

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βοσουτινίμπης (bosutinib) (ως μονοϋδρική).

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg βοσουτινίμπης (bosutinib) (ως μονοϋδρική).

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοσουτινίμπης (bosutinib) (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, ωοειδές (πλάτος: 5,6 mm, μήκος: 10,7 mm), αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη πλευρά.

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, ωοειδές (πλάτος: 8,8 mm, μήκος: 16,9 mm), αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και «400» στην άλλη πλευρά.

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ερυθρό, ωοειδές (πλάτος: 9,5 mm, μήκος: 18,3 mm), αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και «500» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bosulif ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- νεοδιαγνωσθείσα θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (Ph+ ΧΜΛ) σε χρόνια φάση (Chronic Phase - CP).
- CP, επιταχυνόμενη φάση (Accelerated Phase - AP) και βλαστική φάση (Blastic Phase - BP)

της Ph+ ΧΜΛ, οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με έναν ή περισσότερους αναστολέα(εις) της τυροσινικής κινάσης [Tyrosine Kinase Inhibitor(s) - TKI(s)] και για τους οποίους η ιματινίμη, η νιλοτινίμη και η δασατινίμη δεν θεωρούνται κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ.

Δοσολογία

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg βοσουτινίμης μία φορά ημερησίως.

Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση, επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική φάση με αντίσταση ή μη ανοχή στην προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg βοσουτινίμης μία φορά ημερησίως.

Σε κλινικές δοκιμές και για τις δύο ενδείξεις, η θεραπεία με βοσουτινίμη συνεχίστηκε μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μη ανοχή στη θεραπεία.

Προσαρμογές της δόσης

Στην κλινική μελέτη Φάσης 1/2 σε ασθενείς με ΧΜΛ οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί στην προηγούμενη θεραπεία, επιτράπηκαν κλιμακώσεις της δόσης από 500 mg έως 600 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (complete haematological response - CHR) μέχρι την Εβδομάδα 8 ή πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (complete cytogenetic response - CCyR) μέχρι την Εβδομάδα 12 και δεν είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου που ενδέχεται να σχετίζονται με το υπό έρευνα προϊόν. Ενώ, στη μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη 400 mg, επιτράπηκαν κλιμακώσεις της δόσης σε προσαυξήσεις των 100 mg έως μέγιστη δόση των 600 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό, εάν ο ασθενής δεν παρουσίασε μετάγραφα στην περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson (BCR-ABL) \leq 10% κατά τον Μήνα 3, δεν είχε ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 κατά τον χρόνο της κλιμάκωσης και όλες οι μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 2 είχαν υποχωρήσει σε τουλάχιστον Βαθμού 1.

Στην κλινική μελέτη Φάσης 1/2 σε ασθενείς με ΧΜΛ οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί στην προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με δόση \leq 500 mg, 93 (93/558, 16,7%) ασθενείς έλαβαν κλιμακώσεις δόσης στα 600 mg ημερησίως.

Στη μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με βοσουτινίμη στα 400 mg, συνολικά 46 ασθενείς (17,2%) έλαβαν κλιμακώσεις δόσης στα 500 mg. Επιπλέον, το 5,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη έλαβαν περαιτέρω κλιμακώσεις δόσης στα 600 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg/ημέρα δεν έχουν μελετηθεί και, ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να χορηγούνται.

Προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αν εμφανιστεί κλινικά σημαντική, μέτρια ή σοβαρή μη αιματολογική τοξικότητα, η βοσουτινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να επαναχορηγείται σε δόση μειωμένη κατά 100 mg λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως εφόσον υποχωρήσει η τοξικότητα. Εάν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκ νέου κλιμάκωσης στη δόση, πριν από τη μείωση της δόσης,

λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Δόσεις μικρότερες από 300 mg/ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς, ωστόσο η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες: Αν η αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών είναι > 5 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ULN) του εργαστηρίου, η βοσουτινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι την επαναφορά των τιμών σε $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ και στη συνέχεια να επαναχορηγείται σε δόσεις των 400 mg μία φορά ημερησίως. Εάν απαιτηθούν περισσότερες από 4 εβδομάδες για την ανάρρωση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της βοσουτινίμης. Εάν σημειωθεί αύξηση των τρανσαμινασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ ταυτόχρονα με αύξηση της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ και της αλκαλικής φωσφατάσης $< 2 \times \text{ULN}$, η βοσουτινίμη πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάρροια: Σε περίπτωση διάρροιας Βαθμού 3-4 κατά τα NCI Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), η βοσουτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να επαναχορηγείται σε δόσεις των 400 mg μία φορά ημερησίως μέχρι επαναφοράς σε βαθμό ≤ 1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνιστάται μείωση της δόσης λόγω σοβαρής ή επίμονης ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1 – Προσαρμογές της δόσης λόγω ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ή/και Αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/\text{L}$	Διακόψτε τη βοσουτινίμη μέχρι την επάνοδο των ANC σε $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ και των αιμοπεταλίων σε $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$. Επαναχορηγίστε τη θεραπεία με βοσουτινίμη στην ίδια δόση εάν η επαναφορά γίνει εντός 2 εβδομάδων. Αν οι τιμές των εξετάσεων αίματος παραμείνουν σε χαμηλά επίπεδα για > 2 εβδομάδες, κατά την επαναφορά μειώστε τη δόση κατά 100 mg και επαναχορηγίστε τη θεραπεία. Αν επανεμφανιστεί κυτταροπενία, μειώστε τη δόση κατά ακόμη 100 mg κατά την επαναφορά και επαναχορηγίστε τη θεραπεία. Δόσεις μικρότερες από 300 mg/ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.
---	---

^a ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτούνται ειδικές δοσολογικές συστάσεις για τους ηλικιωμένους. Καθώς υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες στους ηλικιωμένους, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού $> 1,5 \times \text{ULN}$ αποκλείστηκαν από τις μελέτες της ΧΜΛ.

Παρατηρήθηκε αυξανόμενη έκθεση (περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC]), σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια των μελετών.

Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [creatinine clearance - CL_{Cr}] από 30 έως 50 mL/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg βοσουτινίμης ημερησίως μαζί με φαγητό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg βοσουτινίμπης ημερησίως μαζί με φαγητό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κλιμάκωση της δόσης στα 400 mg μία φορά ημερησίως μαζί με φαγητό για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή στα 300 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να εξεταστεί εάν δεν παρουσιάσουν σοβαρές ή εμμένουσες ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας βαρύτητας και εάν δεν επιτύχουν επαρκή αιματολογική, κυτταρογενετική ή μοριακή ανταπόκριση.

Ph+ ΧΜ1 σε χρόνια, επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή μη ανεκτικότητα στην προηγούμενη θεραπεία

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} από 30 έως 50 ml/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg βοσουτινίμπης ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg βοσουτινίμπης ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κλιμάκωση της δόσης στα 500 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή στα 400 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να εξεταστεί σε εκείνους που δεν παρουσίασαν σοβαρές ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας βαρύτητας και εάν δεν επιτύχουν επαρκή αιματολογική, κυτταρογενετική ή μοριακή ανταπόκριση.

Καρδιακές διαταραχές

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιακή νόσο (π.χ., πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασταθή στηθάγχη) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές καρδιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσφατες ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές

Οι ασθενείς με πρόσφατες ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ., σοβαρό έμετο και/ή διάρροια) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με πρόσφατες ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βοσουτινίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Vosulif πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως με φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν παραληφθεί μία δόση για περισσότερες από 12 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει μία επιπρόσθετη δόση. Ο ασθενής πρέπει να λάβει τη συνήθη συνταγογραφηθείσα δόση την επόμενη ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας

Η θεραπεία με βοσουτινίμη σχετίζεται με αύξηση των τρανσαμινασών ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [alanine aminotransferase – ALT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [aspartate aminotransferase – AST]).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών σημειώθηκαν, κατά γενικό κανόνα, στα πρώτα στάδια της θεραπείας (μεταξύ των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν αυξήσεις των τρανσαμινασών οποιουδήποτε βαθμού, σε > 80% εμφανίστηκε το πρώτο τους συμβάν εντός των πρώτων 3 μηνών). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βοσουτινίμη πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και ανά μήνα κατά τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξήσεις των τρανσαμινασών πρέπει να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης (δίνοντας προσοχή στη μείωση της δόσης μετά την επαναφορά σε Βαθμό 1 ή στις τιμές αναφοράς), και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης. Αυξήσεις των τρανσαμινασών, ειδικά στην περίπτωση ταυτόχρονων αυξήσεων στη χολερυθρίνη, μπορεί να αποτελούν μία πρόιμη ένδειξη ηπατικής βλάβης, προκαλούμενης από το φάρμακο και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Διάρροια και έμετος

Η θεραπεία με βοσουτινίμη σχετίζεται με διάρροια και έμετο. Συνεπώς, οι ασθενείς με πρόσφατη ή σε εξέλιξη κλινικά σημαντική γαστρεντερική διαταραχή θα πρέπει να χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή και μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου καθώς αντίστοιχοι ασθενείς είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με διάρροια και έμετο πρέπει να αντιμετωπίζονται με την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένου ενός αντιδιαρροϊκού ή αντιεμετικού φαρμακευτικού προϊόντος και/ή της χορήγησης υγρών. Επιπρόσθετα, η διάρροια και ο έμετος μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν και με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης, μείωση της δόσης και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Ο αντιεμετικός παράγοντας, δομπεριδόνη, έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την παράταση του διαστήματος QT (QTc) και να επάγει αρρυθμίες «κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου»: επομένως, η συγχορήγηση με δομπεριδόνη θα πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι αποτελεσματικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι επιβεβλημένη η εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση παράτασης του διαστήματος QTc.

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με βοσουτινίμη σχετίζεται με μυελοκαταστολή που ορίζεται ως αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος εβδομαδιαίως κατά τον πρώτο μήνα και κατόπιν ανά μήνα ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η μυελοκαταστολή θα πρέπει/μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης, μείωση της δόσης και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Κατακράτηση υγρών

Η θεραπεία με βοσουτινίμη ενδέχεται να σχετίζεται με κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένης της περικαρδιακής συλλογής, της υπεζωκοτικής συλλογής, του πνευμονικού οιδήματος και/ή περιφερικού οιδήματος. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται με την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Επιπρόσθετα, η κατακράτηση υγρών μπορεί να αντιμετωπιστεί και με προσωρινή διακοπή της βοσουτινίμης, μείωση της δόσης και/ή οριστική διακοπή της βοσουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λιπάση ορού

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της λιπάσης ορού. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που οι αυξήσεις της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά

συμπτώματα, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της βοσουτινίμπης και να λαμβάνονται τα κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Λοιμώξεις

Η βοσουτινίμπη μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις.

Κίνδυνος προαρρυθμίας

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc βάσει αυτοματοποιημένης μηχανικής μέτρησης χωρίς συνυπάρχουσα αρρυθμία. Η βοσουτινίμπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QTc, με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιακή νόσο συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης ή της κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας ή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ., αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QTc [βλ. παράγραφος 4.5]). Η παρουσία υποκαλιαιμίας και υπομαγνησισαιμίας είναι πιθανό να επιτείνει περαιτέρω τη συγκεκριμένη επίδραση.

Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc, καθώς και η διενέργεια ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) αναφοράς πριν την έναρξη της θεραπείας με βοσουτινίμπη και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση της βοσουτινίμπης και να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με βοσουτινίμπη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΜΛ. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βοσουτινίμπη σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί, με την πάροδο του χρόνου, μία μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg, η διάμεση μείωση του eGFR ήταν 4,9 ml/min/1,73 m² στους 3 μήνες, 9,2 ml/min/1,73 m² στους 6 μήνες και 11,1 ml/min/1,73 m² στους 12 μήνες συγκριτικά με την αρχική τιμή. Οι ασθενείς με ΧΜΛ που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν θεραπεία με 500 mg, εμφάνισαν διάμεση μείωση του eGFR κατά 5,1 ml/min/1,73 m² στους 3 μήνες, κατά 9,2 ml/min/1,73 m² στους 12 μήνες και κατά 16,3 ml/min/1,73 m² έως 5 έτη ελάχιστης παρακολούθησης για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία. Ασθενείς με προθεραπευμένες και προχωρημένου σταδίου ΧΜΛ που λάμβαναν 500 mg εμφάνισαν διάμεση μείωση του eGFR της τάξεως των 5,3 ml/min/1,73 m² στους 3 μήνες, των 7,6 ml/min/1,73 m² στους 12 μήνες και έως και 10,9 ml/min/1,73 m² στα έως και 4 έτη λήψης της θεραπείας. Είναι σημαντικό να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της αγωγής με βοσουτινίμπη, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με προϋπάρχουσα επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας ή στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της συγχορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων με νεφροτοξική δράση, όπως τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Σε μία μελέτη της νεφρικής δυσλειτουργίας, η έκθεση στη βοσουτινίμπη αυξήθηκε σε άτομα με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 x ULN αποκλείστηκαν από τις μελέτες της ΧΜΛ. Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης παρατηρήθηκε αυξανόμενη έκθεση (AUC) σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της αγωγής στο πλαίσιο των μελετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Τα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα (n = 3) για τους ασθενείς με ΧΜΛ με μέτρια νεφρική

δυσλειτουργία που λαμβάνουν κλιμακούμενη δόση βοσουτινίμπης 600 mg.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Η βοσουτινίμπη μπορεί να επάγει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson και την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση. Η βοσουτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου (Tumour Lysis Syndrome, TLS), συνιστώνται η διόρθωση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της βοσουτινίμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B (HBV) σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση BCR-ABL TKIs. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με τη βοσουτινίμπη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση του HBV (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία του HBV. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με τη βοσουτινίμπη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P-450 (CYP)3A

Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμπης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A, καθώς θα εμφανιστεί αύξηση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή με ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A, εάν είναι δυνατό.

Εάν είναι αναγκαία η χορήγηση ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμπη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με βοσουτινίμπη ή μείωσης της δόσης της βοσουτινίμπης.

Επαγωγείς του CYP3A

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμπης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A, καθώς θα εμφανιστεί μείωση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση της τροφής

Θα πρέπει να αποφεύγονται τα προϊόντα από γκρέιπφρουτ, συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ και άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βοσουτινίμπη

Αναστολείς του CYP3A

Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, μιμπεφραδίλη, ινδιναβίρη,

λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, μοσεπεβίρη, τελαπρεβίρη, των προϊόντων από γκρέιπφρουτ συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ) ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε φλουκοναζόλη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, κριζοτινίμη, ιματινίμη), καθώς θα εμφανιστεί αύξηση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμης στο πλάσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ήπιων αναστολέων του CYP3A με βοσουτινίμη.

Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του ένζυμου CYP3A, εάν είναι δυνατό.

Εάν είναι αναγκαία η χορήγηση ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμη, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με βοσουτινίμη ή μείωσης της δόσης της βοσουτινίμης.

Σε μία μελέτη με 24 υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκαν 5 ημερήσιες δόσεις των 400 mg κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A) με μία εφάπαξ δόση των 100 mg βοσουτινίμης υπό συνθήκες νηστείας, η κετοκοναζόλη αύξησε τη C_{max} της βοσουτινίμης κατά 5,2 φορές και την AUC της βοσουτινίμης στο πλάσμα κατά 8,6 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση της βοσουτινίμης μόνο.

Σε μια μελέτη με 20 υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκαν μία άπαξ δόση 125 mg απρεπιτάντης (ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A) με μία άπαξ δόση 500 mg βοσουτινίμης υπό συνθήκες σίτισης, η απρεπιτάντη αύξησε τη C_{max} της βοσουτινίμης κατά 1,5 φορά και την AUC της βοσουτινίμης στο πλάσμα κατά 2,0 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση της βοσουτινίμης μόνο.

Επαγωγείς του CYP3A

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της βοσουτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A [συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)] ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε βοξεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη), καθώς θα εμφανιστεί μείωση της συγκέντρωσης της βοσουτινίμης στο πλάσμα.

Βάσει της μεγάλης μείωσης της έκθεσης στη βοσουτινίμη που σημειώθηκε κατά τη συγχορήγηση της βοσουτινίμης με ριφαμπικίνη, η αύξηση της δόσης της βοσουτινίμης κατά τη συγχορήγηση του με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν είναι πιθανό να αντισταθμίσει επαρκώς την απώλεια της έκθεσης.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ήπιων επαγωγέων του CYP3A με βοσουτινίμη.

Μετά τη συγχορήγηση άπαξ δόσης βοσουτινίμης με 6 ημερήσιες δόσεις των 600 mg ριφαμπικίνης σε 24 υγιή άτομα σε κατάσταση σίτισης, η έκθεση (C_{max} και AUC στο πλάσμα) στη βοσουτινίμη μειώθηκε σε 14% και 6%, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν κατά τη μονοθεραπεία με βοσουτινίμη 500 mg.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (Proton pump inhibitors, PPIs)

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της PPIsb με PPIs. Τα αντιόξινα βραχείας δράσης θα πρέπει να εξετάζονται ως εναλλακτική θεραπεία έναντι των PPIs, ενώ πρέπει να διαχωρίζονται οι ώρες χορήγησης της βοσουτινίμης και των αντιοξίνων (δηλ., η βοσουτινίμη να λαμβάνεται το πρωί και τα αντιόξινα το βράδυ), όποτε αυτό είναι δυνατό. Η βοσουτινίμη παρουσιάζει εξαρτώμενη από το pH υδατοδιαλυτότητα *in vitro*. Κατά τη συγχορήγηση άπαξ από στόματος δόσης βοσουτινίμης (400 mg) με πολλαπλές από του στόματος δόσεις λανσοπραζόλης (60 mg) σε μία μελέτη 24 υγιών ατόμων υπό συνθήκες νηστείας, η C_{max} και η AUC της βοσουτινίμης μειώθηκαν σε 54% και 74%, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η βοσουτινίμη (400 mg) μόνο.

Επιδράσεις της βοσουτινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μια μελέτη με 27 υγιή άτομα στα οποία συγχωρηγήθηκαν μία άπαξ δόση 500 mg βοσουτινίμπης με μία άπαξ δόση 150 mg dabigatran etexilate mesylate (ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης [P-gp]) υπό συνθήκες σίτισης, η βοσουτινίμπη δεν αύξησε τη C_{max} ή την AUC της δαβιγατράνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με τη χορήγηση του dabigatran etexilate mesylate μόνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η βοσουτινίμπη δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις της P-gp.

Μία *in vitro* μελέτη υποδεικνύει ότι είναι απίθανο να παρουσιαστούν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε θεραπευτικές δόσεις ως αποτέλεσμα επαγωγής του μεταβολισμού των φαρμάκων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 από τη βοσουτινίμπη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι είναι απίθανο να παρουσιαστούν κλινικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε θεραπευτικές δόσεις ως αποτέλεσμα αναστολής του μεταβολισμού των φαρμάκων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5 από τη βοσουτινίμπη.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η βοσουτινίμπη έχει χαμηλή δυνατότητα αναστολής της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein - BCRP, συστηματικά), το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, OATP1B3, τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT3, τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, αλλά μπορεί να έχει τη δυνατότητα αναστολής της BCRP στη γαστρεντερική οδό και του OCT1.

Ανταρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT

Η βοσουτινίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να παρουσιάσουν παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών εκείνων που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως την αμιοδαρόνη, την δισοπυραμίδη, την προκαϊναμίδη, την κινιδίνη και τη σοταλόλη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT όπως τη χλωροκίνη, την αλοφαντρίνη, την κλαριθρομυκίνη, τη δομπεριδόνη, την αλοπεριδόλη, τη μεθαδόνη και την μοξιφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη βοσουτινίμπη. Επιπλέον, θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή στην ασθενή ότι ο έμετος ή η διάρροια μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, εμποδίζοντας την πλήρη απορρόφηση.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της βοσουτινίμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν συνιστάται η χρήση της βοσουτινίμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Αν η βοσουτινίμπη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μία ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει βοσουτινίμπη, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βοσουτινίμπη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη της ραδιοσημασμένης με [^{14}C] βοσουτινίμπης σε επίμυες έδειξε έκκριση ραδιενέργειας προερχόμενης από τη βοσουτινίμπη στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να

αποκλειστεί ο δυνητικός κίνδυνος για τα θηλάζοντα βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοσουτινίμη.

Γονιμότητα

Βάσει μη κλινικών ευρημάτων, η βοσουτινίμη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα στους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με βοσουτινίμη συνιστάται να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας εξαιτίας της πιθανότητας μειωμένης γονιμότητας λόγω της θεραπείας με βοσουτινίμη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βοσουτινίμη δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, εάν κάποιος ασθενής που λαμβάνει βοσουτινίμη εμφανίσει ζάλη, κόπωση, διαταραχές της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με ενδεχόμενο αντίκτυπο στην ικανότητα ασφαλούς οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, πρέπει να απέχει από αυτές τις δραστηριότητες για όσο διάστημα επιμένουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά 1.272 ασθενείς με λευχαιμία έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση μονοθεραπείας με βοσουτινίμη. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 13,8 μήνες (εύρος: 0,03 έως 123,3 μήνες). Οι ασθενείς αυτοί ήταν είτε νεοδιαγνωσθέντες με ΧΜΛ χρόνιας φάσης είτε ανθεκτικοί ή μη ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ χρόνιας, επιταχυνόμενης, ή βλαστικής φάσης είτε με Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ). Από τους ασθενείς αυτούς, 268 (αρχική δόση 400 mg) και 248 (αρχική δόση 500 mg) προέρχονται από 2 μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με ΧΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, 570 και 63 είναι από τις 2 μελέτες Φάσης 1/2 σε προθεραπευμένες Ph+ λευχαιμίες και 123 ασθενείς από μία μελέτη Φάσης 4 σε ασθενείς με ΧΜΛ που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14,1 μήνες (εύρος: 0,3 έως 24,7 μήνες), 61,6 μήνες (0,03 έως 99,6 μήνες), 11,1 μήνες (εύρος, 0,03 έως 123,3 μήνες), 30,2 μήνες (εύρος: 0,3 έως 85,6 μήνες) και 5,7 μήνες (εύρος, 0,07 έως 17,8 μήνες), αντίστοιχα. Οι αναλύσεις ασφάλειας συμπεριέλαβαν δεδομένα από μια εξελισσόμενη μελέτη επέκτασης.

Τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια οποιουδήποτε βαθμού τοξικότητας αναφέρθηκε στους 1.240 (97,5%) ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για $\geq 20\%$ των ασθενών ήταν διάρροια (78,1%), ναυτία (40,8%), θρομβοπενία (34,9%), κοιλιακό άλγος (34,0%), έμετος (33,0%), εξάνθημα (31,5%), αναιμία (25,6%), πυρεξία (21,8%), κόπωση (21,4%) και αυξημένη ALT (25,0%). Τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 αναφέρθηκε στους 814 (63,9%) ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που αναφέρθηκαν για $\geq 5\%$ των ασθενών ήταν θρομβοπενία (20,3%), αναιμία (10,2%), ουδετεροπενία (10,5%), αυξημένη ALT (12,7%), διάρροια (9,6%), εξάνθημα (5,0%), αυξημένη λιπάση (8,2%) και αυξημένη AST (5,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της βοσουτινίμης (Πίνακας 2). Αυτές αποτελούν μία εκτίμηση των δεδομένων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από 1.272 ασθενείς είτε με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ χρόνιας φάσης ή με ΧΜΛ χρόνιας, επιταχυνόμενης ή βλαστικής φάσης ανθεκτικοί ή μη ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία είτε με Ph+ ΟΛΛ οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση μονοθεραπείας με βοσουτινίμη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες για τη βοσοουτινίμη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενούς λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), ρινοφαρυγγίτιδα
Συχνές	Πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης της άτυπης πνευμονίας), γρίπη, βρογχίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Θρομβοπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων), ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων), αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης αιμοσφαιρίνης)
Συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων)
Όχι συχνές	Εμψύρετη ουδετεροπενία, κοκκιοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Αναφυλακτική καταπληξία, υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Αφυδάτωση, υπερκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη, δυσγευσία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Περικαρδιακή συλλογή, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου μακρού QTc)
Όχι συχνές	Περικαρδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, της ιδιοπαθούς υπέρτασης, της υπερτασικής κρίσης)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	Δύσπνοια, βήχας
Συχνές	Υπεζωκοτική συλλογή
Όχι συχνές	Πνευμονική υπέρταση, αναπνευστική ανεπάρκεια, οξύ πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής δυσφορίας, άλγους κάτω κοιλιακής χώρας, άλγους άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακής ευαισθησίας, γαστρεντερικού άλγους)
Συχνές	Γαστρίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του πρωκτού, της γαστρορραγίας, της αιμορραγίας του εντέρου, της αιμορραγίας του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, της αιμορραγίας του ορθού)
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της οξείας παγκρεατίτιδας)

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
Συχνές	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας, της τοξικής ηπατίτιδας, της ηπατικής διαταραχής), μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, της αυξημένης δοκιμασίας ηπατικής λειτουργίας και των αυξημένων τρανσαμινασών), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (συμπεριλαμβανομένης της υπερχολερυθριναιμίας), αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση
Όχι συχνές	Ηπατική βλάβη (συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του γενικευμένου εξανθήματος, του κηλιδώδους εξανθήματος, του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, του βλατιδώδους εξανθήματος, του κνησμώδους εξανθήματος)
Συχνές	Κνίδωση, ακμή, κνησμός
Όχι συχνές	Αποφολιδωτικό εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα
Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson **, τοξική επιδερμική νεκρόλυση **
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία
Συχνές	Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία, εξασθένιση, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, του εντοπισμένου οιδήματος, του περιφερικού οιδήματος), κόπωση (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος κακουχίας)
Συχνές	Θωρακικό άλγος (συμπεριλαμβανομένης θωρακικής δυσφορίας), άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση (συμπεριλαμβανομένης της υπερλιπασαιμίας)
Συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος

** Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι περιγραφές που περιλαμβάνονται παρακάτω βασίζονται στον πληθυσμό των 1.272 ασθενών που αναλύθηκε για την ασφάλεια οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της βοσουτινίμπης είτε για νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση είτε για ασθενείς οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με ΧΜΛ σε χρόνια, επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση ή με Ph+ ΟΛΛ.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Από τους 297 (23%) ασθενείς με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών αναιμίας, 3 ασθενείς διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμπης λόγω αναιμίας. Στους ασθενείς αυτούς, η μέγιστη τοξικότητα Βαθμού 1 ή 2 εμφανίστηκε σε 174 (58%) ασθενείς, Βαθμού 3 σε 96 ασθενείς (32%), και Βαθμού 4 σε 27 (9%) ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 28 ημέρες (εύρος: 1 έως 2.633 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά σύμβαμα ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.529 ημέρες).

Από τους 197 (15%) ασθενείς με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών ουδετεροπενίας, 15 ασθενείς διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμπης λόγω ουδετεροπενίας. Συμβάματα μέγιστου Βαθμού 1 ή 2 εμφανίστηκαν σε 63 (32%) ασθενείς. Η μέγιστη τοξικότητα ουδετεροπενίας Βαθμού 3 εμφανίστηκε σε 90 (46%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 44 (22%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο

σύμβαμα ήταν 59 ημέρες (εύρος 27 έως 505 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά σύμβαμα ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 913 ημέρες).

Από τους 445 (35%) ασθενείς με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών θρομβοπενίας, 41 (9%) ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με βοσουτινίμη λόγω θρομβοπενίας. Συμβάματα μέγιστου Βαθμού 1 ή 2 εμφανίστηκαν σε 186 (42%) ασθενείς. Η μέγιστη τοξικότητα θρομβοπενίας Βαθμού 3 εμφανίστηκε σε 161 (36%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 98 (22%) ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες θρομβοπενίας, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 28 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.688 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά σύμβαμα ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.762 ημέρες).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μεταξύ των ασθενών με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήσεων είτε της ALT είτε της AST (όλων των βαθμών), ο διάμεσος χρόνος έναρξης που παρατηρήθηκε ήταν 29 ημέρες με εύρος από την έναρξη, 1 έως 2.465 ημέρες για ALT και AST. Η διάμεση διάρκεια ενός συμβάματος ήταν 18 ημέρες (εύρος: 1 έως 775 ημέρες) και 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 803 ημέρες) για ALT και AST, αντίστοιχα.

Σε ολόκληρο το πρόγραμμα ανάπτυξης, παρουσιάστηκε ταυτόχρονη αύξηση της τιμής των τρανσαμινασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ και της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ με αλκαλική φωσφατάση $< 2 \times \text{ULN}$ χωρίς εναλλακτική αιτία, σε 1/1.611 ($< 0,1\%$) άτομα που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη. Αυτό το εύρημα εντοπίστηκε σε μια μελέτη της βοσουτινίμης σε συνδυασμό με λετροζόλη σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKIs. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Από τους 994 (78%) ασθενείς στους οποίους παρουσιάστηκε διάρροια, 10 ασθενείς διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμης λόγω του συγκεκριμένου συμβάματος. Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δόθηκαν για τη θεραπεία της διάρροιας σε 662 (66%) ασθενείς. Η μέγιστη τοξικότητα της διάρροιας ήταν Βαθμού 1 ή 2 στο 88% των ασθενών, Βαθμού 3 στο 12% των ασθενών, 1 ασθενής ($< 1\%$) παρουσίασε ένα σύμβαμα Βαθμού 4. Μεταξύ των ασθενών με διάρροια, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 2.415 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια οποιουδήποτε βαθμού διάρροιας ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 2.511 ημέρες).

Μεταξύ των 994 ασθενών που εμφάνισαν διάρροια, 180 ασθενείς (18%) αντιμετωπίστηκαν με διακοπή της θεραπείας και σε 170 (94%) από αυτούς επαναχορηγήθηκε η βοσουτινίμη. Από αυτούς στους οποίους έγινε επαναχορήγηση, οι 167 (98%) δεν εμφάνισαν ένα μεταγενέστερο σύμβαμα ή δεν διέκοψαν τη λήψη της βοσουτινίμης λόγω εμφάνισης μεταγενέστερου συμβάματος διάρροιας.

Καρδιακές διαταραχές

Τέσσερις ασθενείς (0,3%) παρουσίασαν παράταση του διαστήματος QTcF (μεγαλύτερη από 500 ms). Εννέα (0,8%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση του QTcF από την αρχική τιμή υπερβαίνοντας τα 60 ms. Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc, κατά την έναρξη, δεν συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.3).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, η εμπειρία για την υπερδοσολογία με βοσουτινίμη περιορίστηκε σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερδοσολογία με βοσουτινίμη πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE14.

Μηχανισμός δράσης

Η βοσουτινίμη ανήκει στη φαρμακολογική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστά ως αναστολείς κινάσης. Η βοσουτινίμη αναστέλλει την μη φυσιολογική κινάση BCR-ABL που επάγει τη ΧΜΛ. Μελέτες μοντελοποίησης καταδεικνύουν ότι η βοσουτινίμη δεσμεύει την περιοχή της κινάσης του BCR-ABL. Η βοσουτινίμη είναι επίσης αναστολέας των κινασών της οικογένειας Src, συμπεριλαμβανομένων των Src, Lyn και Hck· η βοσουτινίμη αναστέλλει ελάχιστα τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (platelet-derived growth factor, PDGF) και τον υποδοχέα c-Kit.

Σε *in vitro* μελέτες, η βοσουτινίμη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση καθορισμένων κυτταρικών σειρών ΧΜΛ, κυτταρικών σειρών Ph⁺ ΟΛΛ και πρωτογενών πρωτόγονων κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ. Η βοσουτινίμη ανέστειλε 16 από τις 18 ανθεκτικές στην ιματινίμη μορφές της BCR-ABL που εκφράζονται σε μυελοειδείς κυτταρικές σειρές μυός. Η θεραπεία με βοσουτινίμη μείωσε το μέγεθος των όγκων της ΧΜΛ που σχηματίζονται σε αθυμικούς μύες και ανέστειλε την ανάπτυξη μυελογενών όγκων μυών που εκφράζουν ανθεκτικές στην ιματινίμη μορφές της BCR-ABL. Η βοσουτινίμη αναστέλλει επίσης τους υποδοχείς με δράση τυροσινικής κινάσης c-Fms, τους υποδοχείς EphA και B, τις κινάσες της οικογένειας Trk, τις κινάσες της οικογένειας Axl, τις κινάσες της οικογένειας Tec, ορισμένα μέλη της οικογένειας ErbB, τον υποδοχέα χωρίς δράση τυροσινικής κινάσης Csk, τις κινάσες σερίνης/θρεονίνης της οικογένειας Ste20 και 2 εξαρτώμενες από την καλμοδουλίνη πρωτεϊνικές κινάσες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επίδραση της χορήγησης 500 mg βοσουτινίμης στο διορθωμένο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, άπαξ δόσης, διπλά τυφλή (όσον αφορά τη βοσουτινίμη), διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με μοξιφλοξασίνη ανοικτού τύπου μελέτη σε υγιή άτομα.

