

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter
Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter
Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

Gul, oval (bredde 5,6 mm, længde 10,7 mm), bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”100” på den anden side.

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

Orange, oval (bredde 8,8 mm, længde 16,9 mm), bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”400” på den anden side.

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

Rød, oval (bredde 9,5 mm, længde 18,3 mm), bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”500” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bosulif er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- nydiagnosticeret Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloid leukæmi (Ph⁺ CML) i kronisk fase (CP).
- CP, accelereret fase (AP) eller blastfase (BP) Ph⁺ CML. Anvendes hos patienter, som tidligere er behandlet med en eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'ere) og hvor behandling med imatinib, nilotinib eller dasatinib ikke er egnet.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af CML.

Dosering

Nydiagnosticeret CP Ph+ CML

Den anbefalede dosis er 400 mg bosutinib 1 gang dagligt.

CP, AP eller BP Ph+ CML med resistens eller intolerance over for tidligere behandling

Den anbefalede dosis er 500 mg bosutinib 1 gang dagligt.

I de kliniske studier for begge indikationer fortsatte behandlingen med bosutinib, indtil sygdomsprogression eller intolerance over for behandlingen.

Dosisjustering

I det kliniske fase 1/2-studie med patienter med CML, som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling, var det tilladt at øge dosis fra 500 mg til 600 mg 1 gang dagligt sammen med føde hos patienter, hvor der ikke kunne påvises komplet hæmatologisk respons (CHR) ved uge 8 eller komplet cytogenetisk respons (CCyR) ved uge 12, og hvor patienten ikke havde bivirkninger af grad 3 eller højere, som kunne være relateret til studiemedicinen. I fase 3-undersøgelsen med patienter med nydiagnosticeret CP CML, som blev behandlet med bosutinib 400 mg, var det tilladt at øge dosis i trin på 100 mg til maksimalt 600 mg 1 gang dagligt sammen med føde, hvis der hos patienten ikke kunne påvises BCR-ABL-transskripter (breakpoint cluster region-Abelson) $\leq 10\%$ ved måned 3, hvis patienten ikke havde grad 3- eller 4-bivirkninger på punktet for dosisøgning, og hvis alle grad 2-ikke-hæmatologiske toksiciteter som minimum var reduceret til grad 1.

I det kliniske fase 1/2-studie med patienter med CML, som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling, og som påbegyndte behandling med ≤ 500 mg, fik 93 (93/558; 16,7 %) patienter dosis øget til 600 mg dagligt

I fase 3-studiet med patienter med nydiagnosticeret CP CML, som påbegyndte bosutinib-behandlingen med 400 mg, fik i alt 46 patienter (17,2 %) dosis øget til 500 mg. Desuden fik 5,6 % af patienterne i bosutinib-behandlingsgruppen dosis yderligere øget til 600 mg.

Doser over 600 mg/dag er ikke blevet undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Dosisjustering ved bivirkninger

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Hvis der udvikles klinisk signifikant moderat eller svær ikke-hæmatologisk toksicitet, skal behandlingen med bosutinib afbrydes. Behandlingen kan genoptages med en dosis, som er 100 mg lavere, og som tages 1 gang dagligt, når bivirkningerne er ophørt. Hvis det er klinisk relevant, kan det overvejes at vende tilbage til dosis fra før reduktionen, som tages 1 gang dagligt (se pkt. 4.4). Doser under 300 mg/dag har været anvendt til patienter, men virkningen er ikke klarlagt.

Forhøjede leveraminotransferaser: Ved stigning i leveraminotransferaser til > 5 x øvre normalgrænse (ULN) skal behandlingen med bosutinib afbrydes indtil bedring til $\leq 2,5$ x ULN, hvorefter behandlingen kan genoptages med 400 mg 1 gang dagligt. Hvis bedring tager mere end 4 uger, skal det overvejes at seponere bosutinib. Hvis der opstår aminotransferasestigninger ≥ 3 x ULN samtidig med bilirubinstigninger > 2 x ULN og basisk fosfatase < 2 x ULN, skal bosutinib seponeres (se pkt. 4.4).

Diarré: Ved diarré af NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) grad 3-4 skal behandling med bosutinib afbrydes. Behandlingen kan genoptages med 400 mg 1 gang dagligt ved bedring til grad ≤ 1 (se pkt. 4.4).

Hæmatologiske bivirkninger

Det anbefales at reducere dosis i tilfælde af svær eller vedvarende neutropeni og trombocytopeni, som beskrevet i skema 1:

Skema 1 – Dosisjustering ved neutropeni og trombocytopeni

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eller Trombocytter < 50 x 10 ⁹ /l	Afbryd behandling med bosutinib indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 50 \times 10^9/l$. Genoptag behandlingen med bosutinib i samme dosis, hvis bedring indtræder inden for 2 uger. Hvis blodtallene forbliver lave i mere end 2 uger, reduceres dosis efter bedring med 100 mg, og behandlingen genoptages. Hvis der igen opstår cytopeni, reduceres dosis med yderligere 100 mg efter bedring, og behandlingen genoptages. Doser under 300 mg/dag har været anvendt, men virkningen er ikke klarlagt.
---	--

^a ANC = absolut neutrofiltal

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Da der er begrænset information vedrørende ældre, skal der udvises forsigtighed hos disse patienter.

Nyreinsufficiens

Patienter med serumkreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$ blev udelukket fra CML-studierne. I studierne blev der set øget eksponering (AUC – arealet under kurven) hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens.

Nydiagnosticeret CP Ph+ CML

Den anbefalede dosis hos patienter med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance (CL_{Cr}) 30-50 ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 300 mg bosutinib dagligt sammen med føde (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den anbefalede dosis hos patienter med svær nyreinsufficiens ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 200 mg bosutinib dagligt sammen med føde (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det kan overvejes at øge dosis til 400 mg 1 gang dagligt sammen med føde hos patienter med moderat nyreinsufficiens eller til 300 mg 1 gang dagligt hos patienter med svær nyreinsufficiens, hvis de ikke oplever svære eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis der ikke opnås et tilstrækkeligt hæmatologisk, cytogenetisk eller molekylært respons.

CP, AP og BP Ph+ CML med resistens eller intolerance over for tidligere behandling

Den anbefalede dosis hos patienter med moderat nyreinsufficiens (CL_{Cr} 30-50 ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 400 mg bosutinib dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den anbefalede dosis hos patienter med svær nyreinsufficiens ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 300 mg bosutinib dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det kan overvejes at øge dosis til 500 mg 1 gang dagligt hos patienter med moderat nyreinsufficiens og til 400 mg 1 gang dagligt hos patienter med svær nyreinsufficiens, der ikke oplevede svære eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis der ikke opnås et tilstrækkeligt hæmatologisk, cytogenetisk eller molekylært respons.

Hjertesygdomme

Patienter med ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom (f.eks. nyligt myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens eller ustabil angina) blev udelukket fra de kliniske studier. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med relevante hjertesygdomme (se pkt. 4.4).

Nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom

Patienter med nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom (f.eks. svær opkastning og/eller diarré) blev udelukket fra de kliniske studier. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Bosutinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Bosulif skal tages oralt 1 gang dagligt sammen med føde (se pkt. 5.2). Hvis en dosis glemmes i mere end 12 timer, skal patienten ikke have en ekstra dosis. Patienten skal tage den sædvanlige, ordinerede dosis den næste dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Leverinsufficiens (se pkt. 5.1 og 5.2)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forstyrrelser i leverfunktionen

Behandling med bosutinib er forbundet med stigning i serum-aminotransferaser (ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferase)).

Aminotransferasestigninger indtræder som regel tidligt i behandlingsforløbet (blandt de patienter, der fik aminotransferasestigning af en hvilken som helst grad, fik > 80 % det første gang inden for de første 3 måneder). Patienter, der får bosutinib, skal have testet deres leverfunktion, før behandlingen påbegyndes og månedligt i de første tre behandlingsmåneder samt efter klinisk behov.

Hos patienter med aminotransferasestigninger skal bosutinib midlertidigt afbrydes (og det skal overvejes at reducere dosis efter bedring til grad 1 eller *baseline*) og/eller seponeres.

Aminotransferasestigning kan være et tidligt tegn på lægemiddelinduceret leverskade, særligt hvis der samtidig ses stigning i bilirubin, og sådanne patienter skal behandles på passende vis (se pkt. 4.2 og 4.8).

Diarré og opkastning

Behandling med bosutinib er forbundet med diarré og opkastning. Bosulif bør anvendes med forsigtighed til patienter med nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom og kun efter grundig afvejning af fordele og risici, da disse patienter blev udelukket fra de kliniske studier. Patienter med diarré og opkastning skal behandles med standardbehandling, inklusive anti-diarrémidler eller antiemetika og/eller væskesubstitution. Diarre og opkastning kan desuden håndteres ved midlertidig afbrydelse af bosutinib, dosisreduktion og/eller seponering af bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8). Det antiemetiske middel domperidon kan potentielt forlænge QT-intervallet (QTc) og inducere torsades de pointes-arytmier, derfor skal samtidig administration undgås. Domperidon bør kun anvendes, hvis andre lægemidler ikke er effektive. I så fald er en individuel risk/benefit-vurdering obligatorisk, og patienten skal monitoreres for QTc-forlængelse.

Myelosuppression

Behandling med bosutinib er forbundet med myelosuppression, defineret som anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Der skal foretages komplet blodtælling hver uge i den første måned og herefter månedligt eller efter klinisk behov. Myelosuppression skal/kan behandles ved midlertidig afbrydelse af bosutinib, dosisreduktion og/eller seponering af bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Væskeretention

Behandling med bosutinib kan være forbundet med væskeretention, inklusive perikardie-effusion, pleuraeffusion, lungeødem og/eller perifert ødem. Patienterne skal monitoreres og behandles med standardbehandling. Væskeretention kan desuden behandles ved midlertidig afbrydelse af bosutinib, dosisreduktion og/eller seponering af bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Serumlipase

Der er set forhøjet serumlipase. Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen. Hvis lipasestigning er ledsaget af abdominale symptomer, skal behandlingen med bosutinib afbrydes og passende diagnostiske tiltag overvejes med henblik på udelukkelse af pankreatitis (se pkt. 4.2).

