

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten
Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten
Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg bosutinib (als monohydraat).

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg bosutinib (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale (breedte: 5,6 mm; lengte: 10,7 mm), dubbelbolle, filmomhulde tablet met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “100” op de andere zijde.

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ovale (breedte: 8,8 mm; lengte: 16,9 mm), dubbelbolle, filmomhulde tablet met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “400” op de andere zijde.

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

Rode, ovale (breedte: 9,5 mm; lengte: 18,3 mm), dubbelbolle, filmomhulde tablet met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “500” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bosulif is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+ CML) in de chronische fase (CF)
- Ph+ CML in de CF, in de acceleratiefase (AF) en in de blastaire fase (BF) die eerder zijn behandeld met een of meer tyrosinekinaseremmers [TKI(s)] en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelopties worden beschouwd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden geïnitieerd door een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met CML.

Dosering

Nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML

De aanbevolen dosis is 400 mg bosutinib eenmaal daags.

CF, AF of BF Ph+ CML met resistentie of intolerantie tegen eerdere therapie

De aanbevolen dosis is 500 mg bosutinib eenmaal daags.

In klinische onderzoeken naar beide indicaties werd de behandeling met bosutinib voortgezet tot zich ziekteprogressie of intolerantie tegen de therapie voordeed.

Dosisaanpassingen

In het klinische fase I/II-onderzoek bij patiënten met CML die resistent of intolerant waren tegen eerdere therapie waren dosisverhogingen van 500 mg naar 600 mg eenmaal daags met voedsel toegestaan bij patiënten die geen complete hematologische reactie (CHR) vertoonden in week 8 of complete cytogenetische respons (CCyR) in week 12 en die geen bijwerkingen van graad 3 of hoger hadden die mogelijk gerelateerd waren aan het onderzoeksproduct. In het fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML die werden behandeld met bosutinib 400 mg werden dosisverhogingen in stappen van 100 mg tot maximaal 600 mg eenmaal daags met voedsel toegestaan als de patiënt geen breekpuntclusterregio-Abelson (BCR-ABL)-transcripten $\leq 10\%$ vertoonde in maand 3, geen bijwerkingen van graad 3 of 4 op het moment van de verhoging had en alle niet-hematologische toxiciteiten van graad 2 waren verminderd naar ten minste graad 1.

In het klinische fase I/II-onderzoek bij patiënten met CML die resistent of intolerant waren tegen eerdere therapie en die de behandeling begonnen met ≤ 500 mg werd bij 93 (93/558; 16,7%) patiënten de dosis verhoogd tot 600 mg per dag.

In het klinische fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML die de behandeling met bosutinib begonnen met 400 mg werd de dosis bij in totaal 46 patiënten (17,2%) verhoogd tot 500 mg. Daarnaast werd bij 5,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met bosutinib de dosis verder verhoogd tot 600 mg.

Doses hoger dan 600 mg/dag zijn niet onderzocht en dienen daarom niet te worden gegeven.

Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen

Als zich klinisch significante matige of ernstige niet-hematologische toxiciteit ontwikkelt, dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken en kan dit worden hervat met een met 100 mg verlaagde dosis, eenmaal daags ingenomen, nadat de toxiciteit is verdwenen. Indien klinisch aangewezen dient het opnieuw verhogen tot de dosis van vóór de dosisverlaging, eenmaal daags ingenomen, te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Doses lager dan 300 mg/dag zijn gebruikt bij patiënten; de werkzaamheid ervan is echter niet vastgesteld.

