

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur
Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur
Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).

Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).

Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga (breidd: 5,6 mm; lengd: 10,7 mm), tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, með ígreypu „Pfizer“ öðru megin og „100“ hinum megin.

Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugul, sporöskjulaga (breidd: 8,8 mm; lengd: 16,9 mm), tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, með ígreypu „Pfizer“ öðru megin og „400“ hinum megin.

Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur

Rauð, sporöskjulaga (breidd: 9,5 mm; lengd: 18,3 mm), tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, með ígreypu „Pfizer“ öðru megin og „500“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bosulif er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

- nýgreint Filadelfíulitnings jákvætt (Ph+) langvinnt kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia, CML) í langvinnum fasa (chronic phase, CP).
- Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnum fasa (CP), í hröðunarfasa (accelerated phase, AP) og bráðafasa (blast phase, BP), sem áður hafa fengið meðferð með einum eða fleiri týrosín kínasa hemlum og þar sem imatinib, nilotinib og dasatinib eru ekki talin viðeigandi meðferðarúrræði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með langvinnt kyrningahvítblæði.

Skammtar

Nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa

Ráðlagður skammtur er 400 mg af bosutinibi einu sinni á sólarhring.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa með ónæmi eða óþoli fyrir öðrum meðferðum

Ráðlagður skammtur er 500 mg af bosutinibi einu sinni á sólarhring.

Í klínískum rannsóknum á báðum ábendingum var meðferð með bosutinibi haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða þar til sjúklingurinn hætti að þola lyfið.

Skammtaaðlögun

Í 1./2. stigs klínísku rannsókninni á sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði sem voru með ónæmi eða óþol fyrir öðrum meðferðum var leyft að auka skammta úr 500 mg í 600 mg einu sinni á sólarhring með mat hjá sjúklingum sem ekki náðu algerrri blóðfræðilegri svörun (CHR) í viku 8 eða algerrri frumufraðilegri svörun (CCyR) í viku 12 og sem voru ekki með 3. stigs aukaverkanir eða meira sem hugsanlega tengdust rannsóknarlyfinu. Hins vegar var, í 3. stigs rannsókninni á sjúklingum með nýgreint langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem fengu meðferð með bosutinibi 400 mg, leyft að auka skammta um 100 mg í einu til að hámarki 600 mg einu sinni á sólarhring með mat ef sjúklingurinn sýndi ekki BCR-ABL umritanir (breakpoint cluster region-Abelson transcripts) $\leq 10\%$ í 3. mánuði, var ekki með aukaverkun á 3. eða 4. stigi þegar skammturinn var aukinn og öll 2. stigs eituráhrif á annað en blóðmynd voru gengin til baka a.m.k. til 1. stigs.

Í 1./2. stigs klínísku rannsókninni á sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði sem voru með ónæmi eða óþol fyrir öðrum meðferðum sem byrjuðu meðferð með ≤ 500 mg, voru skammtar auknir hjá 93 (93/558; 16,7%) sjúklingum í 600 mg á sólarhring.

Í 3. stigs rannsókninni á sjúklingum með nýgreint langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem byrjuðu bosutinib meðferð með 400 mg, voru skammtar auknir hjá samtals 46 sjúklingum (17,2%) í 500 mg. Auk þess voru skammtar auknir enn frekar hjá 5,6% sjúklinga í bosutinib meðferðarhópnum í 600 mg.

Ekki á að gefa stærri skammta en 600 mg/sólarhring, þar sem þeir hafa ekki verið rannsakaðir.

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

Aukaverkanir aðrar en á blóðmynd

Ef fram koma klínískt mikilvæg, miðlungi alvarleg eða alvarleg, eituráhrif á annað en blóðmynd skal gera hlé á notkun bosutinibs og má hefja notkun lyfsins aftur með skömmtum sem hafa verið minnkaðir um 100 mg einu sinni á sólarhring eftir að eituráhrifin hafa gengið til baka. Íhuga á að auka skammta aftur í fyrri skammt áður en hann var minnkaður einu sinni á sólarhring ef það er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.4). Minni skammtar en 300 mg/sólarhring hafa verið notaðir hjá sjúklingum, hins vegar hefur verkur ekki verið staðfest.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa: Ef fram koma hækkuð gildi lifrartransamínasa > 5 x efri mörk eðlilegra gilda á að gera hlé á notkun bosutinibs þar til gildi hafa lækkað í $\leq 2,5$ x efri mörk eðlilegra gilda og má þá hefja notkun lyfsins á ný með 400 mg skömmtum einu sinni á sólarhring. Ef bati tekur meira en 4 vikur á að íhuga að hætta notkun bosutinibs. Ef fram koma hækkuð gildi transamínasa ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda samtímis hækkuð gildi gallrauða > 2 x efri mörk eðlilegra gilda og alkalískos fosfatasa < 2 x efri mörk eðlilegra gilda á að hætta notkun bosutinibs (sjá kafla 4.4).

Niðurgangur: Ef fram kemur niðurgangur af stigi 3-4 samkvæmt NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) á að gera hlé á notkun bosutinibs og má hefja notkun lyfsins á ný með 400 mg skömmtum einu sinni á sólarhring þegar bati hefur náð stigi ≤ 1 (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á blóðmynd

Ef fram kemur alvarleg eða viðvarandi daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð er ráðlagt að minnka skammta eins og lýst er í töflu 1:

Tafla 1 – Skammtaaðlögun vegna daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar

Heildardaufkyrningafjöldi $< 1,0 \times 10^9/l$	Gera á hlé á notkun bosutinibs þar til heildardaufkyrningafjöldi $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$.
og/eða	Ef bati næst innan 2 vikna á að hefja meðferð með bosutinibi aftur í sömu skömmtum. Ef blóðgildi haldast lág í > 2 vikur, þegar bata er náð á að minnka skammta um 100 mg og hefja meðferð á ný.
Blóðflagnafjöldi $< 50 \times 10^9/l$	Ef blóðfrumum fækkar aftur á að minnka skammta um 100 mg til viðbótar þegar bati hefur náðst og hefja meðferð á ný.
	Minni skammtar en 300 mg/sólarhring hafa verið notaðir, hins vegar hefur verkun ekki verið staðfest.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki er þörf sérstakrar skammtaaðlögunar fyrir aldraða. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá öldruðum, skal gæta varúðar við notkun hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínín í sermi $> 1,5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á langvinnu kyrningahvítblæði. Vart varð við aukna útsetningu (flatarmál undir ferli (AUC)) hjá sjúklingum með miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi meðan á rannsóknunum stóð.

Nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnum fasa

Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinum $[CL_{Cr}]$ 30 til 50 ml/mín., reiknað með Cockcroft-Gault reiknireglunni), er ráðlagður skammtur af bosutinibi 300 mg á sólarhring með mat (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín., reiknað með Cockcroft-Gault reiknireglunni), er ráðlagður skammtur af bosutinibi 200 mg á sólarhring með mat (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Íhuga má að auka skammta í 400 mg á sólarhring með mat hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi eða í 300 mg á sólarhring hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ef þeir finna ekki fyrir alvarlegum eða þrálátum miðlungi alvarlegum aukaverkunum og ef þeir ná ekki viðunandi blóðfræðilegri, frumufræðilegri eða sameindafræðilegri svörun.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa með ónæmi eða óþoli fyrir öðrum meðferðum

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} 30 til 50 ml/mín., reiknað með Cockcroft-Gault reiknireglunni) er 400 mg af bosutinibi á dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín., reiknað með Cockcroft-Gault reiknireglunni) er 300 mg af bosutinibi á dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Stigaukning skammts í 500 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga með miðlungi skerta nýrnastarfsemi eða í 400 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi kemur til greina fyrir þá sem fundu ekki fyrir alvarlegum eða þrálátum aukaverkunum og ef þeir hafa ekki náð viðunandi blóðfræðilegri, frumfræðilegri eða sameindafræðilegri svörun.

Hjartakvillar

Sjúklingar með ómeðhöndlaðan eða verulegan hjartasjúkdóm (t.d. nýlegt hjartaáfall, blóðríkishjartabilun eða óstöðuga hjartaöng) voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með umtalsverða hjartakvilla (sjá kafla 4.4).

Nýlegir eða virkir klínískt marktækir meltingarfærakvillar

Sjúklingar með nýlega eða virka klínískt marktæka meltingarfærakvilla (t.d. alvarleg uppköst og/eða niðurgang) voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með nýlega eða virka klínískt marktæka meltingarfærakvilla (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bosutinibs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Taka á Bosulif inn einu sinni á sólarhring með fæðu (sjá kafla 5.2). Ef skammtur gleymist lengur en í 12 klukkustundir á ekki að gefa sjúklingi annan skammt. Sjúklingurinn á að taka venjulegan ávísaðan skammt næsta dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Óeðlileg lifrarstarfsemi

Meðferð með bosutinibi tengist hækkuðum gildum transamínasa í sermi (alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT)).

Hækkuð gildi transamínasa koma yfirleitt fram snemma á meðferðartímanum (hjá þeim sjúklingum sem urðu fyrir einhvers konar hækkun á gildum transamínasa komu þau fram innan fyrstu 3 mánaða meðferðarinnar hjá > 80%). Mæla á lifrargildi hjá sjúklingum sem fá bosutinib áður en meðferð er hafin og mánaðarlega fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar og eftir því sem klínískt tilefni er til.

Ef fram koma hækkuð gildi transamínasa hjá sjúklingum á að bregðast við með því að gera tímabundið hlé á gjöf bosutinibs (og íhuga skammtaminnkun eftir að bati hefur náð stigi 1 eða upphafsgildum) og/eða hætta notkun bosutinibs fyrir fullt og allt. Hækkuð gildi transamínasa, sérstaklega ef gildi gallrauða er hækkað samtímis, geta verið snemmkomin vísending um lifrarskemmdir af völdum lyfsins og á að veita sjúklingum sem þannig er ástatt viðeigandi ummönnun (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Niðurgangur og uppköst

Meðferð með bosutinibi tengist niðurgangi og uppköstum; því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með nýlega eða langvarandi meltingarfærakvilla og einungis skal nota lyfið að loknu vel ígrunduðu mati á ávinningi og áhættu, þar sem þessir sjúklingahópur var útilokaður frá klínísku rannsóknunum. Bregðast á við niðurgangi og uppköstum hjá sjúklingum með venjubundnum úrræðum, þ.m.t. hægðastemmandi lyfjum eða uppsöluhemjandi lyfjum og/eða vökvagjöf. Að auki er

hægt að bregðast við niðurgangi og uppköstum með því að gera tímabundið hlé á gjöf bosutinibs, skammtaminnkun og/eða hætta notkun bosutinibs (sjá kafla 4.2 og 4.8). Ógleðilyfið domperidon getur aukið lengingu QT-bils (QTc) og leitt til „torsade de pointes“ hjartsláttartruflana; því ber að forðast að gefa lyfið samtímis domperidoni. Eingöngu á að nota það ef önnur lyf hafa ekki áhrif. Í slíkum tilvikum er skylt að meta ávinning og áhættu fyrir viðkomandi sjúkling og fylgjast með sjúklingnum með tilliti til lengingar QTc.

Mergbæling

Meðferð með bosutinibi tengist mergbælingu, sem skilgreind er sem blóðleysi, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð. Gera á heildartalningu blóðfrumna vikulega fyrsta mánuðinn og mánaðarlega þar á eftir, eða eftir því sem klínískt tilefni er til. Hægt/skylt er að bregðast við mergbælingu með því að gera tímabundið hlé á gjöf bosutinibs, skammtaminnkun og/eða hætta notkun bosutinibs (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vökvasöfnun

Meðferð með bosutinibi getur tengst vökvasöfnun, þ.m.t. vökva í gollurshúsi, fleiðrúvökva, lungnabjúg og/eða bjúg í útlimum. Fylgjast á með sjúklingum og bregðast við með venjubundnum úrræðum. Að auki er hægt að bregðast við vökvasöfnun með því að gera tímabundið hlé á gjöf bosutinibs, skammtaminnkun og/eða hætta notkun bosutinibs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lípasi í sermi

Vart hefur orðið við hækkun á gildi lípasa í sermi. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu. Ef einkenni frá kviðarholi fylgja hækkun gildi lípasa ætti að gera hlé á notkun bosutinibs og íhuga að beita viðeigandi greiningaraðferðum til að útiloka brisbólgu (sjá kafla 4.2).