Infektioner

Bosutinib kan gøre patienterne mere modtagelige for bakterie-, svampe- og protozoainfektioner.

Proarytmisk potentiale

Der er set QTc-forlængelse uden ledsagende arytmier. Bosutinib skal administreres med forsigtighed hos patienter, der har QTc-forlængelse i anamnesen eller prædisposition herfor, hos patienter, der har ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom, herunder nyligt myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi, og hos patienter, der tager lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet (f.eks. antiarytmika og andre stoffer, der kan forlænge QT (pkt. 4.5)). Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi kan forstærke denne effekt yderligere.

Det anbefales at monitorere patienten for påvirkning af QTc-intervallet, og det anbefales at tage et *baseline*-EKG, inden behandlingen med bosutinib påbegyndes, samt efter klinisk behov. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres inden administration af bosutinib og monitoreres periodisk under behandlingen.

Nyreinsufficiens

Behandling med bosutinib kan resultere i en klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen hos CML-patienter. I kliniske studier er der observeret en nedsættelse over tid i den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) hos patienter, der blev behandlet med bosutinib. Hos patienter med nydiagnosticeret CP CML, der blev behandlet med 400 mg, var median nedsættelsen i eGFR fra *baseline* 4,9 ml/min/1,73 m² efter 3 måneder, 9,2 ml/min/1,73 m² efter 6 måneder og 11,1 ml/min/1,73 m² efter 12 måneder. Behandlingsnaive CML-patienter, der blev behandlet med 500 mg, udviste en median eGFR nedsættelse på 5,1 ml/min/1,73 m² efter 3 måneder, 9,2 ml/min/1,73 m² efter 12 måneder og op til 16,3 ml/min/1,73 m² indtil 5 års opfølgning for patienter i behandling. Patienter med tidligere behandlet CML og CML i fremskreden fase, der fik 500 mg,

havde en median eGRF nedsættelse på 5,3 ml/min/1,73 m² efter 3 måneder, 7,6 ml/min/1,73 m² efter 12 måneder og op til 10,9 ml/min/1,73 m² efter op til 4 års behandling. Det er vigtigt at vurdere nyrefunktionen, inden behandling indledes, og at monitorere den tæt under bosutinib-behandlingen med særlig opmærksomhed hos patienter med eksisterende nyreproblemer, og hos patienter med risiko for renal dysfunktion, herunder samtidig anvendelse af potentielt nefrotoksiske lægemidler, såsom diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin receptor-antagonister og non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

I et studie med studiedeltagere med nyreinsufficiens sås øget bosutinib-eksponering hos patienter med moderat og svær nyreinsufficiens. Dosisnedsættelse anbefales hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med serumkreatinin > 1,5 x ULN blev udelukket fra CML-studier. Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser blev der i studierne set øget eksponering (AUC) hos patienter, der ved behandlingsstart havde moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kliniske data er meget begrænsede (n = 3) for CML-patienter med moderat nyreinsufficiens, som fik en øget dosis på 600 mg bosutinib.

Alvorlige hudreaktioner

Bosutinib kan fremkalde alvorlige hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Bosutinib skal seponeres permanent hos patienter, som får en alvorlig hudreaktion under behandlingen.

Tumorlysesyndrom

På grund af den mulige forekomst af tumorlysesyndrom (TLS), anbefales det at korrigeret klinisk signifikant dehydrering samt at behandle høje urinsyreniveauer inden behandling med bosutinib (se pkt. 4.8).

Reaktivering af hepatitis B

Hos kroniske bærere af hepatitis B (HBV) er der forekommet reaktivering af virus, efter at patienten har fået en BCR-ABL tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller fatalt udfald.

Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandlingen med bosutinib. Før initiering af behandlingen hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom) og hos patienter, der testes HBV-positive under behandlingen, bør der konsulteres eksperter i leversygdomme og i behandling af hepatitis B. Bærere af HBV, der har behov for behandling med bosutinib, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.8).

Cytochrom P-450 (CYP)3A-hæmmere

Samtidig brug af bosutinib og potente eller moderate CYP3A-hæmmere skal undgås, da det vil medføre højere bosutinib-plasmakoncentrationen (se pkt. 4.5).

Det anbefales, om muligt, at vælge et andet lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for CYP3A-hæmning.

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent eller moderat CYP3A-hæmmer sammen med bosutinib, skal det overvejes at afbryde behandlingen med bosutinib eller at reducere bosutinibdosis.

CYP3A-induktorer

Samtidig brug af bosutinib og potente eller moderate CYP3A-induktorer skal undgås, da det vil medføre lavere bosutinib-plasmakoncentrationen (se pkt. 4.5).

Virkning af fødevarer

Grapefrugt-produkter, herunder grapefrugtjuice, og andre fødevarer, der vides at hæmme CYP3A, skal undgås (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på bosutinib

CYP3A-hæmmere

Samtidig brug af bosutinib og potente CYP3A-hæmmere (inklusive men ikke begrænset til itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, grapefrugt-produkter inklusive grapefrugtjuice) eller moderate CYP3A-hæmmere (inklusive men ikke begrænset til fluconazol, ciprofloxacin, erythromycin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) bør undgås, da det vil medføre højere bosutinib-plasmakoncentration.

Der skal udvises forsigtighed, hvis der anvendes svage CYP3A-hæmmere samtidig med bosutinib.

Ved samtidig administration anbefales det, om muligt, at vælge et andet lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for CYP3A-enzymhæmning.

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent eller moderat CYP3A-hæmmer under behandlingen med bosutinib, skal det overvejes at afbryde behandlingen med bosutinib eller at reducere bosutinibdosis.

I et studie med 24 raske frivillige studiedeltagere, der fik 400 mg ketoconazol (en stærk CYP3A-hæmmer) 5 gange dagligt sammen med en enkelt dosis af 100 mg bosutinib under faste, øgede ketoconazol bosutinib- C_{\max} 5,2 gange og bosutinib-AUC 8,6 gange i forhold til niveauerne ved administration af bosutinib alene.

I et studie med 20 raske frivillige studiedeltagere, der fik en enkelt dosis på 125 mg aprepitant (en moderat CYP3A-hæmmer) sammen med en enkelt dosis på 500 mg bosutinib uden faste, øgede aprepitant bosutinib- C_{\max} 1,5 gange og bosutinib-AUC 2,0 gange i forhold til niveauerne ved administration af bosutinib alene.

CYP3A-induktorer

Samtidig brug af bosutinib og potente CYP3A-induktorer (inklusive men ikke begrænset til carbamazepin, phenytoin, rifampicin, perikon) eller moderate CYP3A-induktorer (inklusive men ikke begrænset til bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør undgås, da det vil medføre lavere bosutinib-plasmakoncentration.

Baseret på den store reduktion i bosutinib-eksponeringen når det blev administreret sammen med rifampicin, er det sandsynligvis ikke tilstrækkeligt at øge bosutinibdosis for at kompensere for den reducerede eksponering ved administration sammen med potente eller moderate CYP3A-induktorer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis svage CYP3A-induktorer administreres samtidig med bosutinib.

Efter samtidig administration af en enkelt dosis bosutinib og 6 daglige doser af 600 mg rifampicin til 24 raske frivillige studiedeltagere efter fødeindtagelse faldt bosutinibeksponeringen (C_{\max} og AUC) til hhv. 14 % og 6 % af de værdier, der blev set, når bosutinib 500 mg blev administreret alene.

Protonpumpehæmmere (PPI'er)

Der skal udvises forsigtighed, når bosutinib administreres samtidig med protonpumpehæmmere (PPI'er). Det bør overvejes at anvende korttidsvirkende antacida i stedet for PPI'er, og bosutinib og antacida skal om muligt administreres på separate tidspunkter (f.eks. kan bosutinib tages om morgenen og antacida om aftenen). Bosutinib udviser pH-afhængig vandopløselighed *in vitro*. Når en enkelt dosis oral bosutinib (400 mg) blev administreret samtidig med gentagne orale doser lansoprazol (60 mg) i et studie med 24 raske fastende studiedeltagere, faldt bosutinib- C_{max} og bosutinib-AUC til hhv. 54 % og 74 % af de værdier, der blev set, når bosutinib (400 mg) blev administreret alene.

Bosutinibs virkning på andre lægemidler

I et studie med 27 raske frivillige studiedeltagere, der fik en enkelt dosis på 500 mg bosutinib sammen med en enkelt dosis på 150 mg dabigatranetexilatmesilat (substrat for P-glykoprotein (P-gp)) uden faste, øgede bosutinib ikke C_{max} eller AUC for dabigatran i forhold til niveauerne ved administration af dabigatranetexilatmesilat alene. Studiets resultater tyder på, at bosutinib ikke udviser klinisk relevante P-gp-hæmmende virkninger.

Et *in vitro*-studie tyder på, at lægemiddelinteraktioner som følge af bosutinibs induktion af metaboliseringen af lægemidler, der er substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, er usandsynlig ved terapeutiske doser.

In vitro-studie tyder på, at kliniske relevante lægemiddelinteraktioner som følge af bosutinibs hæmning af metaboliseringen af lægemidler, der er substrater for CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, er usandsynlig ved terapeutiske doser.

In vitro-studier tyder på, at bosutinib har lavt potentiale for at hæmme brystcancer-resistensprotein (BCRP, systemisk), organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk anion-transportør (OAT)1, OAT3, organisk kation-transportør (OCT)2 i klinisk relevante koncentrationer, men har muligvis potentiale for at hæmme BCRP i mave-tarmkanalen og OCT1.

Antiarytmika og andre substanser, der kan forlænge QT

Bosutinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har eller kan udvikle QT-forlængelse, herunder patienter, der tager antiarytmika såsom amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol eller andre lægemidler, der kan føre til QT-forlængelse, såsom chloroquin, halofantrin, clarithromycin, domperidon, haloperidol, methadon og moxifloxacin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception og undgå graviditet under behandlingen med bosutinib. Derudover skal patienten informeres om, at opkastning eller diarré kan nedsætte virkningen af orale kontraceptiva, ved at hindre fuldstændig absorption.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af bosutinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det frarådes at anvende bosutinib under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception. Gravide kvinder og kvinder, der bliver gravide under behandling med bosutinib, skal oplyses om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om bosutinib og dets metabolitter udskilles i human mælk. I et forsøg med administration af [14 C]-radioaktivt mærket bosutinib hos rotter blev der påvist udskillelse af bosutinib-afledt radioaktivitet i mælken (se pkt. 5.3). En potentiel risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Amning bør afbrydes under behandlingen med bosutinib.