Τα δεδομένα από αυτήν την μελέτη υποδεικνύουν ότι η βοσουτινίμη δεν παρατείνει το διάστημα QTc σε υγιή άτομα στη δόση των 500 mg ημερησίως με φαγητό και υπό συνθήκες που οδηγούν σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Μετά τη χορήγηση άπαξ από στόματος δόσης 500 mg βοσουτινίμης (θεραπευτική δόση) και 500 mg βοσουτινίμης σε συνδυασμό με 400 mg κετοκοναζόλης (με σκοπό την επίτευξη υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων βοσουτινίμης) σε υγιή άτομα, το ανώτερο όριο του μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) 95% γύρω από τη μέση μεταβολή του QTc ήταν λιγότερο από 10 ms σε όλα τα χρονικά σημεία μετά τη χορήγηση της δόσης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ενδεικτικές για παράταση του διαστήματος QTc.

Σε μία μελέτη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε αυξανόμενη συχνότητα παράτασης του διαστήματος QTc > 450 ms με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Στην κλινική μελέτη Φάσης 1/2 σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για Ph⁺ λευχαιμίες, παρατηρήθηκαν μεταβολές του διαστήματος QTcF > 60 ms από την αρχική τιμή σε 6 (1,1%) από τους 562 ασθενείς. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη 400 mg, δεν υπήρχε κανένας ασθενής στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη με αύξηση > 60 ms συγκριτικά με την αρχική τιμή, όταν το διάστημα QT

διορθώθηκε με χρήση του τύπου Fridericia (QTcF). Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν θεραπεία με 500 mg βοσουτινίμπης, παρατηρήθηκαν μεταβολές του διαστήματος QTcF > 60 ms από την αρχική τιμή σε 2 (0,8%) από τους 248 ασθενείς που έλαβαν βοσουτινίμπη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το προαρρυθμικό δυναμικό της βοσουτινίμπης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινική μελέτη σε μη προθεραπευμένη ΧΜΛ χρόνιας φάσης

Μελέτη βοσουτινίμπης 400 mg

Πραγματοποιήθηκε μια ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη ανωτερότητας 2 σκελών, Φάσης 3, για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των 400 mg βοσουτινίμπης μία φορά ημερησίως, μεμονωμένα, συγκριτικά με τα 400 mg ιματινίμπης μία φορά ημερησίως μεμονωμένα, σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η δοκιμή τυχαιοποίησε 536 ασθενείς (268 σε κάθε ομάδα θεραπείας) με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ή Ph- ΧΜΛ (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία - intent-to-treat [ITT]) συμπεριλαμβανομένων 487 ασθενών με Ph+ ΧΜΛ που φέρουν μετάγραφα b2a2 και/ή b3a2 και αρχικό αριθμό αντιγράφων BCR-ABL > 0 (τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία- [mITT]).

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό που παρουσίαζε μείζονα μοριακή ανταπόκριση (major molecular response - MMR) στους 12 μήνες (48 εβδομάδες) στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμπη συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα θεραπείας με ιματινίμπη, στον πληθυσμό mITT. Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 ABL μεταγράφων που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συγκαταλέγονταν η MMR έως τους 18 μήνες, η διάρκεια της MMR, η CCyR έως τους 12 μήνες, η διάρκεια της CCyR, η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση (event-free survival - EFS) και η συνολική επιβίωση (overall survival - OS). Ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση μέχρι τον Μήνα 12, ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο, ορίστηκε η απουσία Ph+ μεταφάσεων σε ανάλυση ζωνών χρωμοσωμάτων ≥ 20 μεταφάσεων που προήλθαν από υλικό αναρρόφησης μυελού των οστών ή με MMR, εάν δεν ήταν διαθέσιμη επαρκής κυτταρογενετική αξιολόγηση. Οι τιμές-p για τα άλλα καταληκτικά σημεία εκτός της MMR στους 12 μήνες και της CCyR έως τους 12 μήνες δεν έχουν προσαρμοστεί για πολλαπλές συγκρίσεις.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού mITT ήταν καλά εξισορροπημένα μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας όσον αφορά την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν τα 52 έτη για την ομάδα της βοσουτινίμπης και τα 53 έτη για την ομάδα της ιματινίμπης, με 19,5% και 17,4% των ασθενών να είναι 65 ετών και άνω, αντίστοιχα), το φύλο (γυναίκες 42,3% και 44,0%, αντίστοιχα) και τη φυλή (Καυκάσια 77,6% και 77,2%, Ασιατική 12,2% και 12,4%, Μαύρη ή Αφροαμερικανική 4,1% και 4,1% και Άλλη 5,7% και 5,8%, αντίστοιχα και 1 άγνωστη σε κάθε ομάδα).

Μετά από τουλάχιστον 12 μήνες παρακολούθησης στον mITT πληθυσμό, 77,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με βοσουτινίμπη (N=241) και 72,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ιματινίμπη (N=239) εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία πρώτης γραμμής.

Μετά από τουλάχιστον 12 μήνες παρακολούθησης στον πληθυσμό mITT, οι διακοπές λόγω προόδου της νόσου σε ΧΜΛ επιταχυνόμενης ή βλαστικής φάσης για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βοσουτινίμπη ήταν 0,4% συγκριτικά με 1,7% για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ιματινίμπη. Πέντε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βοσουτινίμπη και 7 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ιματινίμπη μετέπεσαν σε ΧΜΛ επιταχυνόμενης ή βλαστικής φάσης. Διακοπές λόγω υποβέλτιστης ανταπόκρισης ή αποτυχίας της θεραπείας, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή, συνέβησαν στο 2,0% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμπη συγκριτικά με το 6,3% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με ιματινίμπη. Ένας ασθενής στην ομάδα της βοσουτινίμπης και 7 ασθενείς στην ομάδα της ιματινίμπης απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 3:

Πίνακας 3 - Σύνοψη MMR στους Μήνες 12 και 18 και CCyR έως τον Μήνα 12, ανά ομάδα θεραπείας στον mITT πληθυσμό

Ανταπόκριση	Βοσουτινίμπη (N=246)	Ιματινίμπη (N=241)	Μονόπλευρη τιμή-p
Μείζων μοριακή ανταπόκριση (n, %)			
MMR τον Μήνα 12 (95% CI)	116 (47,2) ^α (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	0,0100 ^α
MMR τον Μήνα 18 (95% CI)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	0,0208 ^β
Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση έως τον Μήνα 12 (n, %)			
CCyR (95% CI)	190 (77,2) ^α (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	0,0037 ^α

Σημείωση: Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 ABL μεταγράφων που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο. Ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση ορίστηκε η απουσία Ph+ μεταφάσεων σε ανάλυση ζωνών χρωμοσωμάτων ≥ 20 μεταφάσεων που προήλθαν από υλικό αναρρόφησης μυελού των οστών ή με MMR, εάν δεν ήταν διαθέσιμη επαρκής κυτταρογενετική αξιολόγηση.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR=πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση, mITT=τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, MMR=Μείζων μοριακή ανταπόκριση, N/n=αριθμός ασθενών, Ph+=θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας.

^α Στατιστικά σημαντική σύγκριση σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας, με βάση τη δοκιμασία

CMH, στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή και βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

^β Με βάση τη δοκιμασία CMH, στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή και βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

Τον Μήνα 12, το ποσοστό MR⁴ (που ορίζεται ως $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 4 από την τυποποιημένη αρχική τιμή] με ελάχιστο αριθμό 9.800 μεταγραφημάτων ABL) ήταν υψηλότερο στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμπη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμπη στον mITT πληθυσμό (20,7% [95% CI: 15,7%, 25,8%] έναντι 12,0% [95% CI: 7,9%, 16,1%], αντίστοιχα, μονόπλευρη τιμή-p=0,0052).

Τους μήνες 3, 6 και 9, το ποσοστό των ασθενών με MMR ήταν υψηλότερο στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμπη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμπη (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 - Σύγκριση MMR τους Μήνες 3, 6 και 9 ανά θεραπεία στον mITT πληθυσμό

Χρόνος	Αριθμός (%) ασθενών με MMR		Μονόπλευρη τιμή p ^α
	Βοσουτινίμπη (N=246)	Ιματινίμπη (N=241)	
Μήνας 3 (95% CI)	10 (4,1) (1,6, 6,5)	4 (1,7) (0,0, 3,3)	0,0578
Μήνας 6 (95% CI)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	< 0,0001
Μήνας 9 (95% CI)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	0,0015

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίστηκαν στον αριθμό των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας. Ως MMR ορίστηκε ο λόγος BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ βάσει της διεθνούς κλίμακας (που αντιστοιχεί σε λογαριθμική μείωση ≥ 3 από την τυποποιημένη αρχική τιμή) με ελάχιστο αριθμό 3.000 μεταγράφων ABL που αξιολογήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, ΧΜΛ=χρόνια μυελογενής λευχαιμία, mITT=τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, MMR=μείζων μοριακή ανταπόκριση, Ph+=θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας.

^a Η τιμή p βασίστηκε στη δοκιμασία CMH, στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή και βαθμολογία Sokal κατά την τυχαιοποίηση.

Η αθροιστική επίπτωση της MMR, προσαρμοσμένη με βάση τον συναγωνιστικό κίνδυνο διακοπής της θεραπείας χωρίς MMR, ήταν υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμη στον πληθυσμό mITT (45,1% [95% CI: 38,8%, 51,2%] έναντι 33,7% [95% CI: 27,8%, 39,6%] την Εβδομάδα 48, αναλογία κινδύνου [hazard ratio - HR] από ένα στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων υποκατανομής: 1,35 [95% CI: 1,07, 1,70], μονόπλευρη τιμή-p=0,0086). Ο διάμεσος χρόνος έως την MMR για όσους ανταποκρίθηκαν ήταν 24,7 εβδομάδες έναντι 36,3 εβδομάδων για την ομάδαθεραπείας με βοσουτινίμη και ιματινίμη, αντίστοιχα, στον mITT πληθυσμό.

Η αθροιστική επίπτωση της CCyR, προσαρμοσμένη με βάση τον συναγωνιστικό κίνδυνο διακοπής της θεραπείας χωρίς CCyR, ήταν υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας με βοσουτινίμη συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με ιματινίμη στον mITT πληθυσμό (79,1% [95% CI: 73,4%, 83,7%] έναντι 67,3% [95% CI: 60,9%, 72,8%] την Εβδομάδα 48, HR: 1,38 [95% CI: 1,13, 1,68], μονόπλευρη τιμή-p=0,0003). Ο διάμεσος χρόνος έως την CCyR (για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο) ήταν 23,9 εβδομάδες στην ομάδα της βοσουτινίμης συγκριτικά με 24,3 εβδομάδες στην ομάδα της ιματινίμης.

Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier της OS στις 48 εβδομάδες για ασθενείς που λάμβαναν βοσουτινίμη και ιματινίμη στον mITT πληθυσμό ήταν 99,6% (95% CI: 97,1%, 99,9%) και 97,9% (95% CI: 95,0%, 99,1%), αντίστοιχα.

Δεν προκλήθηκαν πρόσθετοι θάνατοι ή μεταβολές στον ITT πληθυσμό.

Κλινική μελέτη σε ΧΜΛ σε χρόνια φάση, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική φάση με ανοχή ή μη ανεκτικότητα σε ιματινίμη

Διεξήχθη μια πολυκεντρική, ανοιχτή δοκιμή μονού σκέλους, Φάσης 1/2, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της βοσουτινίμης 500 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή μη ανεκτικότητα σε ιματινίμη με διαφορετικές κοόρτες για νόσο σε χρόνια, επιταχυνόμενη και βλαστική φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 TKI (ιματινίμη) ή περισσότερους από 1 TKI (ιματινίμη ακολουθούμενη από δασατινίμη και/ή νιλοτινίμη).