Verhoogde levertransaminasen: indien zich verhogingen in levertransaminasen voordoen > 5 x de institutionele bovengrens van normaal (ULN), dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken tot herstel tot $\leq 2,5$ x ULN en kan dit vervolgens worden hervat met 400 mg eenmaal daags. Als het herstel langer dan 4 weken duurt, dient te worden overwogen om het gebruik van bosutinib te staken. Als er zich transaminaseverhogingen ≥ 3 x ULN voordoen, gelijktijdig met bilirubineverhogingen

> 2 x ULN en alkalische fosfatase < 2 x ULN, dient bosutinib te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Diarree: in geval van diarree met NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) graad 3-4 dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken en kan het na herstel tot graad ≤ 1 worden hervat met 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Hematologische bijwerkingen

Dosisverlagingen worden aanbevolen bij ernstige of aanhoudende neutropenie en trombocytopenie zoals beschreven in Tabel 1:

Tabel 1 – Dosisaanpassingen bij neutropenie en trombocytopenie

ANC ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l en/of Bloedplaatjes < 50 x 10 ⁹ /l	Onderbreek bosutinib totdat ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l en plaatjes ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Hervat behandeling met bosutinib met dezelfde dosis indien herstel zich binnen 2 weken voordoet. Indien de bloedceltelling > 2 weken laag blijft, de dosis na herstel met 100 mg verlagen en behandeling hervatten. Indien cytopenie terugkeert, dosis met nog eens 100 mg verlagen na herstel en behandeling hervatten. Doses lager dan 300 mg/dag zijn gebruikt; de werkzaamheid ervan is echter niet vastgesteld.
---	---

^a ANC = absoluut aantal neutrofielen

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij ouderen is geen specifieke dosisaanbeveling nodig. Omdat er beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met een serumcreatinine > 1,5 x ULN waren uitgesloten van CML-onderzoeken. Tijdens onderzoeken werd een verhoogde blootstelling (oppervlakte onder de curve [AUC]) waargenomen bij patiënten met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie.

Nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CL_{Cr}] 30 tot 50 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 300 mg per dag met voedsel (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CL_{Cr} < 30 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 200 mg per dag met voedsel (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Dosisverhoging tot 400 mg eenmaal daags met voedsel voor patiënten met matige nierinsufficiëntie of tot 300 mg eenmaal daags voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan worden overwogen als de patiënt geen last heeft van ernstige of aanhoudende matig ernstige bijwerkingen en als de patiënt geen adequate hematologische, cytogenetische of moleculaire reactie bereikt.

CF, AF of BF Ph+ CML met resistentie of intolerantie tegen eerdere therapie

Voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie (CL_{Cr} 30 tot 50 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 400 mg per dag (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, berekend met de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 300 mg per dag (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie kan een dosisverhoging tot eenmaal daags 500 mg worden overwogen en voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan een dosisverhoging tot eenmaal daags 400 mg worden overwogen als de patiënt geen last heeft van ernstige of aanhoudende matig ernstige bijwerkingen, en als de patiënt geen adequate hematologische, cytogenetische of moleculaire respons bereikt.

Hartaandoeningen

In klinische onderzoeken waren patiënten met ongecontroleerde of significante hartaandoeningen (bijv. recent myocardinfarct, congestief hartfalen of instabiele angina) uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met relevante hartaandoeningen (zie rubriek 4.4).

Recente of voortdurende klinisch significante maag-darmstoornis

In klinische onderzoeken waren patiënten met een recente of voortdurende klinisch significante maag-darmstoornis (bijv. ernstig braken en/of diarree) uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met recente of voortdurende klinisch significante maag-darmstoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bosutinib bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Bosulif dient eenmaal daags oraal met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Als het langer dan 12 uur geleden is dat een dosis is overgeslagen, dient de patiënt geen aanvullende dosis te worden gegeven. De patiënt dient de volgende dag de gebruikelijke voorgeschreven dosis in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctieafwijkingen

Behandeling met bosutinib gaat gepaard met verhogingen in serumtransaminasen (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT]).

Transaminaseverhogingen deden zich over het algemeen vroeg in de behandeling voor (van de patiënten bij wie transaminaseverhogingen van welke graad ook optraden, kreeg >80% hun eerste voorval binnen de eerste 3 maanden). Bij patiënten die bosutinib ontvangen, dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling en maandelijks tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en wanneer klinisch aangewezen.