Fertilitet

Baseret på prækliniske fund har bosutinib potentiale til at nedsætte forplantningsevnen og fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

Mandlige patienter i behandling med bosutinib bør søge råd vedrørende indsamling og opbevaring af sæd inden behandlingen, på grund af muligheden for nedsat fertilitet som følge af behandling med bosutinib.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Bosutinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis en patient, der tager bosutinib, oplever svimmelhed, træthed, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, der potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner på sikker vis, skal patienten dog afstå fra sådanne aktiviteter, så længe bivirkningen varer ved.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

I alt 1.272 patienter med leukæmi blev behandlet med mindst 1 dosis bosutinib som enkeltstof-behandling. Den mediane behandlingsvarighed var 13,8 måneder (interval: 0,03-123,3 måneder). Det var enten nydiagnosticerede patienter med CML i kronisk fase eller patienter med CML i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase eller med Ph+ akut lymfoblastisk leukæmi (ALL), som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling. Af disse patienter deltog 268 (startdosis på 400 mg) og 248 (startdosis på 500 mg) i de 2 fase 3-studier hos tidligere ikke-behandlede CML-patienter, og 570 henholdsvis 63 deltog i de 2 fase 1/2-studier hos tidligere behandlede patienter med Ph+-leukæmi, og 123 patienter deltog i et fase 4-studie hos tidligere behandlede CML-patienter. Den mediane behandlingsvarighed var henholdsvis 14,1 måneder (interval: 0,3-24,7 måneder), 61,6 måneder (0,03-99,6 måneder), 11,1 måneder (interval: 0,03-123,3 måneder), 30,2 måneder (interval: 0,3-85,6 måneder) og 5,7 måneder (interval: 0,07-17,8 måneder). Sikkerhedsanalyserne indeholdt data fra et løbende udvidet studie.

Der blev set mindst 1 bivirkning af alle grader hos 1.240 (97,5%) af patienterne. De hyppigste bivirkninger rapporteret hos $\geq 20\%$ af patienterne var diarré (78,1%), kvalme (40,8%), trombocytopeni (34,9%), abdominalsmerter (34,0%), opkastning (33,0%), udslæt (31,5%), anæmi (25,6%), pyreksi (21,8%), træthed (21,4%) og forhøjet ALAT (25,0%). Der blev set mindst 1 grad 3- eller 4-bivirkning hos 814 (63,9%) af patienterne. Grad 3- eller grad 4-bivirkningerne set hos $\geq 5\%$ af patienterne var trombocytopeni (20,3%), anæmi (10,2%), neutropeni (10,5%), forhøjet ALAT (12,7%), diarré (9,6%), udslæt (5,0%), forhøjet lipase (8,2%) og forhøjet ASAT (5,8%).

Skema over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er set hos patienter i kliniske studie med bosutinib (skema 2).

Bivirkningsdata er evalueret fra 1.272 patienter, som har fået mindst 1 dosis bosutinib som enkeltstofbehandling. Det var enten patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase eller patienter med CML i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase, der var resistente eller intolerante over for tidligere behandling eller patienter med Ph+ akut lymfoblastisk leukæmi (ALL). Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Skema 2 – Bivirkninger ved bosutinib*

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Luftvejsinfektion (herunder infektion i nedre luftveje, viral infektion i luftvejene, infektion i øvre luftveje, viral infektion i øvre luftveje), nasopharyngitis
Almindelig	Pneumoni (herunder atypisk pneumoni), influenza, bronkitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom**
Blød og lymfesystem	
Meget almindelig	Trombocytopeni (herunder nedsat trombocytal), neutropeni (herunder nedsat neutrofilal), anæmi (herunder nedsat hæmoglobin)
Almindelig	Leukopeni (herunder nedsat antal hvide blodlegemer)
Ikke almindelig	Febril neutropeni, granulocytopeni
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Anafylaktisk shock, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering, hyperkaliæmi, hypofosfatæmi
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed, smagsforstyrrelser
Øre og labrynt	
Almindelig	Tinnitus
Hjerte	
Almindelig	Perikardieeffusion, QTc-forlængelse på elektrokardiogram (herunder langt QTc-syndrom)
Ikke almindelig	Pericarditis
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypertension (herunder forhøjet blodtryk, forhøjet systolisk blodtryk, essentiel hypertension, hypertensiv krise)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø, hoste
Almindelig	Pleuraeffusion
Ikke almindelig	Pulmonal hypertension, respirationssvigt, akut lungeødem
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter (herunder abdominalt ubehag, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominal ømhed, gastrointestinale smerter)
Almindelig	Gastritis, gastrointestinal blødning (herunder anal blødning, gastrisk blødning, tarmlblødning, nedre gastrointestinal blødning, rektal blødning)
Ikke almindelig	Pankreatitis (herunder akut pankreatitis)
Lever og galdeveje	
Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartatam-inotransferase
Almindelig	Hepatotoksicitet (herunder hepatitis, toksisk hepatitis, leversygdom), abnorm leverfunktion (herunder abnorm leverfunktionstest, forhøjet leverfunktionstest, forhøjede transaminaser), forhøjet bilirubin i blodet (herunder hyperbilirubinæmi), forhøjet gamma-glutamyltransferase
Ikke almindelig	Lever-skade (herunder lægemiddelinduceret lever-skade)
Hud og subkutane væv	

Meget almindelig	Udslæt (herunder generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt)
Almindelig	Urticaria, akne, pruritus
Ikke almindelig	Eksfoliativt udslæt, medicinudslæt
Sjælden	Erythema multiforme
Ikke kendt	<u>Stevens-Johnsons syndrom</u> **, <u>toksisk epidermal nekrolyse</u> **
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter
Almindelig	Myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Akut nyreskade, nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi, Asteni, Ødem (herunder ansigtsødem, lokalt ødem, perifert ødem), træthed (herunder utilpashed)
Almindelig	Brystmerter (herunder brystgener), smerter
Undersøgelser	
Meget almindelig	Forhøjet lipase (herunder hyperlipasæmi)
Almindelig	Forhøjet blodkreatinin, forhøjet amylase, Forhøjet serumkreatin-fosfokinase

** Bivirkning identificeret efter markedsføringen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedenstående beskrivelser er baseret på en sikkerhedspopulation på 1.272 patienter, der fik mindst 1 dosis bosutinib for nydiagnosticeret CML i kronisk fase, eller som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling med CP, AP eller BP CML eller Ph+ ALL.

Blod og lymfesystem

Ud af de 297 (23 %) patienter med bivirkningen anæmi seponerede 3 patienter bosutinib på grund af anæmi. Blandt disse patienter oplevede 174 patienter (58 %) maksimalt grad 1- eller 2-toksicitet, 96 patienter (32 %) grad 3 og 27 patienter (9 %) grad 4. Mediantiden til første hændelse var 28 dage (interval: 1-2.633 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 15 dage (interval: 1-1.529 dage).

Ud af de 197 patienter (15 %), der indberettede bivirkninger i form af neutropeni, seponerede 15 patienter bosutinib på grund af neutropeni. 63 patienter (32 %) oplevede maksimalt grad 1 eller 2, 90 patienter (46 %) oplevede maksimalt grad 3-neutropeni, og 44 patienter (22 %) oplevede grad 4. Mediantiden til første hændelse var 59 dage (interval: 27-505 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 15 dage (interval: 1-913 dage).

Ud af de 445 patienter (35%), der rapporterede bivirkninger i form af trombocytopeni, seponerede 41 patienter (9 %) bosutinib på grund af trombocytopeni. 186 patienter (42%) oplevede maksimalt grad 1 eller 2, 161 patienter (36 %) oplevede trombocytopeni af maksimalt grad 3, og 98 patienter (22 %) oplevede grad 4. Mediantid til første trombocytopeniske reaktion var 28 dage (interval: 1-1.688 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 15 dage (interval: 1-1.762 dage).

Lever og galdeveje

Hos de patienter, der rapporterede forhøjet ALAT eller ASAT (alle grader), var mediantid til indtræden 29 dage med et interval på 1 til 2.465 dage for ALAT og ASAT. Medianvarigheden af en hændelse var 18 dage (interval: 1-775 dage) for ALAT og 15 dage (interval:1-803 dage) for ASAT.

I hele udviklingsprogrammet sås samtidig stigning i aminotransferaser $\geq 3 \times$ ULN og bilirubin $> 2 \times$ ULN med basisk fosfatase $< 2 \times$ ULN uden alternative årsager hos 1 studiedeltager ud af 1.611 behandlet med bosutinib ($\leq 0,1\%$). Dette fund blev set i et studie med bosutinib i kombination med letrozol hos en patient med metastatisk brystcancer.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B i forbindelse med BCR-ABL tyrosinkinasehæmmere er beskrevet. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, resulterende i levertransplantation eller fatalt udfald (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanal

Ud af de 994 patienter (78 %), der oplevede diarré, seponerede 10 patienter bosutinib på grund af dette. Der blev givet samtidig medicinering mod diarré hos 662 patienter (66 %). 88% af patienterne havde diarré af maksimal grad 1 eller grad 2, 12% af patienterne havde grad 3, 1 patient (< 1%) havde en grad 4-hændelse. Blandt studiedeltagerne med diarré var Mediantiden til første hændelse 2 dage (interval: 1-2.415 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 2 dage (interval: 1-2.511 dage).

Blandt de 994 patienter med diarré afbrød 180 patienter (18 %) behandlingen, og 170 af disse patienter (94 %) genoptog senere bosutinib-behandlingen. Af de patienter, der genoptog behandlingen, var der 167 patienter (98 %), som ikke efterfølgende fik diarré, eller som ikke efterfølgende seponerede bosutinib på grund af diarré.