Υπήρχαν 570 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βοσουτινίμη σε αυτή τη μελέτη συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 μόνο TKI (ιματινίμη), ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη και τουλάχιστον 1 επιπλέον TKI (δασατινίμη και/ή νιλοτινίμη), ασθενών με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 τουλάχιστον TKI (ιματινίμη) και ασθενών με Ph+ ΟΛΛ που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 τουλάχιστον TKI (ιματινίμη).

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό της μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (Major Cytogenetic Response - MCyR) κατά την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση με ανοχή στην ιματινίμη, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 μόνο TKI (ιματινίμη). Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλαμβάνουν το αθροιστικό ποσοστό MCyR, το χρόνο μέχρι την επίτευξη και τη διάρκεια της MCyR, και το χρόνο μέχρι την επίτευξη και τη διάρκεια της CHR, σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια

φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 μόνο TKI (ιματινίμπη). Για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία τόσο με ιματινίμπη όσο και με τουλάχιστον 1 επιπλέον TKI, τα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το αθροιστικό ποσοστό MCyR, το χρόνο μέχρι την επίτευξη και τη διάρκεια της MCyR, και το χρόνο μέχρι την επίτευξη και τη διάρκεια της CHR. Για τους ασθενείς με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και σε βλαστική φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με 1 τουλάχιστον TKI (ιματινίμπη), τα καταληκτικά σημεία ήταν η αθροιστική συνολική αιματολογική ανταπόκριση (Overall Haematologic Response - OHR) και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη και η διάρκεια της OHR. Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλαμβάνουν τη μεταβολή σε επιταχυνόμενη φάση/βλαστική φάση, την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση και την OS για όλες τις κοόρτες.

Χρόνια φάση

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη και τουλάχιστον 1 επιπλέον TKI (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 48 μηνών, διάμεση διάρκεια θεραπείας 9 μηνών και 24,4% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 48 μήνες) και τα αποτελέσματα για ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη μόνο (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, διάμεση διάρκεια θεραπείας 26 μηνών και 40,5% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 60 μήνες) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Ασθενείς με ΧΜΛ επιταχυνόμενης και βλαστικής φάσης

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ασθενών με Ph+ ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση (ελάχιστη παρακολούθηση 48 μηνών, διάμεση διάρκεια θεραπείας 10 μηνών και 17,7% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 48 μήνες) και σε βλαστική φάση (ελάχιστη παρακολούθηση 48 μηνών και διάμεση διάρκεια θεραπείας 2,8 μηνών και 3,1% εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στους 60 μήνες) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 - Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια και προχωρημένη φάση*

	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη μόνο	Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση με προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη και δασατινίμπη ή νιλοτινίμπη	Επιταχυνόμενη Φάση με προηγούμενη θεραπεία τουλάχιστον με ιματινίμπη	Βλαστική Φάση με προηγούμενη θεραπεία τουλάχιστον με ιματινίμπη
Αθροιστική κυτταρογενετική ανταπόκριση^α	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% CI)	59,5 (53,3, 65,5) 49,6 (43,4, 55,8)	40,2 (31,0, 49,9)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
CCyR, % (95% CI)		32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
Χρόνος έως τη MCyR για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο^β, εβδομάδες (95% CI)	12,3 (12,1, 12,7)	12,3 (12,0, 14,1)	12,0 (11,9, 12,1)	8,2 (4,3, 12,0)
Διάρκεια της MCyR^β	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M το έτος 1/2, % (95% CI)^γ	76,4 (68,5, 82,5) 71,1 (62,6, 78,0)	72,0 (55,1, 83,4) 69,3 (52,3, 81,3)	62,2 (41,1, 77,6) 46,7 (27,1, 64,1)	21,2 (5,2, 44,2) 21,2 (5,2, 44,2)
K-M το έτος 4/5, % (95% CI)^γ	N/R	N/R	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9, 38,3)
Διάμεση, εβδομάδες (95% CI)				

Αθροιστική αιματολογική ανταπόκριση^δ	N=283	N=117	N=72	N=60
Συνολική, % (95% CI)	N/A	N/A	56,9 (44,7, 68,6)	28,3 (17,5, 41,4)
Μείζων, % (95% CI)	N/A	N/A	47,2 (35,3, 59,3)	18,3 (9,5, 30,4)
Πλήρης, % (95% CI)	86,6 (82,0, 90,3)	73,5 (64,5, 81,2)	33,3 (22,7, 45,4)	16,7 (8,3, 28,5)
Χρόνος έως την OHR για όσους ανταποκρίθηκαν μόνο^β, εβδομάδες (95% CI)	N/A	N/A	12,0 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
Διάρκεια των CHR/OHR^ε	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M το έτος 1/2, % (95% CI)^γ	71,9 (65,1, 77,6)	73,4 (61,7, 82,1)	78,2 (59,4, 89,0)	28,4 (7,8, 53,9)
K-M το έτος 4/5, % (95% CI)^γ	66,0 (58,8, 72,3)	62,9 (50,1, 73,3)	52,0 (32,3, 68,5)	19,0 (3,3, 44,5)
Διάμεση, εβδομάδες (95% CI)	N/R	N/R	207,0 (63,1, N/E)	32,0 (29,0, 54,6)
Μεταβολή σε Επιταχυνόμενη Φάση/Βλαστική Φάση^{στ}	N=284	N=119	N=79	N/A
Μετάλλαξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, n	15	5	3	
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση^{στ}	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M το έτος 1/2, % (95% CI)^γ	80,0	75,1	66,8	16,1
K-M το έτος 4/5, % (95% CI)^γ	(73,9, 84,8)	(64,6, 82,9)	(53,4, 77,1)	(6,6, 29,3)
Διάμεση, μήνες (95% CI)	72,5	65,1	40,8	8,0
	(65,6, 78,2)	(53,1, 74,8)	(26,6, 54,5)	(1,7, 21,2)
	N/R	N/R	22,1	4,4
			(14,6, N/E)	(3,2, 8,5)
Ολική Επιβίωση^{στ}	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M το έτος 1/2, % (95% CI)^γ	91,2 (87,1, 94,0)	91,3 (84,5, 95,2)	78,1 (67,1, 85,8)	42,1 (29,7, 53,9)
K-M το έτος 4/5, % (95% CI)^γ	83,1 (77,5, 87,4)	77,0 (66,9, 84,4)	58,4 (45,6, 69,1)	20,1 (6,2, 39,8)
Διάμεση, μήνες (95% CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7, 19,7)

*Για τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε υποομάδα ασθενών που αντιστοιχεί στην εγκεκριμένη ένδειξη, βλ. ανωτέρω κείμενο.

Ημερομηνία λήψης των δεδομένων: 02Οκτ2015

Κριτήρια Κυτταρογενετικής Ανταπόκρισης: η Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση περιλάμβανε Πλήρεις [0% Ph+ μεταφάσεις του μυελού των οστών ή < 1% θετικά κύτταρα από φθορίζουσα in situ υβριδοποίηση (fluorescent in situ hybridization - FISH)] ή εν μέρει (1%-35%) κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις. Οι κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις βασίστηκαν στο ποσοστό των Ph+ μεταφάσεων μεταξύ ≥ 20 μεταφασικών κυττάρων σε κάθε δείγμα μυελού των οστών. Η ανάλυση FISH (≥ 200 κύτταρα) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για κυτταρογενετικές αξιολογήσεις μετά την έναρξη εάν ≥ 20 μεταφάσεις δεν ήταν διαθέσιμες.

Συνολική αιματολογική ανταπόκριση (OHR)=μείζων αιματολογική ανταπόκριση (πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + καμία ένδειξη για λευχαιμία) ή επιστροφή σε χρόνια φάση (RCP). Όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες. Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) για ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη και σε βλαστική φάση: αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) μικρότερος από ή ίσος με τα καθιερωμένα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ULN), αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από ή ίσος με 100.000/mm³ και μικρότερος από 450.000/mm³, απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (absolute neutrophil count - ANC) μεγαλύτερος από ή ίσος με 1,0 x 10⁹ /L, όχι βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, λιγότερο από 5% μυελοκύτταρα + μεταμυελοκύτταρα στο μυελό

των οστών, λιγότερο από 20% βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα, και όχι εξωμυελική συμμετοχή. Καμία ένδειξη για λευχαιμία (No evidence of leukaemia - NEL): πληρεί όλα τα άλλα κριτήρια για CHR εκτός εάν υπάρχει θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από ή ίσος με 20.000/mm³ και μικρότερος από 100.000/mm³) και/ή ουδετεροπενία (ANC μεγαλύτερος από ή ίσος με 0,5 x 10⁹/L και μικρότερος από 1,0 x 10⁹/L). Επιστροφή σε χρόνια φάση (RCP) = εξάλειψη των στοιχείων που καθορίζουν τις επιταχυνόμενες ή βλαστικές φάσεις αλλά παραμονή σε χρόνια φάση.

Συντμήσεις: AP=επιταχυνόμενη φάση, BP=βλαστική φάση, Ph+=θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, CP=χρόνια φάση, ΧΜΛ=χρόνια μυελογενής λευχαιμία, K-M=Karlan-Meier, N/n=αριθμός ασθενών, N/A=δεν εφαρμόζεται, N/R=δεν επιτεύχθηκε μέχρι το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης, N/E=μη εκτιμήσιμο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MCyR=μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση, CCyR=πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση, OHR=συνολική αιματολογική ανταπόκριση, CHR=πλήρης αιματολογική ανταπόκριση.

^α Περιλαμβάνει ασθενείς (N) με έγκυρη αξιολόγηση αναφοράς. Οι αναλύσεις επιτρέπουν σε αυτούς που ανταποκρίνονταν κατά την έναρξη και οι οποίοι διατήρησαν την ανταπόκριση μετά την έναρξη να ορίζονται ως ανταποκρινόμενοι. Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (χρόνος από την πρώτη δόση του τελευταίου ασθενούς έως την ημέρα λήψης των δεδομένων) 60 μηνών για τη χρόνια φάση με θεραπεία με ιματινίμη μόνο και 48 μηνών για τη χρόνια φάση με θεραπεία με ιματινίμη και τουλάχιστον έναν 1 άλλο TKI, για την επιταχυνόμενη φάση και για τη βλαστική φάση.

^β Περιλαμβάνει ασθενείς (N) στους οποίους επιτεύχθηκε ή διατηρήθηκε MCyR.

^γ Έτη 2 (Μήνας 24) και 5 (60 μήνες) για ασθενείς σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με ιματινίμη μόνο και Έτη 1 (Μήνας 12) και 4 (48 μήνες) για ασθενείς σε χρόνια φάση που έλαβαν θεραπεία με ιματινίμη και τουλάχιστον 1 άλλο TKI, επιταχυνόμενη και βλαστική φάση.

^δ Το μέγεθος του δείγματος (N) περιλαμβάνει ασθενείς με έγκυρη αιματολογική αξιολόγηση έναρξης. Οι αναλύσεις αυτές επιτρέπουν σε αυτούς που ανταποκρίνονταν κατά την έναρξη και οι οποίοι διατήρησαν την ανταπόκριση μετά την έναρξη να ορίζονται ως ανταποκρινόμενοι.