Patiënten met transaminaseverhogingen dienen te worden behandeld door bosutinib tijdelijk te onderbreken (waarbij dient te worden overwogen de dosis te verlagen na herstel tot graad 1 of uitgangswaarde), en/of het staken van bosutinib. Verhogingen van transaminasen, met name bij gelijktijdige stijgingen van bilirubine, kunnen een vroege indicatie zijn van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel en deze patiënten dienen op de juiste wijze te worden behandeld (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Diarree en braken

Behandeling met bosutinib gaat gepaard met diarree en braken; daarom dienen patiënten met een recente of nog manifeste klinisch significante gastro-intestinale aandoening dit geneesmiddel met voorzichtigheid te gebruiken en alleen na een nauwgezette baten-risico-beoordeling, aangezien deze

patiënten waren uitgesloten van de klinische onderzoeken. Patiënten bij wie sprake is van diarree en braken, dienen de standaardbehandeling te krijgen, inclusief een diarreeremmend geneesmiddel of een anti-emetikum en/of vochttoeslag. Daarnaast kunnen diarree en braken ook worden behandeld door tijdelijke onderbreking van bosutinib, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8). Het anti-emetikum domperidon kan de verlenging van het QT-interval (QTc) versterken en “torsade de pointes”-aritmieën induceren; daarom dient gelijktijdige toediening met domperidon te worden vermeden. Het mag alleen worden gebruikt indien andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn. In deze situaties is een individuele baten-risico-beoordeling verplicht en dienen de patiënten te worden gemonitord op het optreden van QTc-verlenging.

Myelosuppressie

Behandeling met bosutinib gaat gepaard met myelosuppressie, gedefinieerd als anemie, neutropenie en trombocytopenie. Een volledig bloedbeeld dient tijdens de eerste maanden van de behandeling wekelijks te worden bepaald en daarna maandelijks of op klinische indicatie. Myelosuppressie dient te/kan worden behandeld door tijdelijke onderbreking van bosutinib, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Vochtretentie

Behandeling met bosutinib kan gepaard gaan met vochtretentie, inclusief pericardeffusie, pleura-effusie, longoedeem en/of perifeer oedeem. Patiënten dienen te worden bewaakt en dienen de standaardbehandeling te krijgen. Daarnaast kan vochtretentie ook worden behandeld door tijdelijke onderbreking van bosutinib, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Serumlipase

Er is een verhoging van serumlipase waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis. Indien lipaseverhogingen gepaard gaan met abdominale symptomen dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken en dienen geschikte diagnostische maatregelen te worden overwogen om pancreatitis uit te sluiten (zie rubriek 4.2).

Infecties

Bosutinib kan patiënten ontvankelijk maken voor infecties door bacteriën, schimmels, virussen of protozoa.

Proaritmisch potentieel

Er is met geautomatiseerde technieken QTc-verlenging zonder bijkomende aritmie waargenomen. Bosutinib dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van of neiging tot QTc-verlenging, aan patiënten met een ongecontroleerde of significante hartaandoening waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina of klinisch significante bradycardie, of aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de QTc verlengen (bijv. anti-aritmica geneesmiddelen en andere stoffen die de QTc kunnen verlengen [rubriek 4.5]). De aanwezigheid van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie kan dit effect nog verder vergroten.

Controleren op een effect op de QTc is raadzaam en een electrocardiogram (ECG) als baseline wordt aangeraden voorafgaand aan de start van de behandeling met bosutinib en op klinische indicatie. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen voorafgaand aan toediening van bosutinib te worden gecorrigeerd en dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gecontroleerd.