Hjerte

Fire patienter (0,3 %) oplevede forlængelse af QTcF-intervallet (over 500 msek.). Ni patienter (0,8%) fik QTcF-forlængelse i forhold til *baseline* på mere end 60 ms. Patienter med ukontrolleret eller signifikant kardiovaskulær sygdom, inklusive forlænget QT-interval, ved *baseline* blev ikke inkluderet i kliniske studier (se pkt. 5.1 og 5.3).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaringen med overdosering af bosutinib i kliniske studier begrænser sig til enkeltstående tilfælde. Patienter, der tager en overdosis bosutinib, skal observeres og have passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01XE14.

Virkningsmekanisme

Bosutinib tilhører en farmakologisk klasse af lægemidler, der kaldes kinasehæmmere. Bosutinib hæmmer den abnorme BCR-ABL-kinase, der fremmer CML. Modelleringsforsøg tyder på, at bosutinib binder kinasedomænet i BCR-ABL. Bosutinib hæmmer også kinaserne af Src-familien, herunder Src, Lyn og Hck. Bosutinib hæmmer PDGF-receptoren (platelet derived growth factor) og c-Kit i minimal grad.

I *in vitro*-studier hæmmer bosutinib proliferationen og overlevelsen af etablerede CML-cellelinjer, Ph+ akut lymfoblastisk leukæmi-cellelinjer og patientderiverede primære primitive CML-celler. Bosutinib hæmmede 16 af 18 imatinib-resistente former af BCR-ABL udtrykt i murine myeloide cellelinjer. Bosutinibbehandling reducerede størrelsen af CML-tumorer, der voksede i nøgne mus, og hæmmede væksten af murine myeloide tumorer, der udtrykte imatinib-resistente former af BCR-ABL. Bosutinib hæmmer også receptortyrosinkinase c-Fms, EphA- og B-receptorer, Trk-familie-kinaserne,

Axl-familie-kinaserne, Tec-familie-kinaserne, visse medlemmer af ErbB-familien, non-receptortyrosinkinase Csk, serin-/treonine-kinaserne fra Ste20-familien og to calmodulin-afhængige proteinkinaser.

Farmakodynamisk virkning

Virningen af bosutinib 500 mg på QTc blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet (med hensyn til bosutinib), enkelt-dosis- overkrydsningsstudie med placebokontrol og aktivkontrol (åben moxifloxacin) udført med raske frivillige studiedeltagere.

Data fra dette studie tyder på, at bosutinib ikke forlænger QT-intervallet hos raske frivillige ved dosis på 500 mg dagligt sammen med føde eller under forhold, der giver anledning til supratherapeutiske plasmakoncentrationer. Efter administration af en enkelt oral dosis bosutinib 500 mg (terapeutisk dosis) og bosutinib 500 mg sammen med ketoconazol 400 mg (for at opnå supratherapeutiske bosutinib-koncentrationer) hos raske frivillige studiedeltagere var den øvre grænse af det et-sidede 95 % konfidensinterval (CI) omkring den gennemsnitlige ændring i QTc-intervallet under 10 msek. på alle tidspunkter efter indgivelsen, og der blev ikke set bivirkninger, der tydede på forlængelse af QTc-intervallet.

I et studie med studiedeltagere med nedsat leverfunktion blev der set en stigende hyppighed af QTc-forlængelse > 450 msek. i takt med faldende leverfunktion. I det kliniske fase I/II-studie med patienter med Ph+ leukæmi, der tidligere var blevet behandlet, blev der set forlænget QTcF-interval > 60 msek. i forhold til *baseline* hos 6 (1,1 %) ud af 562 patienter. I det kliniske fase 3-studie med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase, som blev behandlet med bosutinib 400 mg, var der ingen patienter i bosutinib-behandlingsgruppen med en stigning på > 60 msek. i forhold til *baseline*, når QT-intervallet blev korrigeret med Fridericias formel (QTcF). I det kliniske fase 3-studie med patienter med nydiagnosticeret Ph+ CP CML, som blev behandlet med bosutinib 500 mg, blev der set forlænget QTcF-interval > 60 msek. i forhold til *baseline* hos 2 (0,8 %) ud af 248 patienter, der fik bosutinib. Det kan ikke udelukkes, at bosutinib har proarytmisk potentiale.

Klinisk virkning

Klinisk studie med patienter med tidligere ubehandlet CML i kronisk fase.

Bosutinib 400 mg-studie

Der blev udført et åbent 2-arms fase 3 multi-center *superiority*-forsøg for at undersøge virkning og sikkerhed af bosutinib 400 mg 1 gang dagligt alene sammenlignet med imatinib 400 mg 1 gang dagligt alene hos voksne patienter med nydiagnosticeret Ph+ CP CML. I forsøget blev 536 patienter (268 i hver behandlingsgruppe) med nydiagnosticeret Ph+ eller Ph- CP CML (intent-to-treat-population (ITT)) randomiseret, herunder 487 patienter med Ph+ CML med b2a2- og/eller b3a2-transskripter og *baseline*-BCR-ABL-kopier > 0 (modificeret intent-to-treat-population (mITT)).

Det primære effektendepunkt var andelen, der udviste major molekylært respons (MMR) efter 12 måneder (48 uger) i bosutinib-behandlingsgruppen, sammenlignet med andelen i imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen. MMR blev defineret som $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-forhold efter international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion i forhold til standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering. Det sekundære effektendepunkt omfattede MMR efter 18 måneder, varighed af MMR, CCyR efter 12 måneder, varighed af CCyR, hændelsesfri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS). Komplet cytogenetisk respons ved måned 12, et sekundært effektendepunkt, blev defineret som fravær af Ph+ metafaser i kromosombåndanalyse af ≥ 20 metafaser derivet fra knoglemarvsaspirat eller MMR, hvis der ikke var en tilstrækkelig cytogenetisk vurdering. P-værdierne for effektendepunkt ud over MMR efter 12 måneder og CCyR efter 12 måneder er ikke blevet justeret for flere sammenligninger.

Baseline-egenskaberne for mITT-populationen var godt afbalanceret mellem de 2 behandlingsgrupper med hensyn til alder (medianalderen var 52 år for bosutinib-gruppen og 53 år for imatinib-gruppen, og henholdsvis 19,5 % og 17,4 % af patienterne var 65 år eller ældre), køn (henholdsvis 42,3 % og

44,0 % kvinder) og race (henholdsvis 77,6 % og 77,2 % kaukasisk, 12,2 % og 12,4 % asiatisk, 4,1 % og 4,1 % sort eller afroamerikansk og 5,7 % og 5,8 % andet og 1 ukendt i hver gruppe).

Efter opfølgning på mindst 12 måneder i mITT-populationen fik 77,6 % af de patienter, der blev behandlet med bosutinib (N=241) og 72,4 % af de patienter, der blev behandlet med imatinib (N=239) stadig førstevalgsbehandling.

Efter opfølgning på mindst 12 måneder i mITT-populationen var seponering på grund af sygdomsprogression til AP eller BP CML for bosutinib-behandlede patienter på 0,4 % sammenlignet med 1,7 % for imatinib-behandlede patienter. Fem bosutinib-patienter og 7 imatinib-patienter ændredes til AP CML eller BP CML. Seponering på grund af suboptimalt respons eller manglende terapeutisk virkning i henhold til investigators vurdering forekom for 2,0 % af patienterne i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med 6,3 % af patienterne i imatinib-behandlingsgruppen. Én patient på bosutinib og 7 patienter på imatinib døde i løbet af studiet.

Resultaterne er opsummeret i skema 3.

Skema 3 – Oversigt over major molekyleret respons (MMR) ved måned 12 og 18 og komplet cytogenetisk respons (CCyR) ved måned 12, efter behandlingsgruppe i mITT-populationen

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	1-sidet p-værdi
Major molekyleret respons (n, %)			
MMR ved måned 12 (95 % CI)	116 (47,2) ^a (40,9-53,4)	89 (36,9) (30,8-43,0)	0,0100 ^a
MMR ved måned 18 (95% CI)	140 (56,9) (50,7-63,1)	115 (47,7) (41,4-54,0)	0,0208 ^b
Komplet cytogenetisk respons ved måned 12 (n, %)			
CCyR (95 % CI)	190 (77,2) ^a (72,0-82,5)	160 (66,4) (60,4-72,4)	0,0037 ^a

Bemærk: MMR blev defineret som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-forhold efter international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskriber i henhold til centrallaboratoriets vurdering. Komplet cytogenetisk respons blev defineret som fravær af Ph+ metafaser i kromosombåndanalyse af ≥ 20 metafaser deriveret fra knoglemarvsaspirat eller MMR, hvis en tilstrækkelig cytogenetisk vurdering ikke var tilgængelig.

Forkortelser: BCR-ABL=*breakpoint cluster region*-Abelson; CI=konfidensinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=komplet cytogenetisk respons; mITT=modificeret intent-to-treat; MMR=*major molekyleret respons*; N/n=antal patienter; Ph+= Philadelphia-kromosompositiv.

^a Statistisk signifikant sammenligning på det forhåndsdefinerede signifikansniveau; baseret på CMH-test, der er stratificeret efter geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

^b Baseret på CMH-test, der er stratificeret efter geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Ved måned 12 var MR⁴-frekvensen (defineret som $\leq 0,01$ % BCR-ABL (svarende til ≥ 4 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 9.800 ABL-transskriber) højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen (henholdsvis 20,7 % (95 % CI: 15,7 %, 25,8 %) og 12,0 % (95 % CI: 7,9 %, 16,1 %), 1-sidet p-værdi=0,0052).

Ved måned 3, 6 og 9 var andelen af patienter med MMR højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen (skema 4).

Skema 4 – Sammenligning af MMR ved måned 3, 6 og 9 efter behandling i mITT-populationen

Tid	Antal (%) forsøgspersoner med MMR		1-sidet p-værdi ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Måned 3 (95 % CI)	10 (4,1) (1,6-6,5)	4 (1,7) (0,0-3,3)	0,0578
Måned 6 (95 % CI)	86 (35,0) (29,0-40,9)	44 (18,3) (13,4-23,1)	< 0,0001
Måned 9 (95 % CI)	104 (42,3) (36,1-48,4)	71 (29,5) (23,7-35,2)	0,0015

Bemærk: Procentdelen er baseret på antallet af patienter i hver behandlingsgruppe. MMR blev defineret som $\leq 0,1\%$ BCR ABL/ABL-forhold på international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering. Forkortelser: BCR ABL=*breakpoint cluster region* Abelson; CI=konfidensinterval; CMH=Cochran Mantel Haenszel; CML=kronisk myeloid leukæmi; mITT=modificeret intent to treat; MMR=major molekyært respons; Ph+=Philadelphia-kromosompositiv.