Sýkingar

Bosutinib getur aukið næmi sjúklinga fyrir sýkingum af völdum baktería, sveppa, veira og frumdíra.

Hugsanlegir takttruflanavaldar (proarrhythmic)

Vart hefur orðið við lengingu QTc án samhlíða hjartsláttartruflana í sjálfvirkum, vélrænum úrlestri. Gæta á varúðar við notkun bosutinib hjá sjúklingum með sögu um tilhneigingu til lengingar QTc, sem eru með ómeðhöndlaðan eða alvarlegan hjartasjúkdóm, þ.m.t. nýlegt hjartaáfall, blóðríkishjartabilun, óstöðuga hjartaöng eða klínískt mikilvægan hægslátt, auk sjúklinga sem taka lyf sem vitað er að lengja QTc (t.d. lyf við hjartsláttartruflunum og önnur efni sem lengt geta QTc (kafla 4.5)). Of lág gildi kalíums og magnesíums í sermi geta magnað þessi áhrif frekar.

Ráðlegt er að fylgjast með áhrifum á QTc-bil og taka hjartarafrit (ECG) í upphafi, áður en meðferð með bosutinib er hafin og eftir því sem klínískt tilefni er til. Leiðréttu á of lág gildi kalíums og magnesíums í sermi áður en meðferð með bosutinib er hafin, og fylgjast reglulega með þeim meðan á meðferð stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð með bosutinibi getur leitt til þess að það dregur klínískt marktækt úr nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bosutinibi í klínískum rannsóknum sást minnkun á áætluðum gauksliunarhraða (eGFR) með tímanum. Hjá nýgreindum sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem fengu meðferð með 400 mg, var miðgildi lækkunar eGFR frá grunnildi 4,9 ml/mín./1,73 m² eftir 3 mánuði, 9,2 ml/mín./1,73 m² eftir 6 mánuði og 11,1 ml/mín./1,73 m² eftir 12 mánuði. Hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði sem ekki höfðu áður fengið meðferð og fengu meðferð með 500 mg var miðgildi eGFR lækkunar 5,1 ml/mín./1,73 m² eftir 3 mánuði, 9,2 ml/mín./1,73 m² eftir 12 mánuði og allt að 16,3 ml/mín./1,73 m² fram að 5 ára eftirfylgnitíma fyrir sjúklinga í meðferð. Hjá sjúklingum með formeðhöndlað, langt gengið langvinnt kyrningahvítblæði sem fengu 500 mg var miðgildi eGFR lækkunar upp á 5,3 ml/mín./1,73 m² eftir 3 mánuði, 7,6 ml/mín./1,73 m² eftir 12 mánuði og allt að 10,9 ml/mín./1,73 m² á allt að 4 ára meðferð. Mikilvægt er að meta nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst og fylgjast náið með henni meðan á bosutinib meðferð stendur, jafnframt því að gætt sé sérstaklega að sjúklingum sem þegar eru með skerta nýrnastarfsemi eða eru með áhættuþætti sem tengjast truflun á starfsemi nýrna, þar með talin samtímis notkun lyfja sem geta valdið

nýrnaskemmdum, eins og þvagræsilyfja, angíótensín breytiensím (ACE) hemla, angíótensín viðtakahemla og bólgueyðandi lyfja án stera (NSAID).

Bosutinib útsetning var aukin í rannsókn á skertri nýrnastarfsemi hjá einstaklingum með miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Minnkun skammta er ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með kreatínín í sermi $> 1,5$ x efri mörk eðlilegra gilda voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum varð vart við aukna útsetningu (AUC) hjá sjúklingum með miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar, meðan á rannsóknunum stóð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Klínísk gögn eru mjög takmörkuð ($n = 3$) fyrir sjúklinga með langvinnt kyrningahvítblæði með miðlungi skerta nýrnastarfsemi sem fá skammtaaukningu í 600 mg af bosutinibi.

Alvarleg viðbrögð í húð

Bosutinib getur valdið alvarlegum viðbrögðum í húð eins og Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju. Hætta skal alveg notkun bosutinib hjá sjúklingum sem fá alvarleg viðbrögð í húð meðan á meðferðinni stendur.

Æxlislýsuheilkenni

Vegna möguleika á að fram komi æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome (TLS)), er mælt með því að leiðrétta klínískt marktæka vessaþurrð og veita meðferð við háum þvagsýrugildum áður en meðferð með bosutinib er hafin (sjá kafla 4.8).

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fram hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með bosutinibi er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með bosutinibi að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Cýtókróm P-450 (CYP)3A hemlar

Forðast skal samtímisnotkun bosutinibs og sterkra eða miðlungi sterkra CYP3A hemla, þar sem hún mun valda aukinni þéttni bosutinibs í plasma (sjá kafla 4.5).

Ráðlagt er að velja annað lyf, sem hefur lítil eða engin hamlandi áhrif á CYP3A, til samhliða notkunar ef kostur er.

Ef gefa þarf sterkan eða miðlungi sterkan CYP3A hemil meðan á meðferð með bosutinibi stendur, á að íhuga að gera hlé á meðferð með bosutinibi eða minnka skammta af bosutinibi.

CYP3A örvar

Forðast skal samtímisnotkun bosutinibs og sterkra eða miðlungi sterkra CYP3A örva, þar sem hún mun valda minnkaðri þéttni bosutinibs í plasma (sjá kafla 4.5).

Áhrif af fæðu

Forðast ætti greipaldinafurðir, þ.m.t. greipaldinsafa og aðra fæðu sem vitað er að hefur hamlandi áhrif á CYP3A (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á bosutinib

CYP3A hemlar

Forðast skal samtímis notkun bosutinibs og sterkra CYP3A hemla (þ.m.t. en takmarkast ekki við itrakónazól, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól, klaritrómycín, telitrómycín, nefazodón, mibefradíl, indinavír, lopinavír/ritonavír, nelfinavír, ritonavír, sakvínavír, boceprevír, telaprevír, greipaldinafurðir, þ.m.t. greipaldinsafi) eða miðlungi sterkra CYP3A hemla (þ.m.t. en takmarkast ekki við flúkónazól, ciprófloxacín, erytrómycín, diltiazem, verapamíl, amprenavír, atazanavír, darunavír/ritonavír, fosamprenavír, aprepitant, crizotinib, imatinib) þar sem hún mun valda aukinni þéttni bosutinibs í plasma.

Gæta skal varúðar ef nota þarf væga CYP3A hemla samtímis bosutinibi.

Ráðlagt er að velja annað lyf, sem hefur lítil eða engin hamlandi áhrif á CYP3A, til samhliða notkunar ef kostur er.

Ef gefa þarf sterkan eða miðlungi sterkan CYP3A hemil meðan á meðferð með bosutinib stendur, á að íhuga að gera hlé á meðferð með bosutinib eða minnka skammta af bosutinibi.

Í rannsókn á 24 heilbrigðum einstaklingum, sem fengu 5 daglega 400 mg skammta af ketókónazóli (sterkum CYP3A hemli) samtímis stökum 100 mg skammti af bosutinibi á fastandi maga, jókst ketókónazól C_{max} fyrir bosutinib 5,2-falt og AUC fyrir bosutinib í plasma 8,6-falt, borið saman við þegar bosutinib var gefið eitt sér.

Í rannsókn á 20 heilbrigðum einstaklingum, sem fengu stakan 125 mg skammt af aprepitanti (miðlungi sterkum CYP3A hemli) samtímis stökum 500 mg skammti af bosutinibi, ekki á fastandi maga, jókst aprepitant C_{max} fyrir bosutinib 1,5-falt og AUC fyrir bosutinib í plasma 2,0-falt, borið saman við þegar bosutinib var gefið eitt sér.

CYP3A örvar

Forðast skal samtímis notkun bosutinibs og sterkra CYP3A örva (þ.m.t. en takmarkast ekki við karbamazepín, fenýtóín, rifampicín, Jóhannesarjurt) eða miðlungi sterkra CYP3A örva (þ.m.t. en takmarkast ekki við bosentan, efavírenz, etravírín, modafíníl, nafcillín) þar sem hún mun valda minnkaðri þéttni bosutinibs í plasma.

Miðað við hve mikið útsetning fyrir bosutinibi minnkar þegar bosutinib er gefið samtímis rifampicíni er ólíklegt að unnt sé að bæta nægilega upp minnkaða útsetningu við samtímis gjöf sterkra eða miðlungi sterkra CYP3A örva með því að auka skammta af bosutinibi.

Gæta skal varúðar ef vægir CYP3A örvar eru notaðir samtímis bosutinibi.

Eftir samtímis gjöf staks skammts af bosutinibi og 6 daglegra 600 mg skammta af rifampicíni hjá 24 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem höfðu neytt fæðu, minnkaði útsetning fyrir bosutinibi (C_{max} í 14% og AUC í plasma í 6%), miðað við þegar 500 mg af bosutinibi var gefið eitt sér.

Prótónupumpuhemlar (PPI)

Gæta skal varúðar þegar bosutinib er gefið samtímis PPI. Íhuga á að nota skammverkandi sýrubindandi lyf í stað PPI og ekki ætti að taka bosutinib og sýrubindandi lyf á sama tíma (þ.e. taka bosutinib að morgni og sýrubindandi lyf að kvöldi) ef kostur er. Leysanleiki bosutinibs í vatnslausn *in vitro* er háður sýrustigi. Þegar stakur skammtur af bosutinibi til inntöku (400 mg) var gefinn samtímis mörgum skömmtum af lansóprazóli (60 mg) til inntöku í rannsókn á 24 heilbrigðum og fastandi einstaklingum, minnkaði C_{max} fyrir bosutinibi í 54% og AUC í 74% af gildum sem fengust ef bosutinib (400 mg) var gefið eitt sér.

Áhrif bosutinibs á önnur lyf

Í rannsókn á 27 heilbrigðum einstaklingum, sem fengu stakan 500 mg skammt af bosutinib samtímis stökum 150 mg skammti af dabígafran etexílat mesýlati (P-glúkóprótein (P-gp) hvarfefni), ekki á fastandi maga, jók bosutinib ekki C_{max} eða AUC dabígafrans í plasma samanborið við gjöf á dabígafran etexílat mesýlati einu sér. Rannsóknarniðurstöðurnar benda til þess að bosutinib hafi ekki klínískt mikilvæg P-gp hamlandi áhrif.

In vitro rannsókn bendir til þess að ólíklegt sé að milliverkanir við lyf komi fram við lækningalega skammta vegna örvunar efnaskipta lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP3A4 af völdum bosutinibs.

In vitro rannsóknir benda til þess að ólíklegt sé að milliverkanir milli lyfja komi fram við lækningalega skammta vegna hömlunar efnaskipta lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4/5 af völdum bosutinibs.

In vitro rannsóknir benda til þess að bosutinib hafi minni getu til að hamla viðnámspróteini gegn brjóstakrabbameini (BCRP, altækt), pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (OATP)1B1, OATP1B3, flutningsprótein fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (OAT)1, OAT3, flutningsprótein fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (OCT)2 við klínískt mikilvæga þéttni, en getur hamlað BCRP í meltingarvegi og OCT1.

Lyf við hjartsláttartruflunum og önnur efni sem geta lengt QT

Gæta á varúðar við notkun bosutinibs hjá sjúklingum sem eru með eða gætu fengið lengingu QT, þ.m.t. sjúklingar sem taka lyf við hjartsláttartruflunum svo sem amiodarón, dísópyramíð, prókaínamíð, kínidín og sótalól, eða önnur lyf sem geta leitt til lengingar QT, svo sem klórókín, halófantrín, klaritrómýcín, domperidón, halóperidól, metadon og moxifloxacín (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Ráðleggja á konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn og forðast þungun meðan þær taka bosutinib. Auk þess á að upplýsa sjúklinginn um að uppköst og niðurgangur geti dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku með því að koma í veg fyrir fullt frásog.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bosutinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er ráðlagt að nota bosutinib á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Ef bosutinib er notað á meðgöngu eða sjúklingurinn verður þungaður meðan hann notar bosutinib á að upplýsa hann um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort bosutinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Rannsókn á bosutinibi sem geislamerkt var með [¹⁴C] hjá rottum sýndi að geislavirkni frá bosutinibi skildist út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Bosulif stendur.