Nierinsufficiëntie

Behandeling met bosutinib kan bij CML-patiënten een klinisch significante afname van de nierfunctie tot gevolg hebben. In klinische onderzoeken deed zich een daling in de loop van de tijd voor van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij patiënten die met bosutinib werden behandeld. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML die werden behandeld met 400 mg bedroeg de mediane daling ten opzichte van de uitgangswaarde van de eGFR 4,9 ml/min/1,73 m² na 3 maanden, 9,2 ml/min/1,73 m² na 6 maanden en 11,1 ml/min/1,73 m² na 12 maanden. Nog niet eerder behandelde CML-patiënten die werden behandeld met 500 mg lieten een mediane eGFR-daling zien van

5,1 ml/min/1,73 m² na 3 maanden, van 9,2 ml/min/1,73 m² na 12 maanden en van maximaal 16,3 ml/min/1,73 m² tot 5 jaar follow-up voor patiënten onder behandeling. Eerder behandelde patiënten met CML in een gevorderd stadium die 500 mg kregen lieten een mediane eGFR-daling zien van 5,3 ml/min/1,73 m² na 3 maanden, van 7,6 ml/min/1,73 m² na 12 maanden en van maximaal 10,9 ml/min/1,73 m² na maximaal 4 jaar op behandeling. Het is belangrijk dat de nierfunctie vóór de start van de behandeling wordt beoordeeld en tijdens de therapie met bosutinib nauwgezet wordt gecontroleerd, waarbij met name wordt opgelet bij patiënten met reeds bestaande nierproblemen of bij die patiënten die risico lopen op nierdisfunctie, waaronder patiënten die gelijktijdig potentieel nefrotxische geneesmiddelen gebruiken, zoals diuretica, angiotensine-converting enzyme (ACE)-remmers, angiotensinereceptorblokkers en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

In een onderzoek naar nierinsufficiëntie was sprake van een verhoogde blootstelling aan bosutinib bij proefpersonen met een matig ernstig en ernstig verminderde nierfunctie. Voor patiënten met matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met een serumcreatinine > 1,5 x ULN waren uitgesloten van de CML-onderzoeken. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werd er tijdens onderzoeken een verhoogde blootstelling (AUC) waargenomen bij patiënten met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er zijn zeer weinig klinische gegevens (n = 3) over CML-patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie die een verhoogde dosis van 600 mg bosutinib krijgen.

Ernstige huidreacties

Bosutinib kan ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse veroorzaken. Het gebruik van bosutinib dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die tijdens de behandeling een ernstige huidreactie krijgen.

Tumorlyssyndroom

Vanwege het mogelijk optreden van tumorlyssyndroom (TLS) wordt een correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurspiegels aanbevolen, voordat de behandeling met bosutinib wordt gestart (zie rubriek 4.8).

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B (HBV) bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten BCR-ABL-TKIs hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met bosutinib, dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van HBV dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve HBV-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met bosutinib noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Cytochroom P450 (CYP)3A-remmers

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke of matige CYP3A-remmers dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal stijgen (zie rubriek 4.5).

Aanbevolen wordt om, indien mogelijk, gelijktijdig een ander geneesmiddel met geen of minimaal CYP3A-remmend potentieel te gebruiken.

Indien er tijdens de behandeling met bosutinib een sterke of matige CYP3A-remmer dient te worden toegediend, dient een onderbreking van de behandeling met bosutinib of een dosisverlaging van bosutinib te worden overwogen.

CYP3A-inductoren

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke of matige CYP3A-inductoren dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal dalen (zie rubriek 4.5).

Voedingseffect

Grapefruitproducten, waaronder grapefruitsap en andere levensmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A remmen, dienen te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op bosutinib

CYP3A-remmers

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruitproducten waaronder grapefruitsap) of matige CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot fluconazol, ciprofloxacine, erytromycine, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal stijgen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van lichte CYP3A-remmers en bosutinib.

Aanbevolen wordt om, indien mogelijk, gelijktijdig een ander geneesmiddel met geen of minimaal CYP3A-enzym-remmend potentieel te gebruiken.