^a p værdi baseret på CMH-test, der er stratificeret efter geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Den kumulative forekomst af MMR, justeret for konkurrerende risiko for afbrydelse af behandlingen uden MMR, var højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen (45,1 % (95 % CI: 38,8 %-51,2 %) over for 33,7 % (95 % CI: 27,8 %-39,6 %) ved uge 48; hazard ratio (HR) fra en stratificeret proportionel underfordelingsrisikomodell: 1,35 (95 % CI: 1,07, 1,70), 1-sidet p-værdi = 0,0086). Mediantiden til MMR for respondenter var 24,7 uger over for 36,3 uger for henholdsvis bosutinib-behandlingsgruppen og imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen.

Den kumulative forekomst af CCyR, justeret for konkurrerende risiko for afbrydelse af behandlingen uden CCyR, var højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen (79,1 % (95 % CI: 73,4 %-83,7 %) over for 67,3 % (95 % CI: 60,9 %-72,8 %) ved uge 48; HR: 1,38, (95 % CI: 1,13-1,68), 1-sidet p-værdi=0,0003). Mediantiden til CCyR (kun respondenter) var 23,9 uger i bosutinib-gruppen sammenlignet med 24,3 uger i imatinib-gruppen.

Kaplan-Meier-estimerne af OS efter 48 uger for bosutinib- og imatinib-patienter i mITT-populationen var henholdsvis 99,6 % (95 % CI: 97,1 %-99,9 %) og 97,9 % (95 % CI: 95,0 %-99,1 %).

Der forekom ikke yderligere dødsfald eller transformeringer i ITT-populationen.

Klinisk studie med patienter med imatinib-resistent eller -intolerant CML i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase

Der blev udført et åbent enkeltarms, fase 1/2 multicenterstudie for at vurdere effekten og sikkerheden af bosutinib 500 mg 1 gang dagligt hos patienter med imatinib-resistent eller -intolerant CML med separate kohorter for sygdom i kronisk fase, accelereret fase og blastfasen. Patienterne var tidligere blevet behandlet med 1 TKI (imatinib) eller mere end 1 TKI (imatinib efterfulgt af dasatinib og/eller nilotinib).

570 patienter blev behandlet med bosutinib i dette studie, herunder patienter med CP CML, der tidligere var blevet behandlet med kun 1 TKI (imatinib), patienter med CP CML, der tidligere var blevet behandlet med imatinib og mindst 1 yderligere TKI (dasatinib og/eller nilotinib), patienter med AP eller BP CML, som tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI (imatinib), og patienter med Ph+ ALL, der tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI (imatinib).

Det primære effektmål i dette studie var major cytogenetisk respons (MCyR)-rate i uge 24 hos patienter med imatinibresistent CP CML, som forinden kun var blevet behandlet med 1 TKI (imatinib). Andre effektmål omfattede den kumulative MCyR-rate, tid til og varighed af MCyR og tid til og varighed af CHR hos patienter med CP CML, der forinden kun var blevet behandlet med 1 TKI (imatinib). Hos de patienter, der tidligere var blevet behandlet med imatinib og mindst 1 yderligere TKI, omfattede effektmålene den kumulative MCyR-rate, tid til og varighed af MCyR og tid til og varighed af CHR. Hos de patienter med AP og BP CML, der tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI (imatinib), var effektmålene det kumulative totale hæmatologiske respons (OHR) og tid til og varighed af OHR. Øvrige effektmål omfattede transformation til AP/BP, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse for alle kohorter.

Kronisk fase

Effektresultaterne fra patienter med Ph+ CML i kronisk fase, der tidligere var blevet behandlet med imatinib og mindst 1 yderligere TKI (opfølgning på mindst 48 måneder, median behandlingsvarighed på 9 måneder og 24,4% stadig i behandling efter 48 måneder), og resultaterne fra patienter med Ph+ CP CML, der tidligere var blevet behandlet med imatinib alene (opfølgning på mindst 60 måneder, median behandlingsvarighed på 26 måneder og 40,5% stadig i behandling efter 60 måneder) er anført i skema 5.

Patienter med CML i accelereret fase og blastfase

Effektresultaterne fra patienter med Ph+ CML i accelereret fase (opfølgning på mindst 48 måneder, median behandlingsvarighed på 10 måneder og 17,7% stadig i behandling efter 48 måneder) og i blastfase (opfølgning på mindst 48 måneder, median behandlingsvarighed på 2,8 måneder og 3,1% stadig i behandling efter 48 måneder) er vist i skema 5.

Skema 5 – Effektresultater fra tidligere behandlede patienter med CML* i kronisk og avanceret fase

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Accelereret fase tidligere behandlet med imatinib som minimum	Blastfase tidligere behandlet med imatinib som minimum
Kumulativt cytogenetisk respons^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95 % CI)	59,5 (53,3-65,5)	40,2 (31,0-49,9)	40,3 (28,9-52,5)	37,0 (24,3-51,3)
CCyR, % (95 % CI)	49,6 (43,4-55,8)	32,1 (23,6-41,6)	30,6 (20,2-42,5)	27,8 (16,5-41,6)
Tid til MCyR hos respondenter alene^b, uger (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)
Varighed af MCyR^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M ved år 1/2, % (95 % CI)	76,4 (68,5-82,5)	72,0 (55,1-83,4)	62,2 (41,1-77,6)	21,2 (5,2-44,2)
K-M ved år 4/5, % (95 % CI)^c	71,1 (62,6-78,0)	69,3 (52,3-81,3)	46,7 (27,1-64,1)	21,2 (5,2-44,2)
Median, uger (95 % CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0-N/E)	29,1 (11,9-38,3)
Kumulativt hæmatologisk respons^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Samlet, % (95 % CI)	N/A	N/A	56,9 (44,7-68,6)	28,3 (17,5-41,4)
Major, % (95 % CI)	N/A	N/A	47,2 (35,3-59,3)	18,3 (9,5-30,4)
Komplet, % (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)
Tid til OHR hos respondenter alene, uger (95 % CI)	N/A	N/A	12,0 (11,1-12,1)	8,9 (4,1-12,0)
Varighed af CHR/OHR^e	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M ved år 1/2, % (95 % CI)^c	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 ved år 4/5 % (95 % CI)^c	66,0 (58,8-72,3)	62,9 (50,1-73,3)	52,0 (32,3-68,5)	19,0 (3,3-44,5)
Median, uger (95 % CI)	N/R	N/R	207,0 (63,1-N/E)	32,0 (29,0-54,6)
Transformation til AP/BP^f	N=284	N=119	N=79	N/A
Transformation under				

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Accelereret fase tidligere behandlet med imatinib som minimum	Blastfase tidligere behandlet med imatinib som minimum
behandling, n	15	5	3	
Progressionsfri overlevelse^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M ved år 1/2, % (95 % CI)^c	80,0 (73,9-84,8)	75,1 (64,6-82,9)	66,8 (53,4-77,1)	16,1 (6,6-29,3)
K-M ved år 4/5, % (95 % CI)^c	72,5 (65,6-78,2)	65,1 (53,1-74,8)	40,8 (26,6-54,5)	8,0 (1,7-21,2)
Median, måneder (95 % CI)	N/R	N/R	22,1 (14,6-N/E)	4,4 (3,2-8,5)
Samlet overlevelse^g	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M ved år 1/2, % (95 % CI)^c	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 ved år 4/5, % (95 % CI)^c	83,1 (77,5-87,4)	77,0 (66,9-84,4)	58,4 (45,6-69,1)	20,1 (6,2-39,8)
Median, måneder (95 % CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7-19,7)

For effektresultater i undergruppen af patienter med den godkendte indikation, se ovenstående tekst.

Situationsdato: 2. oktober 2015

Kriterier for cytogenetisk respons: Major cytogenetisk respons omfattede komplet (0 % Ph+ metafaser fra knoglemarven eller < 1 % positive celler fra fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH)) eller delvist (1-35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons var baseret på procentdelen af Ph+ metafaser blandt ≥ 20 metafaseceller i hver knoglemarvsprøve. FISH-analyse (≥ 200 celler) kunne anvendes til *post-baseline* cytogenetisk vurdering, hvis ≥ 20 metafaser ikke var tilgængelige.

Samlet hæmatologisk respons (OHR) = major hæmatologisk respons (komplet hæmatologisk respons + ingen evidens for leukæmi) eller tilbagevenden til kronisk fase (RCP). Alle respons blev bekræftet efter 4 uger.

Komplet hæmatologisk respons (CHR) ved AP og BP CML: Leukocyttal under eller lig med studiescentrets øvre normalgrænse (ULN), trombocytter over eller lig med $100.000/\text{mm}^3$ og under $450.000/\text{mm}^3$, absolut neutrofilantal (ANC) over eller lig med $1,0 \times 10^9/\text{l}$, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, under 5 % myelocytter + metamyelocytter i knoglemarven, under 20 % basofile i perifert blod og ingen ekstramedullær involvering. Ingen evidens for leukæmi (NEL): opfylder alle kriterier for CHR, men kan eventuelt have trombocytopeni (trombocytaltal over eller lig med $20.000/\text{mm}^3$ og under $100.000/\text{mm}^3$) og/eller neutropeni (ANC over eller lige med $0,5 \times 10^9/\text{l}$ og under $1,0 \times 10^9/\text{l}$). Tilbagevenden til kronisk fase (RCP) = fravær af de karakteristika, der definerer den accelererede fase eller blastfasen men stadig i kronisk fase.