Frjósemi

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda til þess að bosutinib geti skert starfsemi æxlunarfæra og frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Karlmennt sem fá bosutinib meðferð er ráðlagt að leita ráðgjafar um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst þar sem hætta er á að frjósemi skerðist vegna bosutinib meðferðar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bosutinib hefur engin eða takmörkuð áhrif á færni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar ef sjúklingur sem tekur bosutinib finnur fyrir sundli, þreytu, sjónskerðingu eða öðrum aukaverkunum sem geta haft áhrif á færni til aksturs eða notkunar véla ætti sjúklingur að forðast slíkar athafnir meðan aukaverkanirnar eru til staðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alls 1.272 sjúklingar með hvítblæði fengu a.m.k. 1 skammt af bosutinibi einu sér. Miðgildi meðferðartíma var 13,8 mánuðir (bil: 0,03 til 123,3 mánuðir). Þessir sjúklingar voru annaðhvort nýgreindir, með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa eða voru ónæmir fyrir eða með óþol fyrir öðrum meðferðum með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa, í hröðunarfasa eða í bráðafasa eða brátt Ph+ eitilfrumuhvítblæði (ALL). Af þessum sjúklingum voru 268 þeirra (400 mg upphafsskammtur) og 248 (500 mg upphafsskammtur) úr tveimur 3 stigs rannsóknunum á sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við langvinnu kyrningahvítblæði, 570 og 63 úr tveimur 1./2. stigs rannsóknum á sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð við Ph+ hvítblæði og 123 sjúklingar úr 4. stigs rannsókn á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við langvinnu kyrningahvítblæði. Miðgildi meðferðarlengdar var 14,1 mánuðir (bil: 0,3 til 24,7 mánuðir), 61,6 mánuðir (0,03 mánuðir til 99,6 mánuðir), 11,1 mánuðir (bil: 0,03 til 123,3 mánuðir), 30,2 mánuðir (bil: 0,3 til 85,6 mánuðir) og 5,7 mánuðir (bil: 0,07 til 17,8 mánuðir), í sömu röð. Greiningar á öryggi náðu til upplýsinga úr yfirstandandi framhaldsrannsókn.

A.m.k. 1 aukaverkun af einhverju eitrunarstigi var tilkynnt hjá 1.240 sjúklingum (97,5%). Algengustu aukaverkanir, sem tilkynnt var um hjá $\geq 20\%$ sjúklinga, voru niðurgangur (78,1%); ógleði (40,8%), blóðflagnafæð (34,9%), kviðverkir (34,0%), uppköst (33,0%), útbrot (31,5%), blóðleysi (25,6%), hiti (21,8%), þreyta (21,4%) og hækkun á ALAT (25,0%). A.m.k. 1 aukaverkun af stigi 3 eða stigi 4 var tilkynnt hjá 814 sjúklingum (63,9%). Aukaverkanir af stigi 3 eða stigi 4 sem tilkynnt var um hjá $\geq 5\%$ sjúklinga voru blóðflagnafæð (20,3%), blóðleysi (10,2%), daufkyrningafæð (10,5%), hækkun á ALAT (12,7%), niðurgangur (9,6%), útbrot (5,0%), hækkad gildi lípasa (8,2%) og hækkad gildi ASAT (5,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirtaldar aukaverkanir hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum á bosutinibi (tafla 2). Upptalningin sýnir mat á aukaverkunum hjá 1.272 sjúklingum með annaðhvort nýgreint langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa eða langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa sem voru ónæmir fyrir eða með óþol fyrir öðrum meðferðum eða brátt Ph+ eitilfrumuhvítblæði sem höfðu fengið a.m.k. 1 skammt af bosutinibi einu sér. Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 2 - Aukaverkanir bosutinibs

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Öndunarferasýking (m.a. sýking í neðri hluta öndunarvegjar, veirusýking í öndunarvegi, sýking í efri hluta öndunarvegjar, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar), nefkoksþólga
Algengar	Lungnabólga (m.a. frábrigðileg lungnabólga), inflúensa, berkjubólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
Sjaldgæfar	Æxli slýsuheilkenni ^{**}
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blóðflagnafæð (m.a. lækkaður fjöldi blóðflagna), daufkyrningafæð (m.a. lækkaður fjöldi daufkyrninga), blóðleysi (m.a. lækkaður blóðrauði)

Algengar	Hvítfrumnafæð (m.a. lækkaður fjöldi hvítra blóðkorna)
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð með hita, kyrningafæð
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Bráðaofnæmislost, ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Algengar	Vessaþurrð, of mikið kalíum í blóði, of lítið fosfat í blóði
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl, bragðtruflanir
Eyru og völundarhús	
Algengar	Eyrnasuð
Hjarta	
Algengar	Vökvi í gollurshúsi, lenging QTc-bils á hjartarafriti (m.a. heilkenni langs QTc-bils)
Sjaldgæfar	Gollurshúsbólga
Æðar	
Algengar	Háþrýstingur (m.a. hækkaður blóðþrýstingur, hækkaður slagbilsþrýstingur, frumkominn háþrýstingur, háþrýstingskreppa)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Mæði, hósti
Algengar	Fleiðruvökvi
Sjaldgæfar	Lungnaháþrýstingur, öndunarbílun, bráður lungnabjúgur
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir (m.a. óþægindi í kvið, verkur í neðra kviðarholi, verkur í efra kviðarholi, eymsli í kvið, verkur í meltingarvegi)
Algengar	Magabólga, blæðing frá meltingarvegi (m.a. blæðing frá endaparmsopi, blæðing frá maga, blæðing frá þörmum, blæðing frá neðri meltingarvegi, blæðing frá endaparmi)
Sjaldgæfar	Brisbólga (m.a. bráð brisbólga)
Lifur og gall	
Mjög algengar	Hækkað gildi alanín amínótransferasa, hækkað gildi aspartat amínótransferasa
Algengar	Eituráhrif á lifur (m.a. lifrabólga, eitrunarlifrabólga, lifrarsjúkdómur), óeðlileg lifrarstarfsemi (m.a. óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi, hækkuð lifrarstarfsemi á lifrarprófi, hækkuð gildi transamínasa), hækkað gildi gallrauða (m.a. hækkaður gallrauði í blóði), hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa
Sjaldgæfar	Lifrarskemmd (m.a. lifrarskemmd af völdum lyfja)
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot (m.a. almenn útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðútbrot, örðútbrot, útbrot með kláða)
Algengar	Ofsakláði, þrymlabólur, kláði
Sjaldgæfar	Húðflagningsútbrot, lyfjaútbrot
Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt
Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni ^{**} , eitrunardreplos húðþekju ^{**}
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar	Liðverkir, bakverkur
Algengar	Vöðvaverkir
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Bráð nýrnaskemmd, nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti, þröttleysi, bjúgur (m.a. andlitsbjúgur, staðbundinn bjúgur, útlimabjúgur), þreyta (m.a. lasleiki)
Algengar	Brjóstverkur (m.a. óþægindi fyrir brjósti), verkur

Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Hækkað gildi lípasa (m.a. hækkaður lípasi í blóði)
Algengar	Hækkað gildi kreatínins í blóði, hækkað gildi amýlasa, hækkað gildi kreatín fosfókínasa í blóði

** Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu.

Lýsing valinna aukaverkana

Lýsingarnar hér á eftir eru byggðar á öryggi hjá 1.272 sjúklingum sem fengu a.m.k. 1 skammt af bosutinibi við annaðhvort nýgreindu langvinnu kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa eða voru með ónæmi eða óþol fyrir öðrum meðferðum með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa hröðunarfasa eða bráðafasa eða brátt Ph+ eitifrumuhvítblæði.

Blóð og eitlar

Af 297 sjúklingi (23%) þar sem blóðleysi var tilkynnt sem aukaverkun hættu 3 sjúklingar notkun bosutinibs vegna blóðleysis. Hjá þessum sjúklingum fundu 174 sjúklingar (58%) mest fyrir 1. eða 2. stigs eitúrhreifum, 96 sjúklingar (32%) fundu mest fyrir 3. stigs eitúrhreifum og 27 sjúklingar (9%) fundu mest fyrir 4. stigs eitúrhreifum. Hjá sjúklingum var miðgildi tímalengdar fram að fyrsta tilviki var 28 dagar (bil: 1 til 2.633 dagar) og miðgildi þess tíma sem hvert tilvik stóð var 15 dagar (bil: 1 til 1.529 dagar).

Af 197 sjúklingum (15%) þar sem daufkyrningafæð var tilkynnt sem aukaverkun hættu 15 sjúklingar notkun bosutinibs vegna daufkyrningafæðar. 63 sjúklingar (32%) fundu mest fyrir 1. eða 2. stigs eitúrhreifum, 90 sjúklingar (46%) fundu mest fyrir 3. stigs eitúrhreifum og 44 sjúklingar (22%) fundu mest fyrir 4. stigs eitúrhreifum. Miðgildi tímalengdar fram að fyrsta tilviki var 59 dagar (bil: 27 til 505 dagar) og miðgildi þess tíma sem hvert tilvik stóð var 15 dagar (bil: 1 til 913 dagar).

Af 445 sjúklingum (35%) þar sem blóðflagnafæð var tilkynnt sem aukaverkun hættu 41 sjúklingar (9%) notkun bosutinibs vegna blóðflagnafæðar. 186 sjúklingar (42%) fundu mest fyrir 1. eða 2. stigs eitúrhreifum, 161 sjúklingar (36%) fundu mest fyrir 3. stigs eitúrhreifum og 98 sjúklingar (22%) fundu mest fyrir 4. stigs eitúrhreifum. Hjá sjúklingum með aukaverkunina blóðflagnafæð var miðgildi tímalengdar fram að fyrsta tilviki 28 dagar (bil: 1 til 1.688 dagar) og miðgildi þess tíma sem hvert tilvik stóð var 15 dagar (bil: 1 til 1.762 dagar).

Lifur og gall

Hjá sjúklingum þar sem hækkuð gildi ALAT eða ASAT (af öllum stigum) var tilkynnt sem aukaverkun var miðgildi tímalengdar fram að því að þess varð fyrst vart 29 dagar, bil fyrir ALAT og ASAT: 1 til 2.465 dagar. Miðgildi þess tíma sem hvert tilvik stóð var 18 dagar fyrir sjúklinga með hækkað gildi ALAT (bil: 1 til 775 dagar) og 15 dagar fyrir sjúklinga með hækkað gildi ASAT (bil: 1 til 803 dagar).

Meðan á þróunarverkefninu stóð kom fram samtímis hækkun á gildum transamínasa í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda og gallrauða í > 2 x efri mörk eðlilegra gilda og hækkun á gildi alkalísks fosfatasá í < 2 x efri mörk eðlilegra gilda án annarrar ástæðu og var ekki hægt að útiloka tengsl við bosutinib hjá einum sjúklingi af 1.611 ($< 0,1\%$) sem fengu bosutinib. Þær niðurstöður fengust í rannsókn á notkun bosutinibs ásamt letrozóli hjá sjúklingi með brjóstakrabbamein með meinvörpum.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabílu eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Meltingarfæri

Af 994 sjúklingum (78%) sem fengu niðurgang, hættu 10 sjúklingar notkun bosutinibs vegna þessara tilvika. 662 sjúklingum (66%) var gefið lyf til meðferðar við niðurgangi samtímis notkun bosutinibs. 88% sjúklinga fundu mest fyrir 1. eða 2. stigs eitúrhreifum, 12% sjúklinga fundu mest fyrir 3. stigs eitúrhreifum og 1 sjúklingur ($< 1\%$) fann fyrir 4. stigs eitúrhreifum. Hjá sjúklingum með niðurgang

var miðgildi tímalengdar fram að fyrsta tilviki 2 dagar (bil: 1 til 2.415 dagar) og miðgildi þess tíma sem hvert tilvik stóð var 2 dagar (bil: 1 til 2.511 dagar).