Indien er tijdens de bosutinib behandeling een sterke of matige CYP3A-remmer dient te worden toegediend, dient een onderbreking van de behandeling met bosutinib of een dosisverlaging van bosutinib te worden overwogen.

In een onderzoek onder 24 gezonde proefpersonen aan wie 5 dagelijkse doses van 400 mg ketoconazol (een sterke CYP3A-remmer) gelijktijdig werden toegediend met een enkelvoudige dosis van 100 mg bosutinib onder nuchtere omstandigheden, verhoogde ketoconazol de bosutinib C_{max} met een factor 5,2 en de bosutinib AUC in plasma met een factor 8,6 in vergelijking met toediening van uitsluitend bosutinib.

In een onderzoek onder 20 gezonde proefpersonen aan wie een enkelvoudige dosis van 125 mg aprepitant (een matige CYP3A-remmer) gelijktijdig werd toegediend met een enkelvoudige dosis van 500 mg bosutinib onder omstandigheden na voedselinname, verhoogde aprepitant de bosutinib C_{max} met een factor 1,5 en de bosutinib AUC in plasma met een factor 2,0 in vergelijking met toediening van uitsluitend bosutinib.

CYP3A-inductoren

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke CYP3A-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid) of matige CYP3A-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal dalen.

Op basis van de grote daling in blootstelling aan bosutinib die zich voordeed toen bosutinib gelijktijdig werd toegediend met rifampicine, is het waarschijnlijk dat een verhoging van de dosis bosutinib bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-inductoren het verlies aan blootstelling niet voldoende zal compenseren.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van lichte CYP3A-inductoren en bosutinib.

Na gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis bosutinib en 6 dagelijkse doses van 600 mg rifampicine aan 24 gezonde proefpersonen na voedselopname daalde de blootstelling aan bosutinib (C_{\max} en AUC in plasma) tot respectievelijk 14% en 6% van de waarden bij toediening van uitsluitend 500 mg bosutinib.

Protonpompremmers (PPIs)

Voorzichtigheid is geboden wanneer bosutinib gelijktijdig wordt toegediend met PPIs. Kortwerkende antacida dienen, indien mogelijk, te worden overwogen als alternatief voor PPIs en de toedieningstijden van bosutinib en antacida dienen te worden gescheiden (d.w.z. bosutinib 's ochtends en antacida 's avonds innemen). Bosutinib vertoont *in vitro* pH-afhankelijke wateroplosbaarheid. Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis bosutinib (400 mg) en meervoudige orale doses lansoprazol (60 mg) in een onderzoek onder 24 gezonde nuchtere proefpersonen, daalden de C_{\max} en AUC van bosutinib tot respectievelijk 54% en 74% van de waarden die werden waargenomen wanneer uitsluitend bosutinib (400 mg) werd toegediend.

Effecten van bosutinib op andere geneesmiddelen

In een onderzoek onder 27 gezonde proefpersonen aan wie een enkelvoudige dosis van 500 mg bosutinib gelijktijdig werd toegediend met een enkelvoudige dosis van 150 mg dabigatranetexilaatmesilaat (een P-glycoproteïne [P-gp]-substraat) onder omstandigheden na voedselinname, verhoogde bosutinib de C_{\max} of AUC van dabigatran in plasma niet in vergelijking met toediening van uitsluitend dabigatranetexilaatmesilaat. De onderzoeksresultaten geven aan dat bosutinib geen klinisch relevante P-gp-remmende effecten vertoont.

Een *in-vitro*-onderzoek toont aan dat zich waarschijnlijk geen geneesmiddel-geneesmiddel-interacties voordoen bij therapeutische doses als gevolg van inductie door bosutinib op de stofwisseling van geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat zich waarschijnlijk geen klinische geneesmiddel-geneesmiddel-interacties voordoen bij therapeutische doses als gevolg van remming door bosutinib op de stofwisseling van geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4/5.