Forkortelser: AP=accelereret fase, BP=blastfase, Ph+=Philadelphia-kromosompositiv, CP=kronisk fase, CML=kronisk myeloid leukæmi, K-M=Kaplan-Meier, N/n=antal patienter, N/A=Ikke relevant, N/R = Ikke nået efter minimumsopfølgning, N/E=kan ikke estimeres, CI=konfidensinterval, MCyR=major cytogenetisk respons, CCyR=komplet cytogenetisk respons, OHR= Samlet hæmatologisk respons, CHR = komplet hæmatologisk respons.

^a Inkluderer patienter (N) med en valid *baseline*-vurdering. I analysen tillades *baseline*-respondenter som fastholdt respons efter *baseline*. Minimumsopfølgningstid (tiden fra sidste patients første dosis til situationsdatoen): 60 måneder for CP behandlet med imatinib alene og 48 måneder for CP behandlet med imatinib og mindst én anden TKI, AP og BP.

^b Inkluderer patienter (N), der opnåede eller fastholdt MCyR.

^c År 2 (måned 24) og 5 (60 måneder) for CP-patienter behandlet med imatinib alene og år 1 (måned 12) og 4 (48 måneder) for CP-patienter behandlet med imatinib og mindst én anden TKI, AP eller BP.

^d Studiestørrelsen (N) inkluderer patienter med en valid hæmatologisk *baseline*-vurdering. *Baseline*-respondenter, som fastholdt respons efter *baseline*, tillades som respondenter i analysen.

^e Inkluderer patienter (N), der opnåede eller fastholdt CHR (CP-patienter) eller, OHR(AP- og BP-patienter).

^f Inklusive patienter (N), der fik mindst en dosis bosutinib .

Baseret på begrænset klinisk information fra fase I/II studier tyder det på, at der er nogen klinisk aktivitet hos patienter med BCR-ABL-mutationer (se skema 6).

**Skema 6 - Respons efter *baseline*-BCR-ABL-mutationsstatus hos den CP CML-evaluerbare population:
tidligere behandling med imatinib og dasatinib og/eller nilotinib (tredje linie)**

BCR-ABL-mutations status ved <i>baseline</i>	Incidens ved <i>baseline</i> n (%)^a	MCyR opnået eller opretholdt Resp/Eval^b (%) N=112
Vurderede mutationer	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Ingen mutation	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Mindst 1 mutation	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinib-resistente mutationer	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinib-resistente mutationer ^c	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)

Situationsdato: 2. oktober 2015

Bemærk: *Baseline*-mutationer blev identificeret før patientens første dosis studiemedicin.

Forkortelser: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson, CP=kronisk fase, CML= kronisk myeloid leukæmi, MCyR=major cytogenetisk respons, N/n=antal patienter, Resp=respondenter, Eval=evaluerbare.

^a Procentdelen er baseret på antal patienter med mutationsvurderingen ved *baseline*.

^b Den evaluerbare population inkluderer patienter med valid sygdomsvurdering ved *baseline*.

^c 2 patienter havde mere end 1 mutation i denne kategori.

En patient med E255V-mutation og tidligere behandlet med nilotinib opnåede CHR som bedste respons.

In vitro test antyder, at bosutinib har begrænset aktivitet ved T315I- og V299L-mutationer. Der forventes derfor ikke klinisk aktivitet hos patienter med disse mutationer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med bosutinib hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med CML (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er blevet godkendt under såkaldt ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis bosutinib (500 mg) sammen med føde, var biotilgængeligheden 34% hos raske frivillige. Absorptionen var relativt langsom, og den maksimale koncentration (t_{max}) blev i gennemsnit nået efter 6 timer. Bosutinib udviser dosisproportionelle stigninger i AUC og C_{max} i doseringsområdet 200 - 600 mg. Føde medfører en 1,8-folds stigning i bosutinib- C_{max} og en 1,7-folds stigning i bosutinib- AUC i forhold til niveauerne ved faste. Hos CML-patienter i steady state var C_{max} (geometrisk middelværdi, variationskoefficient (CV)%) 145 (14) ng/ml og AUC_{ss} (geometrisk

middelværdi, CV%) var 2.700 (16) ng•t/ml efter daglig administration af bosutinib på 400 mg sammen med føde. Efter 500 mg bosutinib dagligt med føde var C_{max} 200 (6) ng/ml og AUC_{ss} var 3.640 (12) ng•t/ml. Opløseligheden af bosutinib er pH-afhængig, og absorptionen reduceres i takt med stigende pH (se pkt. 4.5).

Distribution

Efter indgivelse af en enkelt intravenøs dosis bosutinib på 120 mg til raske forsøgspersoner var det gennemsnitlige distributionsvolumen (%variationskoefficient (CV)) af bosutinib på 2,331 (32) l, hvilket tyder på, at bosutinib fordeles til ekstravaskulært væv i omfattende grad.

Bosutinib blev i høj grad bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* (94 %) og *ex vivo* hos raske frivillige (96 %), og bindingen var ikke koncentrationen afhængig.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier tyder på, at bosutinib (moderstoffet) fortrinsvis metaboliseres i leveren hos mennesker. Efter administration af en enkelt eller gentagne doser af bosutinib (400 eller 500 mg) til mennesker, var de vigtigste cirkulerende metabolitter tilsyneladende oxydechlorineret (M2) og *N*-demetyleret (M5) bosutinib, mens bosutinib-*N*-oxid (M6) var en minor cirkulerende metabolit. Den systemiske eksponering af den *N*-demetylerede metabolit var 25 % af moderstoffet, mens den oxydechlorinerede metabolit udgjorde 19 % af moderstoffet. Alle 3 metabolitter udviste aktivitet, der var ≤ 5 % af bosutinibs aktivitet, i en Src-transformeret fibroblastforankringsafhængig proliferationsanalyse. Bosutinib og *N*-desmethylbosutinib var de vigtigste lægemiddelrelaterede komponenter i fæces. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer tyder på, at det CYP-isoenzym, der primært er involveret i bosutinibs metabolisme, er CYP3A4, og interaktionsstudier har vist, at ketoconazol og rifampicin har udtalt effekt på bosutinibs farmakokinetik (se pkt. 4.5). Der blev ikke set nogen indvirkning på bosutinibs metabolisme af CYP1A2, -2A6, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1, eller -3A5.

Elimination

Efter 1 enkelt intravenøs dosis på 120 mg til raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige (% CV) eliminationshalveringstid 35,5 (24) timer, og den gennemsnitlige (% CV) clearance var 61,9 (26) l/time. I et massebalancestudie med oral bosutinib blev der i gennemsnit genfundet 94,6 % af den totale dosis i løbet af 9 dage: fæces (91,3 %) var den primære udskillelsesvej, mens 3,29 % af dosis blev genfundet i urin. 75 % af dosis blev genfundet inden for 96 timer. Udskillelsen af uomdannet bosutinib i urin var lav med ca. 1 % af dosis hos både raske frivillige og forsøgsdeltagere med fremskredne maligne solide tumorer.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Der er foretaget en vurdering af en dosis på 200 mg bosutinib administreret sammen med føde i en kohorte med 18 forsøgsdeltagere med leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A, B og C) og 9 tilsvarende raske frivillige. C_{max} af bosutinib i plasma var 2,4 gange, 2 gange og 1,5 gange højere ved hhv. Child-Pugh-klasse A, B og C, mens AUC af bosutinib var hhv. 2,3 gange, 2 gange og 1,9 gange højere. Bosutinibs halveringstid var forlænget hos patienter med leverinsufficiens sammenlignet raske frivillige.

Nyreinsufficiens

I et studie med studiedeltagere med nyreinsufficiens blev en enkelt dosis på 200 mg bosutinib administreret med føde hos 26 deltagere med let, moderat eller svær nyreinsufficiens og hos 8 tilsvarende raske frivillige. Nyreinsufficiens blev baseret på kreatinin-clearance (beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) < 30 ml/min (svær nyreinsufficiens), kreatinin-clearance 30-50 ml/min (moderat nyreinsufficiens) eller kreatinin-clearance 50-80 ml/min (let nyreinsufficiens). Deltagere med moderat eller svær nyreinsufficiens havde stigninger i AUC på henholdsvis 35 % og 60 % sammenlignet med raske frivillige. Maksimal C-eksponering (C_{max}) steg med henholdsvis 28 % og 34 % i grupperne med moderat eller svær nyreinsufficiens. Bosutinib-eksponeringen steg ikke hos

deltagere med let nyreinsufficiens. Eliminationshalveringstiden for bosutinib hos deltagere med nyreinsufficiens var den samme som hos raske deltagere.

Dosisjusteringer for nedsat nyrefunktion er baseret på resultaterne i dette studie og den kendte lineære farmakokinetik for bosutinib i dosisintervallet 200-600 mg.

Alder, køn og race

Der er ikke udført formelle studier til vurdering af effekten af disse demografiske faktorer. Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med Ph+ leukæmi eller maligne solide tumorer tyder på, at alder, køn, legemsvægt og race ikke har nogen klinisk relevante effekter.

Pædiatrisk population

Bosulif er ikke blevet undersøgt hos børn under 18 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bosutinib er blevet vurderet i studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktionstoksicitet og fototoksicitet.

Sikkerhedsfarmakologi

Bosutinib påvirkede ikke respirationsfunktionen. I et studie af centralnervesystemet (CNS) udviste bosutinibbehandlede rotter nedsat pupilstørrelse og nedsat gang. Der blev ikke fastlagt et niveau uden observerbar effekt (NOEL) mht. pupilstørrelse, men NOEL fort. nedsat gang indtraf ved eksponeringer, der var ca. 11 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og 8 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter). Bosutinibs aktivitet *in vitro* i hERG-analyser tyder på, at det har potentiale til at forlænge den kardiiale-ventrikulære repolarisering (QT-intervallet). I et forsøg med oral bosutinib hos hunde medførte bosutinib ingen blodtryksændringer, abnorme atriale eller ventrikulære arytmier eller forlængelse af PR-, QRS- eller QTc-intervallet i EKG ved eksponeringer, der var op til 3 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og 2 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter). Der blev set en forsinket stigning i hjertefrekvens. I et forsøg med intravenøs administration hos hunde blev der set forbigående stigninger i hjertefrekvens og fald i blodtryk samt minimal forlængelse af QTc-intervallet (< 10 msek.) ved eksponeringer, der var mellem ca. 6 og 20 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og 4 til 15 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter). Sammenhængen mellem de observerede effekter og lægemiddelbehandlingen var uklar.