^ε Περιλαμβάνει ασθενείς (N) στους οποίους επιτεύχθηκε ή διατηρήθηκε CHR για ασθενείς σε χρόνια φάση και OHR για ασθενείς σε επιταχυνόμενη και βλαστική φάση.

^{στ} Περιλαμβάνει ασθενείς (N) οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση βοσουτινίμης

Βάσει των περιορισμένων κλινικών δεδομένων από τη μελέτη Φάσης 1/2, παρατηρήθηκαν κάποιες ενδείξεις κλινικής δραστηριότητας σε ασθενείς με BCR-ABL μεταλλάξεις (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6 – Ανταπόκριση με βάση την κατάσταση BCR-ABL μετάλλαξης κατά την έναρξη της θεραπείας σε αξιολογήσιμο πληθυσμό με ΧΜΛ σε χρόνια φάση: προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη και δασατινίμη ή/και νιλοτινίμη (τρίτης γραμμής)

BCR-ABL κατάσταση μετάλλαξης κατά την έναρξη της θεραπείας	Επίπτωση κατά την έναρξη της θεραπείας n (%) ^α	MCyR που επιτεύχθη ή διατηρήθηκε Resp/Eval ^β (%) N=112
Μετάλλαξη που αξιολογήθηκε	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Καμία μετάλλαξη	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Τουλάχιστον 1 μετάλλαξη	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Μεταλλάξεις αντοχής σε δασατινίμη	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Μεταλλάξεις αντοχής σε νιλοτινίμη ^γ	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Ημερομηνία λήψης δεδομένων: 02Οκτ2015

Σημείωση: Οι μεταλλάξεις κατά την έναρξη εντοπίστηκαν πριν την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης των ασθενών.

Συντμήσεις: BCR-ABL=περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής-Abelson, CP=χρόνια φάση, ΧΜΛ=χρόνια μυελογενής λευχαιμία, MCyR=μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση, N/n=αριθμός ασθενών, Resp=ανταποκρινόμενοι, Eval=αξιολογήσιμοι.

^α Το ποσοστό βασίζεται στον αριθμό των ασθενών για τους οποίους υπήρξε αξιολόγηση της μετάλλαξης κατά

την έναρξη της θεραπείας.

^β Ο αξιολογήσιμος πληθυσμός περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι είχαν μία αξιόπιστη αξιολόγηση της νόσου κατά την έναρξη.

^γ 2 ασθενείς είχαν περισσότερες από 1 μεταλλάξεις σε αυτή την κατηγορία.

Σε ένα ασθενή με E255V μετάλλαξη, που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με νιλοτινίμη επιτεύχθη CHR ως η καλύτερη ανταπόκριση.

In vitro έλεγχος έδειξε ότι η βοσουτινίμη είχε περιορισμένη δραστηριότητα έναντι της T315I ή της V299L μετάλλαξης. Επομένως, δεν αναμένεται κλινική δραστηριότητα σε ασθενείς με τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Bosulif σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη ΧΜΛ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερα στοιχεία σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση άπαξ δόσης βοσουτινίμης (500 mg) με τροφή σε υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 34%. Η απορρόφηση ήταν σχετικά αργή, ενώ ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) επιτεύχθηκε μετά από 6 ώρες. Η βοσουτινίμη παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της AUC και της C_{max} στο δοσολογικό εύρος από 200 έως 600 mg. Η λήψη τροφής αύξησε τη C_{max} της βοσουτινίμης κατά 1,8 φορές και την AUC της βοσουτινίμης κατά 1,7 φορές σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Σε ασθενείς με ΧΜΛ σε σταθερή κατάσταση, η C_{max} (γεωμετρικός μέσος, συντελεστής διακύμανσης [CV]%) ήταν 145 (14) ng/ml και η AUC_{ss} (γεωμετρικός μέσος, CV%) ήταν 2.700 (16) ng•h/ml μετά από καθημερινή χορήγηση βοσουτινίμης σε δόση 400 mg μαζί με φαγητό. Μετά τη λήψη 500 mg βοσουτινίμης καθημερινά μαζί με φαγητό, η C_{max} ήταν 200 (6) ng/ml και η AUC_{ss} ήταν 3,640 (12) ng•h/ml. Η υδατοδιαλυτότητα της βοσουτινίμης είναι εξαρτώμενη από το pH και η απορρόφηση μειώνεται όταν το γαστρικό pH αυξάνεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατανομή

Μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας άπαξ δόσης βοσουτινίμης των 120 mg σε υγιή άτομα, η βοσουτινίμη είχε μέσο (% συντελεστής διακύμανσης [CV]) όγκο κατανομής 2.331 (32) l, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βοσουτινίμη κατανέμεται ευρέως στον εξωαγγειακό ιστό.

Η βοσουτινίμη συνδέθηκε εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* (94%) και *ex vivo* σε υγιή άτομα (96%), ενώ η σύνδεση δεν ήταν εξαρτημένη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

In vitro και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βοσουτινίμη (μητρική ουσία) υφίσταται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό στους ανθρώπους. Μετά από χορήγηση άπαξ ή πολλαπλών δόσεων βοσουτινίμης (400 ή 500 mg) σε ανθρώπους, οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες φάνηκε ότι είναι το αποχλωριωμένο οξείδιο της βοσουτινίμης (M2) και η N-απομεθυλωμένη (M5) βοσουτινίμη, ενώ το N-οξείδιο (M6) της βοσουτινίμης ήταν δευτερεύων κυκλοφορών μεταβολίτης. Η συστηματική έκθεση του N-απομεθυλωμένου μεταβολίτη αποτελούσε το 25% της μητρικής ουσίας, ενώ το αποχλωριωμένο οξείδιο του μεταβολίτη αποτελούσε το 19% της μητρικής ουσίας. Και

οι 3 μεταβολίτες εμφάνισαν δράση που αντιστοιχούσε με το $\leq 5\%$ της δράσης της βοσουτινίμπης σε μία δοκιμασία πολλαπλασιασμού ανεξάρτητη από την προσκόλληση των Src-μετασηματισμένων ινοβλαστών. Στα κόπρανα, η βοσουτινίμπη και η N-απομεθυλιωμένη βοσουτινίμπη ήταν τα κύρια σχετιζόμενα με το φάρμακο συστατικά. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το κύριο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της βοσουτινίμπης είναι το CYP3A4 και μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξαν ότι η κετοконаζόλη και ριφαμπικίνη είχαν έντονη επίδραση στη φαρμακοκινητική της βοσουτινίμπης (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολισμός της βοσουτινίμπης από τα ισοένζυμα CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A5.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας άπαξ δόσης βοσουτινίμπης των 120 mg σε υγιή άτομα, ο μέσος (%CV) τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 35,5 (24) ώρες, ενώ η μέση (%CV) κάθαρση ήταν 61,9 (26) l/h. Σε μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με από στόματος βοσουτινίμπης, ανακτήθηκε κατά μέσο όρο το 94,6% της συνολικής δόσης μέσα σε 9 ημέρες· τα κόπρανα (91,3%) ήταν η κύρια οδός απέκκρισης, ενώ το 3,29% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό της δόσης ανακτήθηκε εντός 96 ωρών. Η απέκκριση της αμετάβλητης βοσουτινίμπης στα ούρα ήταν χαμηλή, κινούμενη περίπου στο 1% της δόσης, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις συμπαγείς όγκους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Εκτιμήθηκε η χορήγηση δόσης βοσουτινίμπης 200 mg μαζί με τροφή σε μία κοόρτη 18 ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A, B και C κατά Child-Pugh) και 9 αντίστοιχα υγιή άτομα. Η C_{max} της βοσουτινίμπης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 2,4 φορές, 2 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα, στις κατηγορίες A, B και C κατά Child-Pugh, ενώ η AUC της βοσουτινίμπης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 2,3 φορές, 2 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα. Ο $t_{1/2}$ της βοσουτινίμπης αυξήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη της νεφρικής δυσλειτουργίας χορηγήθηκε άπαξ δόση βοσουτινίμπης 200 mg με τροφή σε 26 άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε 8 αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Η νεφρική δυσλειτουργία εκτιμήθηκε με βάση την τιμή CL_{Cr} (υπολογιζόμενη βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) < 30 ml/min (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) ή $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (ήπια νεφρική δυσλειτουργία). Τα άτομα με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση της AUC έναντι των υγιών εθελοντών κατά 35% και 60%, αντίστοιχα. Η μέγιστη έκθεση C_{max} αυξήθηκε κατά 28% και 34% στις ομάδες με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η έκθεση στη βοσουτινίμπη δεν αυξήθηκε στα άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής της βοσουτινίμπης στα άτομα με νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιος με εκείνον στα υγιή άτομα.

Οι προσαρμογές της δόσης για νεφρική δυσλειτουργία βασίστηκαν στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης και τη γνωστή γραμμική φαρμακοκινητική της βοσουτινίμπης στο εύρος δόσεων από 200 έως 600 mg.

Ηλικία, φύλο και φυλή

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων των συγκεκριμένων δημογραφικών παραγόντων. Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε ασθενείς με Rh+ λευχαιμία ή κακοήθη συμπαγή όγκο δείχνουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, του σωματικού βάρους ή της φυλής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Bosulif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βοσουτινίμη έχει εκτιμηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και φωτοτοξικότητας.

Φαρμακολογική ασφάλεια

Η βοσουτινίμη δεν επηρέασε την αναπνευστική λειτουργία. Σε μία μελέτη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), οι επίμυες που έλαβαν βοσουτινίμη παρουσίασαν μειωμένο μέγεθος της κόρης του οφθαλμού και διαταραχές της βιάδισης. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) για το μέγεθος της κόρης του οφθαλμού, ενώ το NOEL για τις διαταραχές της βιάδισης σημειώθηκε σε περίπου 11 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 8 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 500 mg (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος). Η *in vitro* δράση της βοσουτινίμης σε δοκιμασίες hERG έδειξε ότι υπάρχει πιθανότητα παράτασης της καρδιακής κοιλιακής επαναπόλωσης (QTc). Σε μία μελέτη χορήγησης βοσουτινίμης από το στόμα σε σκύλους, η βοσουτινίμη δεν προκάλεσε μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, παθολογικές κολπικές ή κοιλιακές αρρυθμίες ή επιμήκυνση του διαστήματος PR, QRS ή QTc στο ΗΚΓ σε εκθέσεις έως και 3 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 2 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 500 mg (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος). Παρατηρήθηκε καθυστερημένη αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Σε μια μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης σε σκύλους, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας και μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, καθώς επίσης ελάχιστη επιμήκυνση του διαστήματος QTc (< 10 msec) σε εκθέσεις περίπου 6 φορές έως 20 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 mg και 4 φορές έως 15 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 500 mg (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος). Η σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων επιδράσεων και της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν ασαφής.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες διάρκειας έως 6 μηνών και σε σκύλους διάρκειας έως 9 μηνών κατέδειξαν το γαστρεντερικό σύστημα ως το κύριο όργανο-στόχο της τοξικότητας της βοσουτινίμης. Τα κλινικά σημεία τοξικότητας περιελάμβαναν μεταβολές στα κόπρανα και συσχετίστηκαν με μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους που μερικές φορές οδήγησε σε θάνατο ή προαιρετική ευθανασία.