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat bosutinib een laag potentieel heeft om 'breast cancer resistance protein' (BCRP, systemisch), organisch-aniontransporterend polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organisch-aniontransporter (OAT)1, OAT3, organisch-kationtransporter (OCT)2 bij klinisch relevante concentraties te remmen, maar het potentieel kan hebben om BCRP in het maag-darmkanaal en OCT1 te remmen.

Anti-aritmica en andere stoffen die de QT kunnen verlengen

Bosutinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een verlenging van de QT hebben of kunnen krijgen, onder wie die patiënten die anti-aritmica gebruiken, zoals amiodaron, disopyramide, procainamide, quinidine en sotalol, of andere geneesmiddelen die tot QT-verlenging kunnen leiden, zoals chloroquine, halofantrine, claritromycine, domperidon, haloperidol, methadon en moxifloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het advies te krijgen om een effectieve anticonceptie te gebruiken en om niet zwanger te raken tijdens het gebruik van bosutinib. Daarnaast dient de patiënte te worden geïnformeerd dat braken of diarree de werkzaamheid van orale anticonceptie kan verlagen door onvolledige absorptie.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van bosutinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bosutinib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken. Indien bosutinib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of indien de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik van bosutinib, dient ze te worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bosutinib/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit een onderzoek naar met [¹⁴C] radioactief gemerkt bosutinib bij ratten bleek dat de uit bosutinib afgeleide radioactiviteit in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. De borstvoeding dient tijdens de behandeling met bosutinib te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Bosutinib heeft op basis van niet-klinische bevindingen het potentieel om de voortplantingsfunctie en de vruchtbaarheid van de mens te verstoren (zie rubriek 5.3).

Mannen die behandeld worden met bosutinib wordt geadviseerd advies te vragen over het opslaan van sperma vóór de behandeling, vanwege de kans op verminderde fertiliteit door behandeling met bosutinib.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bosutinib heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als een patiënt die bosutinib gebruikt echter duizeligheid, vermoeidheid, gezichtsbeperkingen of andere ongewenste voorvallen ervaart met een mogelijke invloed op het vermogen om veilig te rijden of machines te bedienen, dient de patiënt deze activiteiten niet te ondernemen zolang de bijwerkingen aanhouden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal ontvingen 1.272 leukemiepatiënten ten minste één dosis bosutinib als enkele stof. De mediane duur van de therapie bedroeg 13,8 maanden (bereik: 0,03 tot 123,3 maanden). Deze patiënten waren hetzij nieuw gediagnosticeerd met CF CML of waren resistent of intolerant tegen eerdere therapie met chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase CML of Ph+ acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL). Van deze patiënten komen er 268 (startdosis 400 mg) en 248 (startdosis 500 mg) uit de 2 fase III-onderzoeken bij eerder onbehandelde CML-patiënten, en komen er 570 en 63 uit 2 fase I/II-onderzoeken bij eerder behandelde Ph+ leukemieën en komen 123 patiënten uit een fase IV-onderzoek bij eerder behandelde CML. De mediane duur van de therapie was respectievelijk 14,1 maanden (bereik: 0,3 tot 24,7 maanden), 61,6 maanden (bereik: 0,03 tot 99,6 maanden), 11,1 maanden (bereik: 0,03 tot 123,3 maanden), 30,2 maanden (bereik: 0,3 tot 85,6 maanden) en 5,7 maanden (bereik: 0,07 tot 17,8 maanden). De veiligheidsanalyses omvatten gegevens uit een lopend vervolgonderzoek.