Toksicitet efter gentagne doser

Forsøg vedrørende toksicitet efter gentagne doser hos rotter af op til 6 måneders varighed og hos hunde af op til 9 måneders varighed viste, at det gastrointestinale system er bosutinibs primære målorgan, hvad angår toksicitet. De kliniske tegn på toksicitet omfattede fækale forandringer og var forbundet med nedsat fødeindtagelse og vægttab, der i nogle tilfælde medførte død eller elektiv eutanasi.

Der blev set histopatologisk luminal dilation, slimcellehyperplasi, hæmoragi, erosion og ødem i tarmkanalen og sinus-erythrocytose og hæmoragi i de mesenteriale lymfeknuder. Leveren blev også identificeret som et målorgan hos rotter. Toksiciteterne var kendetegnet ved en øget levervægt i korrelation med hepatocellulær hypertrofi, der indtrådte under fravær af forhøjede leverenzymmer eller mikroskopiske tegn på hepatocellulær cytotoxicitet. Det er uvist, om dette har relevans hos mennesker. Eksponeringssammenligning på tværs af arter tyder på, at eksponeringer, der ikke fremkaldte bivirkninger i toksicitetsforsøgene med rotter og hunde af hhv. 6 og 9 måneders varighed, svarede til den humane eksponering som følge af en klinisk dosis på 400 mg eller 500 mg (baseret på ubunden AUC i de respektive arter).

Genotoksicitet

Genotoksicitetsforsøg i bakterielle *in vitro*-systemer og i *in vitro*- og *in vivo*-pattedyrssystemer med og uden metabolisk aktivering viste ingen evidens for, at bosutinib har mutagent potentiale.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

I et fertilitetsforsøg med rotter var fertiliteten let nedsat hos handyr. Hos hunddyrene blev der set øget embryonal resorption og fald i implantationer og levedygtige embryoer. Den dosis, der ikke medførte uønskede virkninger på reproduktionen hos handyr (30 mg/kg/dag) og hundyr (3 mg/kg/dag) resulterede i eksponeringer, der svarede til hhv. 0,6 gange og 0,3 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og hhv. 0,5 og 0,2 gange den eksponering, der blev set hos mennesker ved brug af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubunden AUC i de respektive arter). Påvirkning af hanners fertilitet kan ikke udelukkes (se pkt. 4.6).

Der blev påvist føtal eksponering for bosutinib-deriveteret radioaktivitet under drægtigheden i et placentapassagestudie med drægtige Sprague-Dawley-rotter. I et separat studie blev bosutinib administreret oralt til drægtige rotter i organogeneseperioden i doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag. Dette studie eksponerede ikke drægtige rotter for tilstrækkeligt bosutinib til fuldt ud at evaluere bivirkningerne. I et forsøg vedrørende udviklingstoksicitet hos kaniner ved den materielle toksiske dosis blev der set fosterabnormiteter (sammensmeltede sternbrae, og 2 fostre havde forskellige viscerale observationer) og et let fald i den føtale legemsvægt. Eksponeringen ved den højeste afprøvede dosis hos kaniner (10 mg/kg), som ikke resulterede i uønskede føtale effekter, var henholdsvis 0,9 gange og 0,7 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 eller 500 mg (baseret på ubunden AUC hos de respektive arter).

Efter en enkelt oral dosis (10 mg/kg) af [¹⁴C]-mærket bosutinib til diegivende Sprague-Dawley-rotter blev hurtigt udskilt radioaktivitet i mælk, så tidligt som ½ time efter indgivelsen. Koncentrationen af radioaktivitet i mælken var op til 8 gange højere end i plasma. Det muliggjorde målbare koncentrationer af radioaktivitet i plasma hos diende unger.

Karcinogenicitet

Bosutinib var ikke karcinogent i det 2-årige karcinogenicitetsforsøg med rotter.

Fototoksicitet

Det er påvist, at bosutinib kan absorbere lys i UV-B- og UV-A-området, og at det fordeles i huden og tractus uvealis hos pigmenterede rotter. Bosutinib udviste dog ikke fototoksisk potentiale i huden eller øjnene hos pigmenterede rotter, der blev eksponeret for bosutinib under UV-stråling ved bosutinibeksponeringer, der var henholdsvis op til 3 gange og 2 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på henholdsvis 400 eller 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Poloxamer 188

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Herudover i Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

Gul jernoxid (E172)

Herudover i Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Herudover i Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, uigennemsigtig 3-lags blisterkort af PVC/polychlorotrifluorethylen/PVC forsejlet med gennemtrykkelig foliebeklædning indeholdende enten 14 eller 15 tabletter.

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver karton indeholder 28, 30 eller 112 tabletter.

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

Hver karton indeholder 28 eller 30 tabletter.

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

Hver karton indeholder 28 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. marts 2013

Dato for seneste fornyelse: 8. februar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Udføre et enkelt-arms, open-label, multi-center klinisk studie vedrørende bosutinibs sikkerhed og virkning af hos patienter med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloid leukæmi (Ph+ CML), som tidligere er behandlet med en eller flere tyrosinkinasehæmmere, og hvor behandling med nilotinib eller dasatinib ikke er egnet.	Endelige kliniske studierapport: 30. september 2018

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/818/001 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/13/818/002 (30 filmovertrukne tabletter)
EU/1/13/818/005 (112 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Bosulif 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/818/006 28 filmovertrukne tabletter.
EU/1/13/818/007 30 filmovertrukne tabletter.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Bosulif 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator,

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/818/003 28 filmovertrukne tabletter.
EU/1/13/818/004 30 filmovertrukne tabletter.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Bosulif 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator,

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter
Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter
Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter
bosutinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bosulif
3. Sådan skal du tage Bosulif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Bosulif indeholder det aktive stof bosutinib.

Det anvendes til behandling af voksne patienter, der har en type leukæmi, der kaldes Philadelphia-kromosompositiv (Ph-positiv) kronisk myeloid leukæmi (CML). Bosulif anvendes hos nydiagnosticerede patienter, eller når behandling med andre lægemidler til behandling af CML ikke har virket eller ikke er velegnet. Ph-positiv CML er en kræftsygdom i blodet, der får kroppen til at danne for mange hvide blodlegemer af en bestemt type, der kaldes granulocytter.

Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Bosulif virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bosulif

Tag ikke Bosulif

- hvis du er allergisk over for bosutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bosulif (angivet i punkt 6).
- hvis din læge har fortalt dig, at din lever er skadet og ikke fungerer normalt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet før du tager Bosulif:

- **hvis du har eller tidligere har haft leverproblemer.** Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft leverproblemer, herunder leverbetændelse (hepatitis) uanset type, eller et eller flere af følgende symptomer på leverproblemer: kløe, gulfarvning af øjne eller hud, mørk urin og smerter eller ubehag i den øvre del af maven. Lægen bør tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion, før du starter behandling med Bosulif, i de første tre måneder af behandlingen med Bosulif og derefter efter behov.
- **hvis du har diarré og opkastning.** Fortæl det til lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer: flere afføringer om dagen end normalt, hyppigere opkastninger, blodige opkastninger, blod i afføring eller urin eller sort afføring (tjæreagtig afføring). Spørg lægen, om den behandling, du får mod opkastninger, kan medføre en større risiko for hjerterytmeforstyrrelser. Du skal især tale med lægen, hvis du overvejer at bruge medicin, som indeholder domperidon mod kvalme og opkastning. Denne medicin til behandling af kvalme og opkastninger kan sammen med Bosulif øge risikoen for farlige forstyrrelser i hjerterytmen.
- **hvis du lider af blødningsproblemer.** Fortæl det til lægen, hvis du får symptomer, som usædvanlige blødning og/eller blå mærker uden årsag.
- **hvis du har en infektion.** Fortæl det til lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer: feber, vandladningsproblemer, f.eks. svie i forbindelse med vandladning, ny hoste eller ny ømhed i halsen.
- **hvis du har væskeophobning.** Fortæl det til lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer på væskeophobning under behandlingen med Bosulif, f.eks. hævede ankler, fødder eller ben, åndedrætsbesvær, brystmerter eller hoste (det kan være tegn på væskeophobning i lungerne eller brystet).
- **hvis du har hjerteproblemer.** Fortæl det til lægen, hvis du har en hjertesygdom, f.eks. hjerterytmeforstyrrelser eller et unormalt elektrisk signal, såkaldt "forlængelse af QT-intervallet". Dette er altid vigtigt, men særligt vigtigt hvis du får hyppig eller langvarig diarré som beskrevet ovenfor. Hvis du besvimer (mister bevidstheden) eller får uregelmæssig puls, mens du tager Bosulif, skal du straks kontakte lægen, da det kan være et tegn på en alvorlig hjertesygdom.
- **hvis du har fået at vide, at du har problemer med dine nyrer.** Fortæl det til lægen, hvis du får hyppigere vandladning (danner mere urin), og urinen har en bleg farve, eller hvis du får færre vandladninger (danner mindre urin), og urinen har en mørk farve. Fortæl det også til lægen, hvis du oplever vægttab eller har oplevet hævelse af fødder, ankler, ben, hænder eller ansigt.
- **hvis du nogensinde har været eller måske er smittet med hepatitis B.** Dette er fordi Bosulif kan forårsage, at hepatitis B bliver aktiv igen, hvilket undertiden kan være dødeligt. Patienten skal omhyggeligt kontrolleres af lægen for tegn på denne type smitte, før behandlingen påbegyndes.
- **hvis du har eller har haft problemer med bugspytkirtlen.** Fortæl det til lægen, hvis du får mavesmerter eller maveproblemer.
- **hvis du har nogen af disse symptomer på alvorligt hududslæt.** Fortæl det til lægen, hvis du får symptomer som: smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der breder sig og bliver til vabler og/eller andre læsioner begynder at vise sig på slimhinden (f.eks. mund og læber).
- **hvis du bemærker nogen af disse symptomer: smerter i siden, blod i urinen eller nedsat mængde urin.** Hvis din sygdom er meget alvorlig, vil din krop muligvis ikke kunne udskille

alle affaldsstoffer fra de døende kræftceller. Dette kaldes tumorlysesyndrom og kan forårsage nyresvigt og hjerteproblemer inden for 48 timer efter den første dosis Bosulif. Lægen vil være opmærksom på dette og vil sørge for, at din væskebalance er justeret tilstrækkeligt og muligvis give dig anden forebyggende medicin.