Af 994 sjúklingum sem fengu niðurgang var brugðist við með því að gera hlé á meðferð hjá 180 sjúklingum (18%) og af þeim fengu 170 sjúklingar (94%) bosutinib aftur að því loknu. Af þeim sem fengu Bosulif aftur fengu 167 sjúklingar (98%) ekki annað tilvik niðurgangs eða hættu ekki notkun bosutinibs vegna síðara tilviks niðurgangs.

Hjarta

Hjá fjórum sjúklingum (0,3%) kom fram lenging QTcF bils (meiri en 500 ms). Níu sjúklingar (0,8%) fengu QTcF lengingu sem var meiri en 60 ms miðað við upphafsgildi. Sjúklingar með ómeðhöndlaðan eða verulegan hjartasjúkdóm, þ.m.t. lengingu á QTc, við upphaf rannsóknar voru ekki teknir inn í þessa klínísku rannsókn (sjá kafla 5.1 og 5.3).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun Bosulif í klínískum rannsóknum er takmörkuð við einstök tilfelli. Fylgjast á með sjúklingum sem fá of stóra skammta af Bosulif og veita þeim viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasa hemlar, ATC-flokkur: L01XE14.

Verkunarháttur

Bosutinib tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kínasa hemlar. Bosutinib hamlar virkni afbrigðilega kínasans BCR-ABL, sem hvatar myndun langvinnns kyrningahvítblæðis (CML). Rannsóknir á líkönum benda til þess að bosutinib bindist við kínasahluta BCR-ABL. Bosutinib hamlar einnig virkni kínasa úr Src-fjölskyldunni, þ.m.t. Src, Lyn og Hck. Bosutinib hefur lítil sem engin hamlandi áhrif á blóðflögu-afleiddan vaxtarþátt (PDGF)-viðtaka og c-Kit.

Í *in vitro* rannsóknum hamlar bosutinib fjölgun og lifun langvinnra kyrningahvítblæðisfrumulína og frumulína sem unnar eru úr frumum bráðs Ph+ eítelfrumuhvítblæðis, auk frumstæðra frumurækta sem fengnar eru úr sjúklingum með langvinnnt kyrningahvítblæði. Bosutinib hamlar 16 af 18 imatinib-ónæmum gerðum BCR-ABL, sem tjáðar eru í mergfrumulínum úr músum. Meðferð með bosutinibi dró úr stærð langvinnra kyrningahvítblæðisæxla sem uxu í hárlausum músum og hamlaði vexti mergæxla í músum, sem tjáðu imatinib-ónæmar gerðir BCR-ABL. Bosutinib hamlar einnig virkni týrosín kínasana c-Fms, EphA og B viðtaka, kínasa úr Trk-fjölskyldunni, kínasa úr Axl-fjölskyldunni, kínasa úr Tec-fjölskyldunni, sumra meðlima ErbB-fjölskyldunnar, týrosín kínasans Csk, sem ekki er viðtaki, serín/treonín kínasa úr Ste20-fjölskyldunni og tveggja calmodulin-háðra prótein kínasa.

Lyfhrif

Áhrif gjafar 500 mg af bosutinibi á leiðrétt QTc voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri (m.t.t. bosutinibs), víxlaðri rannsókn á stökum skömmtum, með samanburði við lyfleysu og moxifloxacin (óblindað), sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum.

Niðurstöður úr rannsókninni benda til þess að bosutinib lengi ekki QTc hjá heilbrigðum einstaklingum þegar lyfið er gefið í 500 mg dagsskömmtum með fæðu, við aðstæður sem leiða til þéttni í plasma sem er meiri en lækningaleg þéttni. Eftir gjöf staks 500 mg skammts af bosutinibi til inntöku

(lækningalegur skammtur) og 500 mg skammts af bosutinibi ásamt 400 mg af ketókónazóli 400 mg (til að ná þéttni bosutinibs í plasma sem er meiri en lækningaleg þéttni) hjá heilbrigðum einstaklingum, voru efri mörk einhliða 95% öryggisbils (CI) umhverfis meðaltal breytinga á QTc minni en 10 ms á öllum tímupunktum eftir skömmtun og ekki komu fram neinar aukaverkanir sem bentu til þess að QTc hefði lengst.

Í rannsókn á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi varð vart við vaxandi tíðni lenginga QTc > 450 ms með versnandi lifrarstarfsemi. Í 1/2. stigs klínískri rannsókn á sjúklingum með Ph+ hvítblæði sem áður hafði verið meðhöndlað sáust breytingar á QTcF-bili > 60 ms frá upphafsgildum hjá 6 af 562 sjúklingum (1,1%). Í 3. stigs klínísku rannsókninni á sjúklingum með nýgreint langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem höfðu fengið meðferð með bosutinib 400 mg, var enginn sjúklingur í bosutinib meðferðarhópnum með > 60 ms hækkun frá upphafsgildi þegar QT-bilið var leiðrétt með Fridericia reiknreglunni (QTcF). Í 3. stigs klínískri rannsókn á sjúklingum með nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem fengu meðferð með bosutinibi 500 mg, sáust breytingar á QTcF-bili > 60 ms frá upphafsgildum hjá 2 af 248 sjúklingum (0,8%) sem fengu bosutinib. Ekki er hægt að útiloka að bosutinib valdi tilhneigingu til hjartsláttartruflana.

Klínísk verkun

Klínísk rannsókn á áður ómeðhöndluðu langvinnu kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa

Rannsókn á bosutinib 400 mg

Fjölsetra, 2-arma, opin 3. stigs rannsókn á yfirburðum lyfs var gerð til að kanna verkun og öryggi bosutinib 400 mg einu sinni á sólarhring samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa. Í rannsókninni var 536 sjúklingum slembiraðað (268 í hvorum meðferðarhóp) með Ph+ eða Ph- nýgreint langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa (meðferðarþýði (ITT)) þar á meðal 487 sjúklingar með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði sem voru með b2a2 og/eða b3a2 umritanir og grunnildi BCR-ABL eintök > 0 (breytt meðferðarþýði (mITT)).

Aðalmælibreyta fyrir virkni var hlutfall sjúklinga með meiriháttar sameindabata (MMR) eftir 12 mánuði (48 vikur) í bosutinib meðferðarhópnum samanborið við bata í imatinib meðferðarhópnum í mITT þýðinu. MMR var skilgreind sem $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL hlutfall samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða (sem svarar til ≥ 3 log lækkun frá stöðluðu grunnildi) með a.m.k. 3.000 ABL umritanir eins og þær eru metnar á miðlægrri rannsóknarstofu. Aukamælibreytur voru m.a. MMR eftir 18 mánuði, tími fram að MMR, CCyR eftir 12 mánuði, tími fram að CCyR, lifun án meintilvika (EFS) og heildarlifun (OS). Alger litningasvörun eftir 12 mánuði, aukamælibreyta, var skilgreint sem engin Ph+ miðstig í greiningu á bandalítun litninga á ≥ 20 miðstigum úr beinmergástungu eða MMR ef viðunandi litningagreining var ekki fyrirleggjandi. P-gildi fyrir aðrar mælibreytur en MMR eftir 12 mánuði og CCyR eftir 12 mánuði hafa ekki verið aðlöguð fyrir fjölpættan samanburð.

Eiginleikar við grunnildi fyrir mITT þýðið voru vel dreifðir milli tveggja meðferðarhópanna með tilliti til aldurs (miðgildi aldurs var 52 ár í bosutinib hópnum og 53 ár í imatinib hópnum þar sem 19,5% og 17,4% sjúklinga voru 65 ára eða eldri, í sömu röð); kyns (konur 42,3% og 44,0%, í sömu röð); og kynþáttar (hvítir 77,6% og 77,2%, asískir 12,2% og 12,4%, svartir eða afríkuættaðir Ameríkubúar 4,1% og 4,1% og aðrir 5,7% og 5,8%, í sömu röð og einn óþekktur í hvorum hóp).

Eftir að lágmarki 12 mánaða eftirfylgni hjá mITT þýðinu, voru 77,6% sjúklinga sem fengu bosutinib (N=241) og 72,4% sjúklinga sem fengu imatinib (N=239) enn að fá fyrstu meðferð (first-line treatment).

Eftir að lágmarki 12 mánaða eftirfylgni hjá mITT þýðinu var hlutfall þeirra sem hættu meðferð vegna versnun sjúkdóms í langvinnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa eða bráðafasa hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bosutinib 0,4% samanborið við 1,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með imatinib. Hjá fimm sjúklingum sem fengu bosutinib og sjö sjúklingar sem fengu imatinib umbreyttist sjúkdómurinn í langvinnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa eða bráðafasa. Hætt var við meðferð vegna óviðunandi svörunar eða meðferðarbrests að mati rannsóknaraðila hjá 2,0% sjúklinga í bosutinib

meðferðarhópnum samanborið við 6,3% sjúklinga í imatinib meðferðarhópnum. Einn sjúklingur sem fékk bosutinib og 7 sjúklingar sem fengu imatinib dóu meðan þeir tóku þátt í rannsókninni.

Niðurstöður verkunar er teknar saman í töflu 3.

Tafla 3 - Samantekt á meiriháttar sameindabata (MMR) eftir 12 og 18 mánuði og algerri litningasvörun (CCyR) eftir 12 mánuði, eftir meðferðarhópum í mITT þýðinu

Svörun	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Einhliða p-gildi
Meiriháttar sameindabati (n, %)			
MMR eftir 12 mánuði (95% CI)	116 (47,2) ^a (40,9;53,4)	89 (36,9) (30,8;43,0)	0,0100 ^a
MMR eftir 18 mánuði (95% CI)	140 (56,9) (50,7;63,1)	115 (47,7) (41,4;54,0)	0,0208 ^b
Meiriháttar litningasvörun eftir 12 mánuði (n, %)			
CCyR (95% CI)	190 (77,2) ^a (72,0;82,5)	160 (66,4) (60,4;72,4)	0,0037 ^a

Ath.: MMR var skilgreint sem $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL hlutfall samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða (sem svarar til ≥ 3 log lækkunar frá stöðluðu grunnildi) með a.m.k. 3.000 ABL umritanir metnar á miðlægri rannsóknarstofu. Meiriháttar litningasvörun var skilgreind sem engin ef Ph+ miðstig í greiningu á bandalitin litninga á ≥ 20 miðstigum úr beinmergástungu eða MMR ef viðunandi litningagreining var ekki fyrirleggjandi.

Skammstafanir: BCR-ABL=BCR-ABL krabbameinsgen, CI=öryggisbil, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR=alger litningasvörun, mITT=breytt meðferðarþýði, MMR=meiriháttar sameindasvörun, N/n=fjöldi sjúklinga, Ph+=Fíladelfíulitnings jákvætt.

^a Tölfræðilega mikilvægur samanburður við fyrirfarm skilgreind mikilvægismörk; byggt á CMH prófi lagskipt eftir landfræðilegum svæðum og Sokal einkunn við slembival.

^b Byggt á CMH prófi lagskipt eftir landfræðilegum svæðum og Sokal einkunn við slembival.

Eftir 12 mánuði var MR⁴ tíðni (skilgreind sem $\leq 0,01\%$ BCR-ABL (sem samsvarar ≥ 4 log lækkun frá stöðluðu grunnildi) með a.m.k. 9.800 ABL umritanir) hærri í bosutinib meðferðarhópnum samanborið við imatinib meðferðarhópinn hjá mITT þýðinu (20,7% [95% CI: 15,7%; 25,8%] á móti 12,0% [95% CI: 7,9%; 16,1%], í sömu röð, einhliða p-gildi=0,0052).

Eftir 3, 6 og 9 mánuði var hlutfall sjúklinga með MMR herra hjá bosutinib meðferðarhópnum samanborið við imatinib meðferðarhópinn (tafla 4).