Ten minste 1 geneesmiddelbijwerking van enige toxiciteitsgraad werd gemeld voor 1.240 (97,5%) patiënten. De vaakst voorkomende geneesmiddelbijwerkingen gemeld voor $\geq 20\%$ van de patiënten waren diarree (78,1%), misselijkheid (40,8%), trombocytopenie (34,9%), buikpijn (34,0%), braken (33,0%), huiduitslag (31,5%), anemie (25,6%), pyrexie (21,8%), vermoeidheid (21,4%) en verhoogd ALAT (25,0%). Ten minste één graad 3 of graad 4 geneesmiddelbijwerking werd gemeld voor 814 (63,9%) patiënten. De graad 3 of graad 4 geneesmiddelbijwerkingen gemeld voor $\geq 5\%$ van de patiënten waren trombocytopenie (20,3%), anemie (10,2%), neutropenie (10,5%), verhoogd ALAT (12,7%), diarree (9,6%), huiduitslag (5,0%), verhoogd lipase (8,2%) en verhoogd ASAT (5,8%).

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken naar bosutinib (Tabel 2). Ze vertegenwoordigen een evaluatie van de bijwerkingsgegevens van 1.272 patiënten met hetzij nieuw gediagnosticeerde CF CML of met chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase CML die resistent of intolerant waren tegen eerdere therapie of met Ph+ ALL die ten minste één dosis bosutinib als enkele stof hebben ontvangen. Deze bijwerkingen zijn weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 2 – Bijwerkingen voor bosutinib

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Luchtweginfectie (waaronder infectie van de lagere luchtwegen, virusinfectie van de luchtwegen, infectie van de bovenste luchtwegen, virusinfectie van de bovenste luchtwegen), nasofaryngitis
Vaak	Pneumonie (waaronder atypische pneumonie), influenza, bronchitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Soms	Tumorlyssyndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Trombocytopenie (waaronder plaatjestelling verlaagd), neutropenie (waaronder neutrofielentelling verlaagd), anemie (waaronder hemoglobine verlaagd)
Vaak	Leukopenie (waaronder witte bloedceltelling verlaagd)
Soms	Febriële neutropenie, granulocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Anafylactische shock, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Uitdroging, hyperkaliëmie, hypofosfatemie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid, dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Pericardeffusie, verlengde QTc op electrocardiogram (waaronder lange-QTc-syndroom)
Soms	Pericarditis
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypertensie (waaronder bloeddruk verhoogd, bloeddruk systolisch verhoogd, essentiële hypertensie, hypertensieve crisis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspneu, hoesten
Vaak	Pleurale effusie
Soms	Pulmonale hypertensie, respiratoir falen, acuut longoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn (waaronder abdominaal ongemak, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, abdominale drukgevoeligheid, pijn in de maag-darmstreek)
Vaak	Gastritis, maag-darmbloeding (waaronder anale hemorragie, maagbloeding, intestinale bloeding, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, rectale hemorragie)

Soms	Pancreatitis (waaronder acute pancreatitis)
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
Vaak	Hepatotoxiciteit (waaronder hepatitis, toxische hepatitis, leveraandoening), afwijkende leverfunctie (waaronder leverfunctietest abnormaal, leverfunctietest verhoogd, transaminasen verhoogd), bloedbilirubine verhoogd (waaronder hyperbilirubinemie), gamma-glutamyltransferase verhoogd
Soms	Leverletsel (waaronder geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag (waaronder gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire uitslag, pruritische huiduitslag)
Vaak	Urticaria, acne, pruritus
Soms	Exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag door geneesmiddel
Zelden	Erythema multiforme
Niet bekend	Stevens-Johnsonsyndroom*, toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie, rugpijn
Vaak	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Acuut nierletsel, nierfalen, nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, asthenie, oedeem (waaronder gezichtsoedeem, lokaal oedeem, perifere oedeem), vermoeidheid (waaronder malaise)
Vaak	Pijn op de borst (waaronder ongemak op de borst), pijn
Onderzoeken	
Zeer vaak	Lipase verhoogd (waaronder hyperlipasemie)
Vaak	Serumcreatinine verhoogd, serumamylase verhoogd, serumcreatinefosfokinase verhoogd