Ιστοπαθολογικά παρατηρήθηκαν διαστολή του αυλού, υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, αιμορραγία, διάβρωση και οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα και ερυθροκυττάρωση λεμφοειδών κόλπων, καθώς επίσης και αιμορραγία στους μεσεντέριους λεμφαδένες. Το ήπαρ επίσης εντοπίστηκε ως όργανο-στόχος σε επίμυες. Οι τοξικότητες χαρακτηρίστηκαν από μία αύξηση στο βάρος του ήπατος σε συσχέτιση με ηπατοκυτταρική υπερτροφία η οποία εμφανίστηκε απουσία των αυξημένων ηπατικών ενζύμων ή μικροσκοπικών σημείων ηπατοκυτταρικής κυτταροτοξικότητας, ενώ είναι αγνώστου συσχέτισης στον άνθρωπο. Η σύγκριση της έκθεσης σε όλα τα είδη δείχνει ότι η έκθεση που δεν προκάλεσε ανεπιθύμητα συμβάντα στις εξάμηνες και εννιάμηνες μελέτες τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, αντίστοιχα, ήταν παρόμοια με την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση 400 mg ή 500 mg (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος).

Γονοτοξικότητα

Οι μελέτες γονοτοξικότητας σε βακτηριακά *in vitro* συστήματα και σε *in vitro* και *in vivo* συστήματα θηλαστικών με ή χωρίς ενεργοποίηση του μεταβολισμού δεν παρείχε ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης της βοσουτινίμης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή ικανότητα και στην ανάπτυξη

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επίμυες, η γονιμότητα ήταν ελαφρώς μειωμένη στα αρσενικά. Στα θηλυκά παρατηρήθηκαν αφενός αυξημένες απορροφήσεις εμβρύων και αφετέρου μείωση των

εμφυτεύσεων στη μήτρα και των βιώσιμων εμβρύων. Η δόση στην οποία δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα των αρσενικών (30 mg/kg/ημέρα) και των θηλυκών (3 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε εκθέσεις 0,6 φορές και 0,3 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, ενώ η ανθρώπινη έκθεση είναι αποτέλεσμα της χορήγησης κλινικής δόσης 400 mg και 0,5 φορές και 0,2 φορές μικρότερες, αντίστοιχα, ενώ η ανθρώπινη έκθεση είναι αποτέλεσμα της χορήγησης κλινικής δόσης 500 mg (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος). Η επίδραση στην γονιμότητα των ανδρών δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Η έκθεση του εμβρύου σε ραδιενέργεια προερχόμενη από τη βοσουτινίμη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προσδιορίστηκε σε μία μελέτη μεταφοράς μέσω του πλακούντα σε εγκυμονούντες επίμυες Sprague-Dawley. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, η βοσουτινίμη χορηγήθηκε από το στόμα σε εγκύους επίμυες κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης σε δόσεις 1, 3 και 10 mg/kg/ημέρα. Αυτή η μελέτη δεν εξέθεσε τις εγκύους επίμυες σε αρκετά υψηλή ποσότητα βοσουτινίμης ώστε να αξιολογηθούν πλήρως οι δυσμενείς εκβάσεις. Σε μία μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε κονίκλους όπου χορηγήθηκαν δόσεις τοξικές για τη μητέρα, παρατηρήθηκαν εμβρυικές ανωμαλίες (συνενωμένα στερνίδια και 2 έμβρυα με διάφορες σπλαχνικές ανωμαλίες) και ελαφρά ελαττωμένο εμβρυικό σωματικό βάρος. Η έκθεση στην υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε κονίκλους (10 mg/kg) και δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ήταν 0,9 φορές και 0,7 φορές μικρότερη από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 ή 500 mg, αντίστοιχα, (βάσει της αδέσμευτης AUC στο αντίστοιχο είδος).

Μετά από άπαξ χορήγηση (10 mg/kg) ραδιοσημασμένης με [¹⁴C] βοσουτινίμης από το στόμα σε θηλάζοντες επίμυες Sprague-Dawley, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εύκολα στο μητρικό γάλα σε διάστημα μόλις μισής ώρας μετά τη χορήγηση. Η συγκέντρωση της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν έως και 8 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη στο πλάσμα. Αυτό κατέστησε δυνατή την εμφάνιση μετρήσιμων συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο πλάσμα θηλαζόντων νεογνών.

Καρκινογένεση

Η βοσουτινίμη δεν ήταν καρκινογόνος στην 2-ετή μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες.

Φωτοτοξικότητα

Η βοσουτινίμη επέδειξε την ικανότητα να απορροφά φως στο φάσμα UV-A και UV-B και κατανέμεται στο δέρμα και το ραγοειδή χιτώνα των μελαχρωστικών επιμύων. Ωστόσο, η βοσουτινίμη δεν επέδειξε φωτοτοξική δράση στο δέρμα ή τους οφθαλμούς μελαχρωστικών επιμύων που εκτέθηκαν στη βοσουτινίμη ταυτόχρονα με υπεριώδη ακτινοβολία (UV), ενώ η έκθεση στη βοσουτινίμη ήταν έως και 3 φορές και 2 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου που προκύπτει από την κλινική δόση των 400 ή των 500 mg, αντίστοιχα (βάσει της αδέσμευτης C_{max} στο αντίστοιχο είδος).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Πολοξαμερές 188

Ποβιδόνη (E1201)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης (E553b)

*Επιπρόσθετα για το Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)*

*Επιπρόσθετα για το Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)*

*Επιπρόσθετα για το Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)*

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή, αδιαφανής κυψέλη (blister) τριών επιστρώσεων από Πολυβινυλοχλωρίδιο/Πολυ-χλωρο-τριφθορο-αιθυλένιο/Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC/PCTFE/PVC), σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος διαμέσου του οποίου αποσπώνται τα δισκία με πίεση, η οποία περιέχει είτε 14 ή 15 δισκία.

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε κουτί περιέχει 28, 30 ή 112 δισκία.

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε κουτί περιέχει 28 ή 30 δισκία.

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε κουτί περιέχει 28 ή 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαρτίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστών(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14(7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Διεξαγωγή μίας μονοσκελούς, ανοικτής, πολυκεντρικής, μελέτης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της βοσουτινίμπης σε ασθενείς με θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (Ph+ ΧΜΛ), οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με έναν ή περισσότερους αναστολέα(εις) της τυροσινικής κινάσης και για τους οποίους η ιματινίμπη, νιλοτινίμπη και η δασατινίμπη δεν θεωρούνται κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές.	Τελική Έκθεση Κλινικής Μελέτης: 31 Μαΐου 2022

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βοσουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βοσουτινίμης (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/818/001 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/13/818/002 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/13/818/005 (112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bosutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ>
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βοσουτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg βοσουτινίμπης (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/818/006 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/13/818/007 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bosutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ>
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βοσουτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοσουτινίμπης (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/818/003 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/13/818/004 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bosutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Bosulif 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Bosulif 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Bosulif 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

βοσουτινίμπη (bosutinib)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bosulif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Bosulif
3. Πώς να πάρετε το Bosulif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bosulif
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bosulif και ποια είναι η χρήση του

Το Bosulif περιέχει τη δραστική ουσία βοσουτινίμπη (bosutinib). Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών που πάσχουν από ένα είδος λευχαιμίας, που ονομάζεται θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph-θετική) Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) και οι οποίοι έχουν πρωτοδιαγνωστεί ή για τους οποίους προηγούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της ΧΜΛ είτε δεν είχαν δράσει είτε δεν ήταν κατάλληλα. Η Ph-θετική ΧΜΛ είναι μία μορφή καρκίνου του αίματος, που κάνει το σώμα να παράγει υπερβολικά μεγάλες ποσότητες ενός ειδικού τύπου λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται κοκκιοκύτταρα.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Bosulif ή τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε το γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Bosulif

Μην πάρετε το Bosulif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βοσουτινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι το ήπαρ (συκώτι) σας έχει υποστεί βλάβη και δεν λειτουργεί φυσιολογικά.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Bosulif:

- **αν έχετε ή είχατε στο παρελθόν, ηπατικά προβλήματα.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ιστορικό προβλημάτων στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας (λοίμωξη ή φλεγμονή του ήπατος) οποιουδήποτε τύπου ή ιστορικό οποιωνδήποτε από τα παρακάτω σημείων και συμπτωμάτων ηπατικών προβλημάτων: φαγούρα, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο ή δυσφορία στο επάνω δεξί τμήμα της περιοχής του στομάχου. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διενεργήσει εξετάσεις αίματος, προκειμένου να ελέγξει την ηπατική λειτουργία σας πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Bosulif και κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας με το Bosulif και όπως ενδείκνυται κλινικά.
- **αν έχετε διάρροια και έμετο.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα: αύξηση του αριθμού των κενώσεων (κενώσεις εντέρου) σε μία ημέρα πάνω από το φυσιολογικό, αύξηση επεισοδίων εμέτου, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα (κενώσεις εντέρου) ή στα ούρα σας ή εάν έχετε μαύρα κόπρανα (μέλαινες κενώσεις εντέρου). Πρέπει να ρωτήσετε τον γιατρό σας αν η χρήση της αγωγής σας για τον έμετο μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών. Ειδικότερα, πρέπει να ρωτήσετε τον γιατρό σας εάν θέλετε να χρησιμοποιήσετε ένα φάρμακο που περιέχει δομπεριδόνη για τη θεραπεία της ναυτίας και/ή του εμέτου. Η θεραπεία για τη ναυτία ή τον έμετο με τέτοια φάρμακα, ταυτόχρονα με το Bosulif, μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επικίνδυνων καρδιακών αρρυθμιών.
- **αν υποφέρετε από προβλήματα αιμορραγίας.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα, όπως μη φυσιολογική αιμορραγία ή μώλωπες (μελανιές) χωρίς να υπάρχει τραυματισμός.
- **αν έχετε λοίμωξη.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετό, προβλήματα στα ούρα, όπως τσούξιμο κατά την ούρηση, νέα εμφάνιση βήχα ή πονόλαιμου.
- **αν έχετε κατακράτηση υγρών.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα κατακράτησης υγρών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bosulif, όπως οίδημα των αστραγάλων, του άκρου ποδός ή του κάτω άκρου, δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό πόνο ή βήχα (αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία κατακράτησης υγρών στους πνεύμονες ή στον θώρακα).
- **αν έχετε καρδιακά προβλήματα.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε καρδιακές διαταραχές, όπως αρρυθμίες ή μη φυσιολογικά ηλεκτρικά σήματα που ονομάζονται “παράταση του διαστήματος QT”. Αυτό είναι πάντα σημαντικό, αλλά ιδιαίτερα εάν εμφανίζετε συχνή ή παρατεταμένη διάρροια, όπως περιγράφεται παραπάνω. Αν λιποθυμήσετε (απώλεια συνείδησης) ή έχετε ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bosulif, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο σοβαρής καρδιοπάθειας.
- **αν σας έχουν πει ότι έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ουρείτε πιο συχνά και παράγετε μεγαλύτερες ποσότητες ανοιχτόχρωμων ούρων ή αν ουρείτε λιγότερο συχνά και παράγετε μικρότερες ποσότητες σκουρόχρωμων ούρων. Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας αν χάνετε βάρος ή εάν πρηστούν τα πόδια, οι αστράγαλοι, τα κάτω άκρα, τα χέρια ή το πρόσωπό σας.
- **εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.** Αυτό συμβαίνει επειδή το Bosulif θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

- **αν έχετε ή είχατε προβλήματα στο πάγκρεας.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε κοιλιακό πόνο ή δυσφορία.
- **αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: σοβαρά δερματικά εξανθήματα.** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα επώδυνου ερυθρού ή πορφυροειδούς εξανθήματος που εξαπλώνεται και αρχίζουν να εμφανίζονται φλύκταινες (φουσκάλες) και/ή άλλες βλάβες στους βλεννογόνους (π.χ. στόμα και χείλη).
- **αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: πόνο στα πλευρά σας, αίμα στα ούρα ή μειωμένη ποσότητα ούρων.** Όταν η νόσος σας είναι πολύ σοβαρή, ο οργανισμός σας μπορεί να μην είναι σε θέση να αποβάλλει όλες τις άχρηστες ουσίες που προκύπτουν από το θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Αυτό ονομάζεται σύνδρομο λύσης του όγκου και μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακά προβλήματα εντός 48 ωρών από την πρώτη δόση του Bosulif. Ο γιατρός σας είναι ενήμερος για το εδεχόμενο αυτό και πιθανόν να διασφαλίσει ότι είστε επαρκώς ενυδατωμένοι, καθώς και να σας χορηγήσει φάρμακα για να αποτρέψει την εμφάνισή του.