Tafla 4 - Samanburður á meiriháttar sameindasvörun (MMR) eftir 3, 6 og 9 mánuði eftir meðferð hjá mITT þýðinu

Tími	Fjöldi (%) einstaklinga með MMR		Einhliða p-gildi^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Mánuður 3 (95% CI)	10 (4,1) (1,6;6,5)	4 (1,7) (0,0;3,3)	0,0578
Mánuður 6 (95% CI)	86 (35,0) (29,0;40,9)	44 (18,3) (13,4;23,1)	< 0,0001
Mánuður 9 (95% CI)	104 (42,3) (36,1;48,4)	71 (29,5) (23,7;35,2)	0,0015

Ath: Hlutföll eru byggð á fjölda sjúklinga í hvorum meðferðarhóp. MMR var skilgreind sem $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL hlutfall samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða (sem svarar til ≥ 3 log lækkunar frá stöðluðu grunnildi) með a.m.k. 3.000 ABL umritanir metnar á miðlægri rannsóknarstofu.

Skammstafanir: BCR-ABL=BCR-ABL krabbameinsgen, CI=öryggisbil, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel,

CML=langvinnt kyrningahvítblæði, mITT=breytt meðferðarþýði, MMR=meiriháttar sameindasvörun, Ph+=Filadelfulitnings jákvætt.

^a p-gildi byggt á CMH prófi lagskipt eftir landfræðilegum svæðum og Sokal einkunn við slembival.

Uppsöfnuð tíðni MMR aðlöguð fyrir samhliða hættu á að meðferð sé hætt án þess að ná MMR var hærrí hjá bosutinib meðferðarhópnum samanborið við imatinib meðferðarhópinn hjá mITT þýðinu (45,1% [95% CI: 38,8%; 51,2%] á móti 33,7% [95% CI: 27,8%; 39,6%] eftir viku 48; áhættuhlutfall [HR] úr lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani undir dreifingarmörkum: 1,35 [95% CI: 1,07; 1,70], einhliða p-gildi = 0,0086). Miðgildi tíma til MMR fyrir þá sem svöruðu var 24,7 vikur á móti 36,3 vikum hjá bosutinib og imatinib meðferðarhópnum, í sömu röð, hjá mITT þýðinu.

Uppsöfnuð tíðni CCyR aðlagð fyrir samhliða hættu á að meðferð sé hætt án þess að ná CCyR var hærrí hjá bosutinib meðferðarhópnum samanborið við imatinib meðferðarhópinn hjá mITT þýðinu (79,1% [95% CI: 73,4%; 83,7%] á móti 67,3% [95% CI: 60,9%; 72,8%] í viku 48; HR: 1,38 [95% CI: 1,13; 1,68], einhliða p-gildi = 0,0003). Miðgildi tíma til CCyR (aðeins þeir sem svöruðu) var 23,9 vikur hjá bosutinib hópnum samanborið við 24,3 vikur hjá imatinib hópnum.

Kaplan-Meier áætlun fyrir heildarlífun (OS) eftir 48 vikur hjá bosutinib og imatinib sjúklingum hjá mITT þýðinu var 99,6% (95% CI: 97,1%; 99,9%) og 97,9% [95% CI: 95,0%; 99,1%), í sömu röð.

Engin frekari dauðsföll eða breytingar komu fram hjá ITT þýðinu.

Klínísk rannsókn á langvinnu kyrninguhvítblæði í langvinnnum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa sem var ónæmt fyrir imatinibi eða þar sem imatinib þoldist ekki

Gerð var 1./2. stigs opin, fjölsetra rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, til að meta virkni og öryggi bosutinib 500 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með imatinib-ónæmt langvinnt kyrningahvítblæði eða sem ekki þoldu imatinib og var þeim skipt í hópa eftir því hvort sjúkdómurinn var í langvinnnum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa og hvort þeir höfðu áður fengið meðferð með einum týrosín kínasa hemli (imatinibi) eða fleiri en einum týrosín kínasa hemli (imatinibi sem fylgt var eftir með dasatinibi og/eða nilotinibi).

570 sjúklingar fengu bosutinib í rannsókninni, þ.m.t. sjúklingar með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem áður höfðu aðeins fengið meðferð með einum týrosín kínasa hemli (imatinibi), sjúklingar með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem áður höfðu fengið meðferð með imatinibi og a.m.k. einum öðrum týrosín kínasa hemli (dasatinibi og/eða nilotinibi), sjúklingar með langvinnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa eða bráðafasa sem áður höfðu fengið meðferð með a.m.k. einum týrosín kínasa hemli (imatinibi) og sjúklingar með Ph+ eitifrumuhvítblæði sem áður höfðu fengið meðferð með a.m.k. einum týrosín kínasa hemli (imatinibi).

Aðalmælibreyta fyrir virkni í rannsókninni var hlutfall sjúklinga með imatinib-ónæmt langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa, sem áður höfðu aðeins fengið meðferð með einum týrosín kínasa hemli (imatinibi), sem náðu meiri háttar litningasvörun (MCyR) eftir 24 vikur. Meðal annarra mælibreyta fyrir virkni voru uppsöfnuð tíðni meiri háttar litningasvörunar, tími fram að og lengd meiri háttar litningasvörunar og tími fram að og lengd algerrar blóðfræðilegrar svörunar, hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa, sem áður höfðu aðeins fengið meðferð með einum týrosín kínasa hemli (imatinibi). Meðal mælibreyta fyrir sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð með imatinibi og a.m.k. einum öðrum týrosín kínasa hemli voru uppsöfnuð tíðni meiri háttar litningasvörunar, tími fram að og lengd meiri háttar litningasvörunar og tími fram að og lengd algerrar blóðfræðilegrar svörunar. Mælibreytur fyrir sjúklinga með langvinnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa eða bráðafasa sem áður höfðu fengið meðferð með a.m.k. einum týrosín kínasa hemli (imatinibi) voru uppsöfnuð heildar blóðfræðileg svörun og tími fram að og lengd uppsafnaðrar heildar blóðfræðilegrar svörunar. Meðal annarra mælibreyta fyrir virkni voru breyting í hröðunarfasa/bráðafasa, lífun án versunar sjúkdóms og heildarlífun í öllum sjúklingahópum.

Langvinnur fasi

Niðurstöður varðandi virkni fyrir sjúklinga með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem áður höfðu fengið imatinib auk a.m.k. eins annars týrosín kínasa hemils (eftirfylgni í að lágmarki

48 mánuði, miðgildi meðferðarlengdar 9 mánuðir og 24,4% enn í meðferð eftir 48 mánuði) og niðurstöður fyrir sjúklinga með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem áður höfðu aðeins fengið imatinib (eftirfylgni í að lágmarki 60 mánuði, miðgildi meðferðarlengdar 26 mánuðir og 40,5% enn í meðferð eftir 60 mánuði) eru sýndar í töflu 5.

Sjúklingar með langvinnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa og bráðafasa

Niðurstöður varðandi virkni fyrir sjúklinga með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa (eftirfylgni í að lágmarki 48 mánuði, miðgildi meðferðarlengdar 10 mánuðir og 17,7% enn í meðferð eftir 48 mánuði) og í bráðafasa (eftirfylgni í að lágmarki 48 mánuði, miðgildi meðferðarlengdar 2,8 mánuðir og 3,1% enn í meðferð eftir 48 mánuði) eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5 Niðurstöður varðandi virkni hjá áður meðhöndluðum sjúklingum með langt gengið langvinnt kyrningahvítblæði (CML) í langvinnnum fasa*

	Ph+ CML, langvinnur fasi Fyrri meðferð eingöngu með imatinibi	Ph+ CML, langvinnur fasi Fyrri meðferð með imatinibi og dasatinibi eða nilotinibi	Hröðunarfasi Fyrri meðferð a.m.k. með imatinibi	Bráðafasi Fyrri meðferð a.m.k. með imatinibi
Uppsöfnuð litningasvörun^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)
Tími fram að MCyR, eingöngu fyrir þá sem svara meðferð^b, vikur (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)
Lengd MCyR^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M eftir 1/2 ár, % (95% CI) ^c	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 eftir 4/5 ár, % (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)
Miðgildi, vikur (95% CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0;N/E)	29,1 (11,9;38,3)
Uppsöfnuð blóðfræðileg svörun^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Heildarsvörun, % (95% CI)	N/A	N/A	56,9 (44,7;68,6)	28,3 (17,5;41,4)
Meiri háttar svörun, % (95% CI)	N/A	N/A	47,2 (35,3;59,3)	18,3 (9,5;30,4)
Alger svörun, % (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)
Tími fram að OHR, eingöngu fyrir þá sem svara meðferð, vikur (95% CI)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Lengd CHR/OHR^e	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M eftir 1/2 ár, % (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 eftir 4/5 ár, % (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)
Miðgildi, vikur (95% CI)	N/R	N/R	207,0 (63,1;N/E)	32,0 (29,0;54,6)
Breyting í AP/BP^f	N=284	N=119	N=79	N/A
Breyting meðan á meðferð stóð, n	15	5	3	
Lifun án sjúkdóms versunar^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M eftir 1/2 ár, % (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 eftir 4/5 ár, % (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)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	N/R	N/R	22,1 (14,6;N/E)	4,4 (3,2;8,5)
Heildarlifun^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M eftir 1/2 ár, % (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 eftir 4/5 ár, % (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)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7;19,7)

* Sjá lýsingu hér að ofan á niðurstöðum varðandi virkni fyrir þann undirhóp sjúklinga sem svarar til samþykkrar ábendingar.

Dagsetning gagnasniðs: 02. okt 2015

Viðmið fyrir litningasvörun (cytogenetic response criteria): Í meiri háttar litningasvörun (Major Cytogenetic Response) var talin með alger litningasvörun (complete cytogenetic response) (0% Ph+ metafasar í beinmerg eða < 1% jákvæðar frumur samkvæmt FISH (fluorescent in situ hybridization) og hlutalitningasvörun (partial cytogenetic response) (1%-35%). Litningasvörun byggðist á hlutfalli Ph+ metafasa meðal ≥ 20 frumna í metafasa í hverju beinmergssýni. Unnt var að nota FISH greiningu (≥ 200 frumur) til mats á litningasvörun eftir upphaf rannsóknar ef ekki voru tiltækir ≥ 20 metafasar.

Heildar blóðfræðileg svörun (overall haematologic response, OHR) = meiri háttar blóðfræðileg svörun (alger blóðfræðileg svörun + engin merki um hvítblæði) eða afturhvarf í langvinnan fasa. Öll svörun var staðfest eftir

4 vikur. Alger blóðfræðileg svörun (complete haematologic response, CHR) fyrir langvinnnt kyrningahvítblæði í hröðunarfasa eða bráðafasa: Fjöldi hvíttra blóðkorna minni en eða jafn efri mörkum eðlilegra gilda, fjöldi blóðflagna minni en eða jafn $100.000/\text{mm}^3$ og minni en $450.000/\text{mm}^3$, heildar daufkyrningafjöldi meiri en eða jafn $1,0 \times 10^9/\text{l}$, engar kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, minna en 5% merglingar (myelocytes) og millimerglingar (metamyelocytes) í beinmerg, minna en 20% blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs. Engin merki um hvítblæði: Öll viðmið fyrir algera blóðfræðilega svörun uppfyllt, nema blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi meiri en eða jafn $20.000/\text{mm}^3$ og minni en $100.000/\text{mm}^3$) og/eða daufkyrningafæð (heildar daufkyrningafjöldi meiri en eða jafn $0,5 \times 10^9/\text{l}$ og minni en $1,0 \times 10^9/\text{l}$) gætu verið fyrir hendi. Afturhvarf í langvinnna fasa = einkenni sem skilgreina hröðunarfasa og bráðafasa eru horfin, en sjúkdómurinn er enn í langvinnna fasa.

Skammstafanir:, Ph+=Filadelfíulitnings jákvætt, CML=Langvinnnt kyrningahvítblæði, K-M = Kaplan-Meier, N/n=Fjöldi sjúklinga, N/A = Á ekki við (Not applicable), N/R = Náðist ekki (Not reached) í lágmarks eftirfylgni, N/E = Ekki hægt að meta (Not estimable), CI = Öryggisbil (Confidence Interval), MCyR = Meiri háttar litningasvörun (Major Cytogenetic Response), CCyR = Alger litningasvörun (Complete Cytogenetic Response), OHR = Heildar blóðfræðileg svörun (Overall haematologic response), CHR = Alger blóðfræðileg svörun (Complete haematologic response).