Børn og teenagere

Bosulif anbefales ikke til personer under 18 år. Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos børn og teenagere.

Brug af anden medicin sammen med Bosulif

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, herunder naturlægemidler, vitaminer og mineraler. Visse lægemidler kan påvirke mængderne af Bosulif i kroppen. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager lægemidler, der indeholder aktive stoffer såsom dem på listen nedenfor:

Følgende aktive stoffer kan øge risikoen for bivirkninger ved Bosulif:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og fluconazol, der anvendes til behandling af svampeinfektioner.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin og ciprofloxacin, der er antibiotika til behandling af bakterieinfektioner.
- nefazodon, der anvendes til behandling af depression.
- mibefradil, diltiazem og verapamil, der anvendes til at sænke blodtrykket hos personer med forhøjet blodtryk.
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir og darunavir, der anvendes til behandling af humant immundefektvirus (hiv)/aids.
- boceprevir og telaprevir, der anvendes til behandling af hepatitis C.
- aprepitant, der anvendes til at forebygge og behandle kvalme og opkastning.
- imatinib, der anvendes til behandling af en type leukæmi.
- crizotinib, der anvendes til at behandle en type lungekræft, der hedder ikke-småcelletlungkræft

Følgende aktive stoffer kan nedsætte virkningen af Bosulif:

- rifampicin, der anvendes til behandling af tuberkulose.
- phenytoin og carbamazepin, der anvendes til behandling af epilepsi.
- bosentan, der anvendes til at sænke forhøjet blodtryk i lungerne (pulmonal arteriel hypertension).
- nafcillin, der er et antibiotikum til behandling af bakterieinfektioner.
- perikon (et naturlægemiddel, der fås i håndkøb), der anvendes til behandling af nedtrykthed.
- efavirenz og etravirin, der anvendes til behandling af hiv/aids.
- modafinil, der anvendes til behandling af visse typer søvnforstyrrelser.

Du skal undgå disse lægemidler under behandlingen med Bosulif. Hvis du tager nogle af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil eventuelt ændre dosis af disse lægemidler eller af Bosulif eller ordinere et andet lægemiddel.

Følgende aktive stoffer kan påvirke hjerterytmen:

- amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol, der anvendes til behandling af hjertesygdomme.
- chloroquin og halofantrin, der anvendes til behandling af malaria.
- clarithromycin og moxifloxacin, der er antibiotika til behandling af bakterieinfektioner.
- haloperidol, der anvendes til behandling af psykotiske tilstande såsom skizofreni.

- domperidon, der anvendes til behandling af kvalme og opkastning eller til stimulering af dannelsen af modermælk.
- methadon, der anvendes til behandling af smerter.

Du skal være forsigtig med at tage disse lægemidler under behandlingen med Bosulif. Hvis du tager nogle af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen.

De lægemidler, der er nævnt her, er ikke nødvendigvis de eneste lægemidler, der kan interagere med Bosulif.

Brug af Bosulif sammen med mad og drikke

Tag ikke Bosulif sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice, da det kan øge risikoen for bivirkninger.

Graviditet, amning og fertilitet

Tal med lægen om prævention, hvis du stadig kan blive gravid. Opkastning og diarré kan nedsætte virkningen af p-piller.

Bosulif kan skade dit ufødte barn, så det må kun anvendes under graviditet, hvis lægen anser det for strengt nødvendigt. Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er en risiko for at behandling med Bosulif kan medføre nedsat fertilitet. Du bør derfor søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden din behandlingen starter.

Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Du må ikke amme under behandlingen med Bosulif, da det kan skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du bliver svimmel, får sløret syn eller føler dig usædvanligt træt, skal du undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse bivirkninger er forsvundet.

3. Sådan skal du tage Bosulif

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du vil kun få ordineret Bosulif af en læge med erfaring med lægemidler til behandling af leukæmi.

Dosering og indtagelsesmåde

Den anbefalede dosis er 400 mg 1 gang dagligt for patienter med nydiagnosticeret CML.

Den anbefalede dosis er 500 mg 1 gang dagligt for patienter, hvis tidligere lægemidler til behandling af CML enten ikke har virket eller ikke har været velegnede.

Hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer, vil lægen nedsætte din dosis med 100 mg 1 gang dagligt ved moderate nyreproblemer og med yderligere 100 mg 1 gang dagligt ved alvorlige nyreproblemer. Afhængigt af din tilstand, dit respons på behandlingen og/eller eventuelle bivirkninger, du måtte opleve, vil lægen eventuelt justere dosis ved brug af 100 mg tabletter. Tag tabletten om morgenen sammen med mad. Tabletterne skal synkes hele sammen med vand.

Hvis du har taget for mange Bosulif

Kontakt en læge, hvis du ved et uheld har taget flere Bosulif, end der står i denne information, eller flere end lægen har foreskrevet. Medbring om muligt pakningen eller denne indlægsseddel. Du kan have brug for lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Bosulif

Hvis en dosis glemmes i mindre end 12 timer, skal du tage den anbefalede dosis. Hvis en dosis glemmes i mere end 12 timer, skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt den følgende dag.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Bosulif

Stop ikke med at tage Bosulif, medmindre lægen beder dig om det. Hvis du ikke længere kan tage lægemidlet, som anvist af din læge, eller hvis du føler, at du ikke har brug for det mere, skal du straks kontakte lægen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal straks kontakte lægen, hvis du får en eller flere af disse alvorlige bivirkninger (se også punkt 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage Bosulif”).

Blod. Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer: blødning, feber eller tendens til blå mærker (det kan være du har forstyrrelser i blod- eller lymfesystemet).

Lever. Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer: kløe, gulfarvning af øjne eller hud, mørk urin og smerter eller ubehag i den øvre del af maven eller feber.

Mave-tarm-kanalen. Fortæl det til lægen, hvis du får mavesmerter, halsbrand, diarré, forstoppelse, kvalme og opkastning.

Hjerte. Fortæl det til lægen, hvis du har en hjerteforstyrrelse såsom et unormalt elektrisk signal, der kaldes ”forlænget QT-interval”, eller hvis du besvimer (mister bevidstheden) eller får uregelmæssig puls, mens du tager Bosulif.

Genopblussen (reakivering) af infektion med hepatitis B, når du tidligere har haft leverbetændelse af typen hepatitis B.

Alvorlige hudreaktioner. Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer: smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der breder sig og bliver til vabler og/eller andre læsioner begynder at vise sig på slimhinden (f.eks. mund og læber).

Bivirkninger af Bosulif kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- nedsat antal blodplader, røde blodlegemer og/eller en bestemt type hvide blodlegemer (neutrofiler).
- diarré, opkastning, mavesmerter, kvalme.
- feber, hævelse af hænder, fødder eller ansigt, træthed, svaghed.
- luftvejsinfektion.
- Snue.
- forandringer i blodprøver til bestemmelse af, om Bosulif påvirker din lever og/eller bugspytkirtel.
- nedsat appetit.
- ledsmerter, rygsmerter.
- hovedpine.
- hududslæt, der kan være kløende og/eller over hele kroppen.
- hoste.
- åndenød.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni).
- mavegener (mavekatar), blødning fra mave eller tarm.
- brystmerter, smerter.
- giftbetaget (toksisk) leverskade, unormal leverfunktion, herunder leverforstyrrelser.
- lungebetændelse, influenza, bronchitis.
- hjerterytmeforstyrrelse, der kan medføre, at du besvimer, bliver svimmel og får hjertebanken.
- forhøjet blodtryk.
- forhøjet kalium i blodet, nedsat fosfat i blodet, markant væsketab (dehydrering).
- muskelsmerter.
- svimmelhed, ændring af smagssansen.
- akut nyresvigt, nyresvigt, nedsat nyrefunktion.
- væske i lungerne.
- væske omkring hjertet.
- ringen for ørerne (tinnitus).
- kløe, nældefeber (urticaria), akne.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- feber forbundet med lavt antal hvide blodlegemer (febril neutropeni).
- akut betændelse bugspytkirtlen (akut pankreatitis).
- beskadigelse af leveren.
- livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk shock).
- unormal ophobning af væske i lungerne (akut lungeødem).
- vejrtrækningsstop.
- allergisk reaktion.
- unormalt højt blodtryk i lungearteriene.
- hududslæt, betændelse i hjertesækken.
- markant nedsat antal af en særlig type hvide blodlegemer (granulocytter).

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- alvorlig hudsygdom pga. en allergisk reaktion, (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse), udslæt med afstødning af hudens øverste lag.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterfolien og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis det ser ud som om, nogen har pillet ved den.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bosulif indeholder

- Aktivt stof: bosutinib. Bosulif filmovertrukne tabletter fås i forskellige styrker.
Bosulif 100 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).
Bosulif 400 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).
Bosulif 500 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose (E460), croscarmelloseatrium (E468), poloxamer 188, povidon (E1201) og magnesiumstearat (E470b). Tabletternes filmovertræk indeholder polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol 3350, talcum (E553b) og gul jernoxid (E172, 100 mg og 400 mg tablet) eller rød jernoxid (E172, 400 mg og 500 mg tablet).

Udseende og pakningsstørrelser

Bosulif 100 mg er gule, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med "Pfizer" på den ene side og "100" på den anden side.

Bosulif 100 mg fås i blisterkort, der indeholder enten 14 eller 15 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder 28 eller 30 filmovertrukne tabletter eller 112 filmovertrukne tabletter.

Bosulif 400 mg er orange, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med "Pfizer" på den ene side og "400" på den anden side.

Bosulif 400 mg fås i blisterkort, der indeholder enten 14 eller 15 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder 28 eller 30 filmovertrukne tabletter.

Bosulif 500 mg er røde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med "Pfizer" på den ene side og "500" på den anden side.

Bosulif 500 mg fås i blisterkort, der indeholder enten 14 eller 15 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder 28 eller 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under såkaldt ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.