Παιδιά και έφηβοι

Το Bosulif δεν συνιστάται για χρήση σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Bosulif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, βιταμίνες και φυτικά φάρμακα. Κάποια φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα του Bosulif στο σώμα σας. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν δραστικές ουσίες, όπως αυτές που παρατίθενται παρακάτω:

Οι ακόλουθες δραστικές ουσίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Bosulif:

- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη και φλουκοναζόλη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και σιπροφλοξασίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- νεφαζοδόνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- μιμπεφραδίλη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση.
- ριτοναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη, αταζαναβίρη, αμπρεναβίρη, φοσαμπρεναβίρη και δαρουναβίρη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)/AIDS.
- μπόσεπρεβίρη και τελαπρεβίρη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- απρεπιτάντη, χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τον έλεγχο της ναυτίας (τάσης για έμετο) και του εμέτου.
- ιματινίμη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου λευχαιμίας.
- κριζοτινίμη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα, που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα.

Οι ακόλουθες δραστικές ουσίες μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Bosulif:

- ριφαμπικίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης.
- φαιντοϊνή και καρβαμαζεπίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας.
- βοξεντάνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στους πνεύμονες (υπέρταση πνευμονικής αρτηρίας).
- ναφκιλλίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- St. John's Wort ή βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό σκεύασμα που χορηγείται χωρίς συνταγή γιατρού), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

- εφαβιρένζη και ετραβιρίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων/AIDS.
- μοδαφινίλη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων διαταραχών του ύπνου.

Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Bosulif. Αν παίρνετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση των συγκεκριμένων φαρμάκων, να αλλάξει τη δόση του Bosulif ή να σας χορηγήσει κάποιο άλλο φάρμακο.

Οι ακόλουθες δραστικές ουσίες μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό:

- αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη και σοταλόλη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακής διαταραχής.
- χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, -χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας.
- κλαριθρομυκίνη και μοξιφλοξασίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- αλοπεριδόλη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχωσικής νόσου, όπως σχιζοφρένεια.
- δομπεριδόνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου ή τη διέγερση παραγωγής μητρικού γάλακτος.
- μεθαδόνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου.

Αυτά τα φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Bosulif. Αν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Τα φάρμακα που αναφέρονται εδώ πιθανόν να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με το Bosulif.

Το Bosulif με τροφή και ποτό

Μην πάρετε το Bosulif μαζί με φρούτο ή χυμό γκρέιπφρουτ, καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Αν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τους τρόπους αντισύλληψης. Ο έμετος ή η διάρροια μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των από στόματος αντισυλληπτικών.

Το Bosulif μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο αγέννητο μωρό, επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν θεωρείται απαραίτητο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας, πριν πάρετε το Bosulif, εάν είστε ή μπορεί να μείνετε έγκυος.

Υπάρχει κίνδυνος η θεραπεία με το Bosulif να οδηγήσει σε μειωμένη γονιμότητα και μπορεί να επιθυμείτε να αναζητήσετε συμβουλή, σχετικά με τη φύλαξη σπέρματος πριν ξεκινήσει η θεραπεία.

Αν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bosulif, καθώς μπορεί να προκληθούν βλάβες στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αν νιώσετε ζάλη, έχετε θολή όραση ή αισθανθείτε ασυνήθιστη κούραση, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα, μέχρι να υποχωρήσουν οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

3. Πώς να πάρετε το Bosulif

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Bosulif θα σας το συνταγογραφήσει μόνο γιατρός με εμπειρία σε φάρμακα για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ. Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς για τους οποίους προηγούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της ΧΜΛ είτε δεν είχαν δράσει είτε δεν ήταν κατάλληλα. Σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς σας, ο γιατρός σας θα σας μειώσει τη δόση κατά 100 mg μία φορά την ημέρα, για μέτρια προβλήματα και κατά επιπλέον 100 mg μία φορά την ημέρα, για σοβαρά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση χρησιμοποιώντας τα δισκία των 100 mg, ανάλογα με τις παθήσεις που έχετε, την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και/ή την οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εμφανίσετε. Να λαμβάνετε το(α) δισκίο(α) το πρωί με φαγητό. Να καταπίνετε το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α), με νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Bosulif από την κανονική

Αν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Bosulif ή υψηλότερη δόση από αυτή που χρειάζεστε, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό για να σας συμβουλευτεί. Αν είναι δυνατό, δείξτε στον γιατρό τη συσκευασία ή το παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική παρακολούθηση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Bosulif

Εάν παραλείψετε μία δόση για λιγότερες από 12 ώρες, πάρτε τη συνιστώμενη δόση. Εάν παραλείψετε μία δόση για περισσότερες από 12 ώρες, πάρτε την επόμενη δόση σας, τη συνηθισμένη ώρα, την επόμενη ημέρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Bosulif

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Bosulif, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Αν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πλέον, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας, αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Bosulif»):

Αιματολογικές διαταραχές: Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: αιμορραγία, πυρετό ή εύκολη δημιουργία μωλώπων (μελανιές) (μπορεί να υπάρχουν διαταραχές του αιμοποιητικού ή του λεμφικού συστήματος).

Ηπατικές διαταραχές: Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: φαγούρα, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο ή δυσφορία στο επάνω δεξί τμήμα της περιοχής του στομάχου ή πυρετό.

Στομαχικές/γαστρεντερικές διαταραχές: Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εμφανίσετε πόνο στο στομάχι, αίσθημα καύσου (καούρα) στο στομάχι, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία ή έμετο.

Καρδιακά προβλήματα: Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε καρδιακές διαταραχές, όπως μη φυσιολογικά ηλεκτρικά σήματα που ονομάζονται “παράταση του διαστήματος QT” ή αν λιποθυμήσετε (απώλεια συνείδησης) ή έχετε ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bosulif.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β. Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β, όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: επώδυνο ερυθρό ή πορφυροειδές εξάνθημα που εξαπλώνεται και αρχίζουν να εμφανίζονται φλύκταινες (φουσκάλες) και/ή άλλες βλάβες στους βλεννογόνους (π.χ. στόμα και χείλη).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Bosulif μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και/ή των ουδετερόφιλων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων).
- διάρροια, έμετος, πόνος στο στομάχι, ναυτία.
- πυρετός, πρήξιμο στα χέρια, στα πόδια ή στο πρόσωπο, κόπωση, αδυναμία.
- λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος.
- ρινοφαρυγγίτιδα.
- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος για να διαπιστωθεί αν το Bosulif επηρεάζει το ήπαρ και/ή το πάγκρεάς σας.
- μείωση της όρεξης.
- πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία.
- πονοκέφαλος.
- δερματικό εξάνθημα με φαγούρα και/ή γενικευμένο δερματικό εξάνθημα.
- βήχας.
- δυσκολία στην αναπνοή.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία).
- ερεθισμός στο στομάχι (γαστρίτιδα), αιμορραγία στομάχου ή εντέρου.
- πόνος στο στήθος, πόνος.
- τοξική βλάβη στο ήπαρ, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής.
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία), γρίπη, βρογχίτιδα.
- διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, που προδιαθέτει σε λιποθυμία, ζάλη και αίσθημα παλμών.
- αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα, σημαντική απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση).
- πόνος στους μύες.
- αίσθημα αστάθειας (ζάλη), διαταραχή της αίσθησης της γεύσης (δυσγευσία).
- οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία.
- υγρό στους πνεύμονες (υπεζωκοτική συλλογή).
- υγρό γύρω από την καρδιά (περικαρδιακή συλλογή).
- βουητό στα αυτιά (εμβοές).
- φαγούρα, κνίδωση, ακμή.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- πυρετός, συνοδευόμενος από χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία).
- οξεία φλεγμονή του παγκρέατος (οξεία παγκρεατίτιδα).
- βλάβη στο ήπαρ.
- απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ).
- μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες (οξύ πνευμονικό οίδημα).
- αναπνευστική ανεπάρκεια.
- αλλεργική αντίδραση.
- υπερβολικά υψηλή αρτηριακή πίεση στις πνευμονικές αρτηρίες (πνευμονική υπέρταση).

- εξάνθημα δέρματος.
- φλεγμονή στο περίβλημα της καρδιάς (περικαρδίτιδα)
- έντονη μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- σοβαρή δερματική διαταραχή (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση), οφειλόμενη σε αλλεργική αντίδραση, αποφολιωτικό (λεπιδώδες, απολεπιστικό) εξάνθημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Bosulif

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”, “EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία παρουσιάζει οποιαδήποτε φθορά ή φαίνεται να έχει ανοιχθεί.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Bosulif

- Η δραστική ουσία είναι η βοσουτινίμη. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Bosulif διατίθενται σε διάφορες περιεκτικότητες.
Bosulif 100 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βοσουτινίμης (ως μονοϋδρική).
Bosulif 400 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg βοσουτινίμης (ως μονοϋδρική).
Bosulif 500 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοσουτινίμης (ως μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468), πολοξαμερές 188, ποβιδόνη (E1201) και στεατικό μαγνήσιο (E470b). Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης (E553b) και κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172, για τα Bosulif 100 mg και 400 mg) ή ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172, για τα Bosulif 400 mg και 500 mg).

Εμφάνιση του Bosulif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Bosulif 100 mg είναι κίτρινου χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “Pfizer” στην μία πλευρά και “100” στην άλλη. Το Bosulif 100 mg διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blisters) που περιέχουν είτε 14 είτε 15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτιά των 28 ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο

δισκίων ή των 112 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα Bosulif 400 mg είναι πορτοκαλί χρώματος, ωσειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “Pfizer” στη μία πλευρά και “400” στην άλλη. Το Bosulif 400 mg διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blisters) που περιέχουν είτε 14 είτε 15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτιά των 28 ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα Bosulif 500 mg είναι ερυθρού χρώματος, ωσειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “Pfizer” στη μία πλευρά και “500” στην άλλη. Το Bosulif 500 mg διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blisters) που περιέχουν είτε 14 είτε 15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτιά των 28 ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, 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

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.