- ^a Í fjöldanum (N) eru taldir með sjúklingar með nothæft mat við upphaf rannsóknar. Með þessari greiningu er unnt að telja sjúklinga sem svöruðu meðferð í upphafi rannsóknar og héldu þeirri svörun eftir að rannsóknin hófst, með í hópi þeirra sem svöruðu meðferð. Eftirfylgnitími (tími frá fyrsta skammti síðasta sjúklings fram að dagsetningu gagnasniðs) var að lágmarki 60 mánuðir fyrir sjúklinga í langvinnna fasa sem eingöngu fengu imatinib og 48 mánuðir fyrir sjúklinga í langvinnna fasa sem fengu imatinib ásamt a.m.k. einum öðrum týrosín kínasa hemli, fyrir sjúklinga í hröðunarfasa og fyrir sjúklinga í bráðafasa.
- ^b Þ.m.t. sjúklingar (N) sem náðu eða héldu við meiri háttar litningasvörun (MCyR).
- ^c Niðurstöður eftir 2 ár (24 mánuði) og 5 ár (60 mánuði) hjá sjúklinum í langvinnna fasa sem fengu meðferð með imatinibi eingöngu og niðurstöður eftir 1 ár (12 mánuði) og 4 ár (48 mánuði) hjá sjúklingum í langvinnna fasa sem fengu imatinibi ásamt a.m.k. einum öðrum týrosín kínasa hemli fyrir sjúklinga í hröðunarfasa og bráðafasa.
- ^d Í fjöldanum (N) eru taldir með sjúklingar með nothæft mat við upphaf rannsóknar. Með þessari greiningu er unnt að telja þá sem svöruðu meðferð í upphafi rannsóknar og héldu þeirri svörun eftir að rannsóknin hófst, með í hópi þeirra sem svöruðu meðferð.
- ^e Í fjöldanum (N) eru taldir með sjúklingar í langvinnna fasa sem náðu eða héldu við algerri blóðfræðilegri svörun (CHR) og sjúklingar í hröðunarfasa og bráðafasa sem náðu eða héldu við heildar blóðfræðilegri svörun (OHR).
- ^f Í fjöldanum (N) eru taldir með sjúklingar sem fengu a.m.k. einn skammt af bosutinibi.

Á grundvelli takmarkaðra klínískra upplýsinga úr 1./2. stigs rannsókninni sáust nokkrar vísbendingar um klíniska virkni hjá sjúklingum með stökkbreytingar í BCR-ABL (sjá töflu 6).

Tafla 6 Svörun hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa sem unnt var að meta, flokkuð eftir stökkbreytingum í BCR-ABL við upphaf rannsóknar: fyrri meðferð með imatinibi og dasatinibi og/eða nilotinibi (þriðja meðferð)

BCR-ABL stökkbreytingar við upphaf rannsóknar	Tíðni við upphaf rannsóknar n (%) ^a	MCyR náð eða viðhaldið Resp/Eval ^b (%) N=112
Stökkbreytingar metnar	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Engin stökkbreyting	57 (59,4)	21/55 (38,2)
A.m.k. 1 stökkbreyting	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Stökkbreytingar sem valda ónæmi gegn dasatinibi	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Stökkbreytingar sem valda ónæmi gegn nilotinibi ^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)

Dagsetning gagnasniðs: 02. okt 2015

Athugið: Stökkbreytingar við upphaf rannsóknar voru metnar áður en sjúklingurinn fékk fyrsta skammt af rannsóknarlyfinu.

Skammstafanir: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson umritanir, McyR = meiri háttar litningasvörun, N/n = fjöldi sjúklinga, Resp = sjúklingar sem svöruðu meðferð, Eval = sjúklingar sem unnt var að meta.

^a Hlutfallið byggist á fjölda sjúklinga sem stökkbreytingar voru metnar hjá við upphaf rannsóknar.

^b Sjúklinga sem unnt var að meta eru sjúklingar með nothæft mat á sjúkdómi við upphaf rannsóknar.

^c 2 sjúklingar voru með fleiri en eina stökkbreytingu í þessum flokki.

Einn sjúklingur með E255V stökkbreytingu, sem áður hafði fengið nilotinib, náði algerri blóðfræðilegri svörun sem bestu svörun.

In vitro prófanir bentu til þess að bosutinib hefði takmarkaða virkni gegn T315I og V299L stökkbreytingunum. Því er ekki búist við klínískri virkni hjá sjúklingum með þessar stökkbreytingar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Bosulif hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnu kyrningahvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af bosutinibi (500 mg) með fæðu, var nýting (absolute bioavailability) 34%. Frásog var frekar hægt og var miðgildi tímalengdar að hámarksþéttni (t_{max}) 6 klukkustundir. Aukning AUC og C_{max} fyrir bosutinib er skammtaháð á skammtabilinu 200 til 600 mg. Fæða jók C_{max} fyrir bosutinib 1,8-falt og AUC fyrir bosutinib 1,7-falt, miðað við inntöku á fastandi maga. Hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði við stöðugt

ástand var C_{\max} (margfeldismeðaltal, fráviksstuðull [CV]%) 145 (14) ng/ml og AUC_{ss} (margfeldismeðaltal, CV%) var 2.700 (16) ng•klst./ml eftir daglega gjöf 400 mg af bosutinibi með mat. Eftir 500 mg af bosutinibi á sólarhring með mat var C_{\max} 200 (6) ng/ml og gildi AUC_{ss} var 3.640 (12) ng•klst/ml. Leysanleiki bosutinibs er háður sýrustigi og er frásog minnkað þegar pH í maga hækkar (sjá kafla 4.5).

Dreifing

Eftir gjöf staks 120 mg skammts af bosutinibi í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var meðal (% fráviksstuðull [CV]) dreifingarrúmmál bosutinibs 2.331 (32) l, sem bendir til þess að bosutinib dreifist í miklum mæli út fyrir blóðrás til vefja.

Bosutinib var í ríkum mæli bundið próteinum í mannaplasmu *in vitro* (94%) og *ex vivo* hjá heilbrigðum einstaklingum (96%) og var bindingin ekki háð þéttni.

Umbrot

In vitro og *in vivo* rannsóknir benda til þess að bosutinib (óbreytt efni) sé einkum umbrotið í lifur hjá mönnum. Eftir gjöf stakra og endurtekkinna skammta af bosutinibi (400 eða 500 mg) hjá mönnum voru helstu umbrotsefni í blóðrás oxýafklórað (M2) og *N*-desmetýlerað (M5) bosutinib, auk minna magns af bosutinib *N*-oxíði (M6). Almenn útsetning fyrir *N*-desmetýleraða umbrotsefninu var 25% af útsetningu fyrir óbreytta efninu, meðan oxýafklóraða umbrotsefnið var 19% af óbreytta efninu. Öll þrjú umbrotsefnin sýndu virkni sem var $\leq 5\%$ af virkni bosutinibs í festuóháðu frumfjölgunarprófi í Src-umbreyttum bandvefsfrumum (Src-transformed fibroblast anchorage-independent proliferation assay). Helstu lyfjatengdu efnin í hægðum voru bosutinib og *N*-desmetýlerað bosutinib. *In vitro* rannsóknir á fitubólum (microsomes) úr mannalifur benda til þess að helsta ísóensím CYP P450 sem tekur þátt í umbrotum bosutinibs sé CYP3A4 og hafa rannsóknir á milliverkunum sýnt að ketókónazól og rifampicín höfðu veruleg áhrif á lyfjahvörf bosutinibs (sjá kafla 4.5). Ekki sáust nein umbrot bosutinibs af völdum CYP ísóensímanna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A5.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem var gefinn stakur 120 mg skammtur af bosutinibi í bláæð var meðalgildi (%CV) lokahelmingunartíma brotthvarfs 35,5 (24) klukkustundir og meðalgildi (%CV) úthreinsunar var 61,9 (26) l/klst. Í rannsókn á massajafnvægi bosutinibs til inntöku endurheimtist að meðaltali 94,6% af heildarskammtinum á 9 dögum; hægðir (91,3%) var helsta útskilnaðarleiðin, en 3,29% af skammtinum endurheimtust í þvagi. Sjötíu og fimm-prósent af skammtinum endurheimtust innan 96 klukkustunda. Óbreytt bosutinib skildist í litlum mæli út í þvagi, u.þ.b. 1% af skammtinum, bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með langt gengin illkynja föst æxli.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif 200 mg skammts af bosutinibi, sem tekinn var með fæðu, voru metin hjá hópi 18 sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A, B og C) og 9 heilbrigðum einstaklingum sem samsvöruðu þeim. C_{\max} fyrir bosutinib í plasmu jókst 2,4 falt hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki A, 2 falt hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki B og 1,5 falt hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki C og AUC fyrir bosutinib í plasmu jókst 2,3 falt hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki A, 2 falt hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki B og 1,9 falt hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki C. Helmingunartími bosutinibs var aukinn hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, borið saman við heilbrigða einstaklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á skertri nýrnastarfsemi var 26 einstaklingum með vægt, miðlungi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og 8 samsvarandi heilbrigðum sjálfbodaliðum gefinn einn 200 mg skammtur af bosutinibi með mat. Skert nýrnastarfsemi var byggð á CL_{Cr} (reiknuð samkvæmt Cockcroft Gault reikni-reglunni) með < 30 ml/mín. (alvarlega skert nýrnastarfsemi), $30 < CL_{Cr} < 50$ ml/mín. (miðlungi skert lifrarstarfsemi) eða $50 < CL_{Cr} < 80$ ml/mín. (vægt skert nýrnastarfsemi). Einstaklingar með miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi voru með aukið gildi AUC umfram heilbrigðu sjálfbodaliðana sem nam 35% og 60%, í þeirri röð. Hámarks útsetning C_{\max} jókst um 28% og 34% í hópnum með miðlungi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, í þeirri röð. Útsetning fyrir bosutinibi var

ekki aukin hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Helmingunartími brotthvarfs bosutinibs hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi var svipaður og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skammtabreytingar vegna skertrar nýrnastarfsemi voru á grundvelli niðurstaðna úr þessari rannsókn og þekkt línuleg lyfjahvörf fyrir bosutinib á skammtabilinu 200 til 600 mg.

Aldur, kyn og kynþáttur

Engar förmlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif þessara lýðfræðilegu þátta. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með Ph+ hvítblæði eða illkynja föst æxli benda til þess að aldur, kyn, líkamsþyngd eða kynþáttur hafi engin klínískt mikilvæg áhrif.

Börn

Bosulif hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 18 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bosutinib hefur verið rannsakað með tilliti til lyfjafræðilegs öryggis, eiturverkana eftir endurtekna skammta, eiturverkana á erfðæfni, eiturverkana á æxlun og ljóseituráhrifa (phototoxicity).

Lyfjafræðilegt öryggi

Bosutinib hafði ekki áhrif á starfsemi öndunarfæra. Í rannsókn á miðtaugakerfi hjá rottum sem fengu bosutinib kom fram ljósopsminnkun og röskun á göngulagi. Skaðleysismörk (no observed effect level, NOEL) fyrir ljósopsstærð voru ekki metin, en skaðleysismörk fyrir röskun á göngulagi voru við útsetningu u.þ.b. 11 sinnum útsetningu hjá mönnum eftir klínískan skammt með 400 mg og 8 sinnum útsetningu hjá mönnum eftir klínískan skammt með 500 mg (byggt á óbundnu hlutfalli C_{max} hjá viðkomandi tegundum). Virkni bosutinibs í hERG prófum *in vitro* benti til hugsanlegra áhrifa til lengingar á endurskautun hjartaslegla (QTc). Í rannsókn á bosutinibi til inntöku hjá hundum olli lyfið ekki breytingum á blóðþrýstingi, óeðlilegum hjartsláttarbreytingum í gáttum eða sleglum eða lengingu PR, QRS eða QTc á hjartarafriti (ECG) við útsetningu sem var allt að 3 sinnum útsetning hjá mönnum eftir klínískan skammt með 400 mg og 2 sinnum útsetning hjá mönnum eftir klínískan skammt með 500 mg (byggt á óbundnu hlutfalli C_{max} hjá viðkomandi tegundum). Vart varð við síðkomna aukningu á hjartsláttartíðni. Í rannsókn á gjöf lyfsins í æð hjá hundum sáust tímabundin aukning á hjartsláttartíðni, lækkun blóðþrýstings og lágmarks lenging QTc-bils (< 10 msek) við útsetningu á bilinu frá u.þ.b. 6 sinnum til 20 sinnum útsetningu hjá mönnum eftir klínískan skammt með 400 mg og 4 sinnum til 15 sinnum útsetning hjá mönnum eftir klínískan skammt með 500 mg (byggt á óbundnu hlutfalli C_{max} hjá viðkomandi tegundum). Ekki var hægt að draga óyggjandi ályktanir um tengsl milli sýnilegra áhrifa og meðferðarinnar.

