta' fotosensittività (sensittività għar-raġġi tal-UV mix-xemx u sorsi oħra tad-dawl).
- reazzjoni allergika.
- pressjoni tad-demmm għolja b' mod mhux normali fl-arterji tal-pulmun (pressjoni għolja fil-pulmun).
- infjammazzjoni akuta tal-frixa (pankreatite akuta).
- insuffičjenza respiratorja.

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

- deni assočjat ma' għadd tač-čelloli bojod tad-demmm baxx (newtropnja bid-deni).
- ħsara fil-fwied.
- reazzjoni allergika li tista' tkun ta' periklu għal ħajja (xokk anafilattiku).
- žieda mhux normali ta' fluwidu fil-pulmun (edima akuta fil-pulmun).
- eruzzjoni tal-ġilda.
- infjammazzjoni tar-rita li tkopri l-qalb (perikardite).
- tnaqqis notevoli fin-numru ta' granuločiti (tip ta' čelluli tad-demmm bojod).
- disturb serju tal-ġilda (eritema multiforme).
- dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwieġ fil-muskoli, aččessjoni, awrina mčajpra u għeja assočjati ma' riżultati tat-testijiet tal-laboratorju mhux normali (livelli għoljin ta' potassju, uric acid u fosfru fid-demmm; u livelli baxxi ta' kalčju fid-demmm) li jistgħu jwasslu għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi u insuffičjenza renali akuta –(Sindrome tal-lisi tat-tumur [TLS, *Tumour lysis syndrome*]).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frewkenza mid-data disponibbli):

- disturb serju tal-ġilda (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika) minħabba reazzjoni allergika, raxx bil-qxur.
- Marda pulmonari interstizjali (disturbi li jikkawżaw čikatriči fil-pulmuni): sinjali jinkludu sogħla, diffikultà biex jittiehed in-nifs, uġiġh meta jittiehed in-nifs.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Bosulif

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Bosulif

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

Kif jidher Bosulif u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Il-Belġju

Manifattur

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

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

België / Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (mingħajr hlas)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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