Eiturverkanir endurtekinna skammta

Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum, sem stóðu í allt að sex mánuði, og hjá hundum, sem stóðu í allt að 9 mánuði, leiddu í ljós að eituráhrif bosutinibs koma einkum fram í meltingarfærum. Meðal klínískra einkenna um eituráhrif voru breyttar hægðir og tengdust þær minnkuðu fæðunámi og þyngdartapi, sem einstaka sinnum leiddu til dauða eða aflifunar af mannúðarástæðum.

Við vefjameinafræðilega skoðun kom í ljós útvíkkun (luminal dilation), offjölgun bikarfrumna (goblet cell hyperplasia), blæðing, fleiðrun og bjúgur í þörmum, auk fjölgunar rauðra blóðkorna (sinus erythrocytosis) og blæðinga í hengiseitlum (mesenteric lymph nodes). Hjá rottum reyndist lifrin einnig verða fyrir eituráhrifum. Eituráhrif voru flokkuð eftir aukningu á lifrarþyngd sem fylgdi offjölgun lifrarfrumna, sem varð án hækkunar á gildum lifrarensíma eða smásærra einkenna um eituráhrif á lifrarfrumur, og er þýðing þeirra fyrir menn óþekkt. Samanburður á útsetningu milli tegunda bendir til þess að útsetning sem ekki olli aukaverkunum í 6 mánaða rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og 9 mánaða rannsóknum á eiturverkunum hjá hundum sé svipuð útsetningu hjá mönnum eftir klínískan skammt með 400 mg eða 500 mg (byggt á óbundnu hlutfalli AUC hjá viðkomandi tegundum).

Eiturverkanir á erfðæfni

Í rannsóknum á eituráhrifum á erfðæfni í bakteríum *in vitro* og spendýrafrumum *in vitro* og *in vivo*, með og án efnaskiptaörvunar, komu ekki fram neinar vísbendingar um að bosutinib gæti haft stökkbreytandi áhrif.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum var frjósemi lítillega skert hjá karldýrum. Hjá kvendýrum sást aukin tíðni fósturleysingar (embryonic resorption) og minnkuð tíðni hreiðrunar (implantation) og lífvænlegra fóstura. Stærstu skammtar sem ekki leiddu til aukaverkana á æxlun hjá karldýrum (30 mg/kg/sólarhring) og kvendýrum (3 mg/kg/sólarhring) leiddu til útsetningar sem jafngilti 0,6 sinnum útsetningu hjá mönnum sem fæst við notkun 400 mg klínískra skammta hjá karldýrum og 0,3 sinnum hjá kvendýrum og 0,5 sinnum (karldýr) og 0,2 sinnum (kvendýr) útsetningu hjá mönnum sem fæst við notkun 500 mg klínískra skammta (miðað við AUC fyrir óbundið lyf hjá hverri tegund). Ekki er hægt að útiloka áhrif á frjósemi karla (sjá kafla 4.6).

Í rannsókn á fósturflutningum hjá þunguðum Sprague-Dawley rottum var sýnt fram á útsetningu fóstura fyrir geislavirkni úr bosutinibi á meðgöngu. Í annari rannsókn var bosutinib gefið til inntöku rottum á meðgöngu á tímabili líffæramyndunar í skömmum með 1, 3 og 10 mg/kg/sólarhring. Þessi rannsókn útsetti ekki rottur á meðgöngu nægilega mikið fyrir bosutinibi til að meta neikvæð áhrif til fulls. Í rannsókn á eituráhrifum á þroskun hjá kaninum við skammta sem ollu eituráhrifum á móður saúst afbrigðileg fóstur (samvaxnir hlutar bringubeinsbols (fused sternebrae), tvö fóstur höfðu ýmsar breytingar á innryflum) og lítillega minnkuð fósturþyngd. Útsetning við hæstu skammta sem prófaðir voru hjá kaninum (10 mg/kg) og ekki ollu aukaverkunum á fóstur var 0,9 sinnum og 0,7 sinnum útsetning hjá mönnum eftir klínískan skammt með 400 mg eða 500 mg, í sömu röð (miðað við AUC fyrir óbundið lyf hjá hverri tegund).

Eftir gjöf staks skammts af [¹⁴C] geislamerktu bosutinibi (10 mg/kg) til inntöku hjá mjólkandi Sprague-Dawley rottum var geislavirkni greiðlega skilin út í mjólk, þegar 0,5 klst. eftir skömmun. Þéttni geislavirkni í mjólk var allt að 8 sinnum meiri en í plasma. Þetta leiddi til þess að mælanleg geislavirkni kom fram í plasma hjá rottuungum sem voru á spena.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum reyndist bosutinib ekki hafa krabbameinsvaldandi áhrif.

Ljóseituráhrif

Sýnt hefur verið fram á að bosutinib dregur í sig ljós á UV-B og UV-A tíðnisviði og dreifist í húð og æðahjúp augans hjá lituðum rottum. Ekki var þó sýnt fram á að bosutinib gæti valdið ljóseituráhrifum í húð eða augum hjá lituðum rottum sem útsettar voru fyrir bosutinib ásamt útfjólublárrí geislun við útsetningu fyrir bosutinibi sem nam allt að 3 sinnum og 2 sinnum útsetningu hjá mönnum eftir klínískan skammt með 400 mg eða 500 mg, í sömu röð (byggt á óbundnu hlutfalli C_{max} hjá viðkomandi tegundum).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríum kroskarmellósi (E468)
Poloxamer 188
Povidon (E1201)
Magnesíum stearat (E470b)

Filmuhúð

Pólývinýl alkóhól

Títantvíoxíð (E171)
Macrogol 3350
Talkúm (E553b)

Þar að auki í Bosulif 100 mg filmuhúðuðum töflum
Gult járnnoxíð (E172)

Þar að auki í Bosulif 400 mg filmuhúðuðum töflum
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

Þar að auki í Bosulif 500 mg filmuhúðuðum töflum
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar ógegnisæjar þriggja laga þynnur úr PVC/Pólýklórótríflúróeten/PVC, lokaðar með þynnu sem töflum er þrýst í gegnum, sem innihalda 14 eða 15 töflur.

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver askja inniheldur 28, 30 eða 112 töflur.

Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur
Hver askja inniheldur 28 eða 30 töflur.

Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur
Hver askja inniheldur 28 eða 30 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. mars 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að framkvæma, opna, fjölsetra rannsókn með einum armi á öryggi bosutinibs hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði (Ph+ CML) sem áður hafa fengið meðferð með einum eða fleirum týrósín kínasa hemil/hemlum og þegar imatinib, nilotinib og dasatinib voru ekki taldir henta til meðferðar.	Lokaskýrsla klínískrar rannsóknar: 30. september 2018

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur
bosutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/818/001 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/13/818/002 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/13/818/005 (112 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Bosulif 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Bosulif 100 mg filmhúðaðar töflur
bosutinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur
bosutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/818/006 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/13/818/007 (30 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bosulif 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Bosulif 400 mg filmhúðaðar töflur
bosutinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur
bosutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/818/003 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/13/818/004 (30 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bosulif 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Bosulif 500 mg filmhúðaðar töflur
bosutinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bosulif 100 mg filmuhúðaðar töflur
Bosulif 400 mg filmuhúðaðar töflur
Bosulif 500 mg filmuhúðaðar töflur
bosutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bosulif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bosulif
3. Hvernig nota á Bosulif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bosulif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bosulif og við hverju það er notað

Bosulif inniheldur virka efnið bosutinib. Lyfið er notað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með tiltekna tegund hvítblæðis, sem nefnist langvinnt kyrningahvítblæði sem er jákvætt fyrir Filadelfíu-litningi (Philadelphia chromosome-positive (Ph-positive) Chronic Myeloid Leukaemia (CML)) og eru nýgreindir eða þar sem önnur lyf til meðferðar við langvinnu kyrningahvítblæði hafa annaðhvort ekki skilað tilætluðum árangri eða henta ekki. Ph-jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði er krabbamein í blóði sem veldur því að líkaminn framleiðir of mikið af tiltekinni tegund hvíttra blóðkorna, sem nefnist kyrningar (granulocytes).

Ef þú vilt vita meira um hvernig Bosulif verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu leita til læknis þíns.

2. Áður en byrjað er að nota Bosulif

Ekki má nota Bosulif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bosutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef læknirinn hefur sagt þér að lifrin þín hafi skaddast og virki ekki sem skyldi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingnum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Bosulif er notað:

- **ef þú ert með eða hefur haft lifrarkvilla.** Láttu lækninn vita ef þú hefur sögu um lifrarkvilla, þ.m.t. lifrabólgu (sýkingu eða bólgu í lifur) af einhverju tagi eða sögu um einhver eftirtalinna einkenna lifrarkvilla: kláða, gul augu eða húð, dökkt þvag og verk eða óþægindi í efri hluta kviðarholis. Læknirinn ætti að gera blóðpróf til að kanna lifrarstarfsemi þína áður en meðferð með Bosulif er hafin og fyrstu þrjá mánuðina sem þú færð Bosulif og eftir því sem klínískt tilefni er til.
- **ef þú ert með niðurgang og uppköst.** Láttu lækninn vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna: ef þú þarft að losa hægðir oftar á dag en venjulegt er, ef þú kastar oftar upp, ef blóð er í uppköstum, hægðum eða þvagi, eða ef hægðir eru svartar (tjörukenndar og svartar hægðir). Spyrðu lækninn hvort meðferðin við uppköstum geti leitt af sér aukna hættu á hjartsláttartruflunum hjá þér. Sérstaklega skaltu leita ráða hjá læknum ef þú hyggur á að nota lyf sem inniheldur domperidon sem meðferð við ógleði og/eða uppköstum. Meðferð við ógleði og uppköstum með slíkum lyfjum samhliða Bosulif getur leitt af sér aukna hættu á hættulegum hjartsláttartruflunum.
- **ef þú ert með blæðingakvilla.** Láttu lækninn vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna, svo sem óeðlilegar blæðingar eða mar án áverka.
- **ef þú ert með sýkingu.** Láttu lækninn vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna svo sem hita, vandamál tengd þvagi, svo sem sviða við þvaglát, nýtilkominn hósta eða nýtilkomna hálsbólgu.
- **ef vökvi safnast á líkama þinn.** Láttu lækninn vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna vökvafnunar meðan á meðferð með Bosulif stendur, svo sem þrota á ökklum, fótum eða fótleggjum, öndunarerfiðleika, brjóstverk eða hósta (þetta geta verið merki vökvafnunar í lungum eða brjóstholi).
- **ef þú ert með hjartakvilla.** Láttu lækninn vita ef þú ert með hjartakvilla, svo sem hjartsláttartruflanir eða óeðlileg rafboð sem kallast „lenging QT-bils“. Þetta er alltaf mikilvægt, en sérstaklega ef þú ert með tíðan eða langvarandi niðurgang eins og lýst er hér að ofan. Ef líður yfir þig (þú missir meðvitund) eða þú færð óreglulegan hjartslátt meðan þú tekur Bosulif, skaltu láta lækninn vita tafarlaust, þar sem það getur verið merki um alvarlegan hjartakvilla.
- **ef þér hefur verið sagt að þú sért með nýrnakvilla.** Láttu lækninn vita ef þú losar þvag oft og myndar mikið af ljósleitu þvagi, eða ef þú losar þvag sjaldan og myndar lítið af dökkleitu þvagi. Láttu lækninn einnig vita ef þú léttist eða hefur fundið fyrir þrota á fótum, ökklum, höndum eða andliti.
- **ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu.** Þetta er vegna þess að Bosulif gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- **ef þú ert með eða hefur sjúkdóm í brisi.** Láttu lækninn vita ef þú færð verk eða óþægindi í kvið.
- **ef þú ert með einhver þessara einkenna: alvarleg húðútbrot.** Láttu lækninn vita ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum um sársaukafull rauð eða purpurauðleit útbrot sem dreifast og mynda blöðrur og/eða sár koma fram í slímhúð (t.d. í munni eða á vörum).
- **ef þú verður var við einhver þessara einkenna: verkur í síðu, blóð í þvagi eða minna magn þvags.** Þegar sjúkdómurinn er mjög alvarlegur getur verið að líkaminn nái ekki að losa öll úrgangsefni vegna deyjandi krabbameinsfrumna. Þetta kallast æxlislýsuheilkenni og getur valdið nýrnabilun og vandamálum tengdum hjarta innan 48 tíma frá því að fyrsti Bosulif skammturinn er gefinn. Læknum er kunnugt um þetta og hann tryggir að þú fái nægilegan vökva og gefur þér önnur lyf til að hjálpa til við að koma í veg fyrir það.

Börn og unglingar

Bosulif er ekki ráðlagt til notkunar hjá einstaklingum undir 18 ára aldri. Notkun lyfsins hjá börnum og unglingum hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Bosulif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils, vítamín og náttúruylf. Sum lyf geta haft áhrif á magn Bosulif í líkamanum. Þú skalt láta lækninn vita ef þú tekur lyf sem innihalda virk efni eins og þau sem talin eru upp hér að neðan:

Eftirtalin virk efni geta aukið hættu á aukaverkunum af Bosulif:

- ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól og flúkónazól, notuð við sveppasýkingum.
- klaritrómycín, telitrómycín, erytrómycín og ciprofloxacín, notuð við bakteríusýkingum.
- nefazodón, notað við þunglyndi.
- mibefradíl, diltiazem og verapamíl, notuð til lækunar blóðþrýstings hjá einstaklingum með háþrýsting.
- ritonavír, lopinavír/ritonavír, indinavír, nelfinavír, sakvínavír, atazanavír, amprenavír, fosamprenavír og darunavír, notuð við sýkingum af völdum alnæmisveiru (HIV)/AIDS.
- boceprevír og telaprevír, notuð við lifrabólgu C.
- aprepitant, notað til að koma í veg fyrir og tempra ógleði og uppköst.
- imatiníb, notað við tiltekinni tegund hvítblæðis.
- crizotinib, notað við tegund lungnakrabbameins sem kallast ekki-smáfrumukrabbamein (non-small cell lung cancer).

Eftirtalin virk efni geta dregið úr verkun Bosulif:

- rifampicín, notað við berklum.
- fenýtóín og karbamazepín, notuð við flogaveiki.
- bosentan, notað til að lækka háan blóðþrýsting í lungum (lungnaslagæðaháþrýstingur).
- nafcillín, sýklalyf sem notað er við bakteríusýkingum.
- jóhannesarjurt (St. John's Wort, náttúruylf sem fæst án lyfseðils), notað við þunglyndi.
- efavírenz og etravírín, notuð við HIV sýkingum/AIDS.
- modafíníl, notað við tilteknum svefnröskunum.

Forðast á að nota þessi lyf meðan á meðferð með Bosulif stendur. Láttu lækni þinn vita ef þú tekur einhver þeirra. Læknirinn gæti breytt skammti þeirra, breytt skammti af Bosulif eða látið þig fá önnur lyf.

Eftirtalin virk efni geta haft áhrif á hjartslátt:

- amíodarón, dísópyramíð, prókainamíð, kínidín og sotalól, notuð við hjartakvillum.
- klórókín, halófantrín, notuð við malaríu.
- klaritrómycín og moxifloxacín, sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum.
- halóperidól, notað við geðrofskvillum, svo sem geðklofa.
- domperidon, notað við ógleði og uppköstum og til að örva myndun brjóstamjólkur.
- metadon, notað við verkjum.

Gæta skal varúðar ef þessi lyf eru tekin meðan á meðferð með Bosulif stendur. Láttu lækni þinn vita ef þú tekur einhver þeirra.

Hugsanlegt er að fleiri lyf en þau sem talin eru upp hér geti haft áhrif á Bosulif.

Notkun Bosulif með mat eða drykk

Ekki má taka Bosulif með greipaldini eða greipaldinsafa, þar sem það getur aukið hættu á aukaverkunum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Konur sem hugsanlegt er að geti orðið þungaðar þurfa að ræða um getnaðarvarnir við lækinn. Uppköst eða niðurgangur geta dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku.

Bosulif getur skaðað fóstur, svo ekki á að nota lyfið á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Konur sem eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar þurfa að leita ráða hjá læknum áður en þær taka Bosulif.

Hætta er á að meðferð með Bosulif skerði frjósemi og því er ráðlagt að leita ráðgjafar um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Bosulif stendur, þar sem það getur valdið barninu skaða.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir sundli, þokusýn eða óvenjulegri þreytu skaltu ekki aka eða stjórna vélum fyrr en þessar aukaverkanir hafa gengið til baka.

3. Hvernig nota á Bosulif

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Eingöngu lækna með reynslu af meðhöndlun hvítblæðis með lyfjum munu ávísa Bosulif handa þér.

Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur er 400 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með nýgreint langvinnt kynningahvítblæði. Ráðlagður skammtur er 500 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga þar sem önnur lyf til meðferðar við langvinnu kynningahvítblæði hafa annaðhvort ekki skilað tilætluðum árangri eða henta ekki. Ef þú ert með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan nýrnakvilla, minnkar lækinn skammtinn um 100 mg einu sinni á dag fyrir miðlungi alvarlegan nýrnakvilla og um 100 mg til viðbótar einu sinni á dag fyrir alvarlegan nýrnakvilla. Lækinn gæti breytt skammtinum og notað 100 mg töflur, eftir ástandi þínu, hvernig þú bregst við meðferðinni og/eða hvaða aukaverkanir þú gætir fundið fyrir. Taka á töfluna/töflurnar að morgni með fæðu. Gleypa á töfluna/töflurnar heilar með vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar Bosulif töflur eða stærri skammtur en þú þarft á að halda er tekinn fyrir slysi á að leita læknis tafarlaust. Sýna á læknum lyfjapakkinguna eða þennan fylgiseðil ef kostur er. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

Ef gleymist að taka Bosulif

Ef skammtur gleymist í minna en 12 klukkustundir skaltu taka ráðlagðan skammt. Ef skammtur gleymist lengur en í 12 klukkustundir skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Bosulif

Ekki á að hætta að taka Bosulif nema lækinn segi þér að gera það. Ef þú getur ekki tekið lyfið eins og lækinn hefur mælt fyrir um eða finnst þú ekki þurfa á því að halda lengur, skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú verður að hafa samband við lækni þinn tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum þessara alvarlegu aukaverkana (sjá einnig kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Bosulif“):

Blóðkvillar. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú ert með einhver þessara einkenna: blæðingar, hita eða tilhneigingu til að fá mar auðveldlega (þú gætir verið með kvilla í blóði eða eitlum).

Lifrarkvillar. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú ert með einhver þessara einkenna: kláða, gul augu eða húð, dökkt þvag eða verk eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðarhols eða hita.

Maga-/þarmkvillar. Láttu lækinn vita ef þú færð magaverk, brjóstsviða, niðurgang, hægðatregðu, ógleði eða uppköst.

Hjartakvillar. Láttu lækinn vita ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafboð sem nefnast „lenging QT-bils“, eða ef líður yfir þig (missir meðvitund) eða færð óreglulegan hjartslátt meðan þú tekur Bosulif.

Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

Alvarleg viðbrögð í húð. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú ert með einhver þessara einkenna: sársaukafull rauð eða purpurarauðlit útbrot sem dreifast og blöðrur og/eða önnur sár sem koma fram í slímhúð (t.d. í munni eða á vörum).

Meðal aukaverkana af Bosulif geta verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun blóðflagna, rauðra blóðkorna og/eða daufkýrninga (tegund hvítra blóðkorna).
- Niðurgangur, uppköst, magaverkur, ógleði.
- Hiti, þroti á höndum, fótum eða andliti, þreyta, þróttleysi.
- Sýking í öndunarfærum.
- Nefkoksbólga.
- Breytingar á blóðprófum sem sýna hvort Bosulif hefur áhrif á lifrina og/eða bris.
- Minnkuð matarlyst.
- Liðverkir, bakverkur.
- Höfuðverkur.
- Útbrot á húð, ýmist með kláða eða almenn útbrot.
- Hósti.
- Mæði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð).
- Erting í maga (magabólga), blæðing frá maga eða þörmum.
- Brjóstverkur, verkur.
- Lifrarskemmd af völdum eitrunar, óeðlileg lifrarsarfsemi, þ.m.t. lifrarkvilli.
- Sýking í lungum (lungnabólga), influensa, berkjubólga.
- Hjartsláttarbreytingar sem auka líkur á yfirliði, sundli og hjartsláttarónotum.
- Hækkaður blóðþrýstingur.
- Mikið magn kalíums í blóði, lítið magn fosfats í blóði, mikið vökvatap (ofþornun).
- Vöðvaverkir.

- Óstöðugleikatilfinning (sundl), breytingar á bragðskyni.
- Bráð nýrnabilun, nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi.
- Vökvi umhverfis lungun (fleiðruvökvi).
- Vökvi umhverfis hjarta (gollurshúsbólga).
- Eyrnasuð.
- Kláði, ofsakláði, þrymlabólur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Hiti sem tengist fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð með hita).
- Bráð brisbólga.
- Lifrarskemmd.
- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmislost).
- Óeðlileg vökvasöfnun í lungum (bráður lungnabjúgur).
- Öndunarbílun.
- Ofnæmisviðbrögð.
- Óeðlilega hár blóðþrýstingur í slagæðum til lungna (lungnaháþrýstingur).
- Mikil útbrot (skin eruption).
- Bólga í himnu sem umlykur hjartað (gollurshúsbólga).
- Veruleg fækkun kyrninga (granulocytes, tegund hvítra blóðkorna).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Alvarlegur húðkvilli (regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju) vegna ofnæmisviðbragða, flagnandi (hreistrug) útbrot.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bosulif

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bosulif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bosutinib. Bosulif filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í mismunandi styrkleikum.
Bosulif 100 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).
Bosulif 400 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).
Bosulif 500 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af bosutinibi (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi (E460), natríum kroskarmellósi (E468), poloxamer 188, povidon (E1201) og magnesíum stearat (E470b). Töfluhúðin inniheldur pólývinýl alkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógol 3350, talkúm (E553b) og gult járnnoxíð (E172, í Bosulif 100 mg og 400 mg) eða rautt járnnoxíð (E172, í Bosulif 400 mg og 500 mg).

Lýsing á útliti Bosulif og pakkningastærðir

Bosulif 100 mg eru gular, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með ígreypstu „Pfizer“ öðru megin og „100“ hinum megin.

Bosulif 100 mg fæst í þynnum sem innihalda 14 eða 15 filmuhúðaðar töflur í öskjum með 28 eða 30 filmuhúðuðum töflum eða 112 filmuhúðuðum töflum.

Bosulif 400 mg eru appelsínugular, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með ígreypstu „Pfizer“ öðru megin og „400“ hinum megin.

Bosulif 400 mg fæst í þynnum sem innihalda 14 eða 15 filmuhúðaðar töflur í öskjum með 28 eða 30 filmuhúðuðum töflum.

Bosulif 500 mg eru rauðar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með ígreypstu „Pfizer“ öðru megin og „500“ hinum megin.

Bosulif 500 mg fæst í þynnum sem innihalda 14 eða 15 filmuhúðaðar töflur í öskjum með 28 eða 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique / België /Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutске 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.