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De hieronder vermelde beschrijvingen zijn gebaseerd op de veiligheidspopulatie van 1.272 patiënten die minstens één dosis bosutinib ontvingen voor nieuw gediagnosticeerde CF CML of die resistent of intolerant waren tegen eerdere therapie met CF, AF of BF CML of voor Ph+ ALL.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Van de 297 (23%) patiënten met meldingen van bijwerkingen van anemie staakten 3 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van anemie. Bij deze patiënten werd de maximale toxiciteit van graad 1 of 2 ervaren door 174 (58%) patiënten, van graad 3 door 96 patiënten (32%) en van graad 4 door 27 (9%) patiënten. Onder deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 28 dagen (bereik: 1 tot 2.633 dagen) en de mediane duur per voorval was 15 dagen (bereik: 1 tot 1.529 dagen).

Van de 197 (15%) patiënten met meldingen van bijwerkingen van neutropenie staakten 15 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van neutropenie. Voorvallen van maximaal graad 1 of 2 werden ervaren door 63 (32%) patiënten. De maximale toxiciteit van neutropenie in graad 3 werd ervaren door 90 (46%) patiënten en in graad 4 door 44 (22%) patiënten. De mediane tijd tot het eerste voorval bedroeg 59 dagen (bereik: 27 tot 505 dagen) en de mediane duur per voorval was 15 dagen (bereik: 1 tot 913 dagen).

Van de 445 (35%) patiënten met meldingen van bijwerkingen van trombocytopenie staakten 41 (9%) patiënten de behandeling met bosutinib als gevolg van trombocytopenie. Voorvallen van maximaal graad 1 of 2 werden ervaren door 186 (42%) patiënten. De maximale toxiciteit van trombocytopenie in graad 3 werd ervaren door 161 (36%) patiënten en in graad 4 door 98 (22%) patiënten. Onder de

patiënten met trombocytopenie als bijwerking bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 28 dagen (bereik: 1 tot 1.688 dagen) en de mediane duur per voorval was 15 dagen (bereik: 1 tot 1.762 dagen).

Lever- en galaandoeningen

Onder patiënten met meldingen van bijwerkingen van verhoging van hetzij ALAT hetzij ASAT (alle graden) bedroeg de waargenomen mediane tijd tot aanvang 29 dagen met een bereik bij ontstaan van 1 tot 2.465 dagen voor ALAT en ASAT. De mediane duur van een voorval was 18 dagen (bereik: 1 tot 775 dagen), en 15 dagen (bereik: 1 tot 803 dagen) voor respectievelijk ALAT en ASAT.

In het gehele ontwikkelingsprogramma deed zich gelijktijdige verhoging van transaminasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ en bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ met alkalische fosfatase $< 2 \times \text{ULN}$ voor zonder andere oorzaken bij 1/1.611 ($< 0,1\%$) proefpersonen die met bosutinib werden behandeld. Deze bevinding werd beschreven in een onderzoek naar bosutinib in combinatie met letrozol bij een patiënt met gemetastaseerde borstkanker.

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Maag-darmstelselaandoeningen

Van de 994 (78%) patiënten die diarree ervaarden, staakten 10 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van dit voorval. Bij 662 (66%) patiënten werden gelijktijdig geneesmiddelen gegeven voor de behandeling van diarree. De maximale toxiciteit van diarree was graad 1 of 2 bij 88% van de patiënten, graad 3 bij 12% van de patiënten; 1 patiënt ($< 1\%$) ervaarde een graad 4 voorval. Onder de patiënten met diarree was de mediane tijd tot het eerste voorval 2 dagen (bereik 1 tot 2.415 dagen) en de mediane duur van elke graad van diarree was 2 dagen (bereik 1 tot 2.511 dagen).

Onder de 994 patiënten met diarree werden 180 patiënten (18%) behandeld met onderbreking van de behandeling en van deze patiënten werden er 170 (94%) opnieuw behandeld met bosutinib. Van degenen die opnieuw werden behandeld, was bij 167 patiënten (98%) geen sprake van een daaropvolgend voorval of staakten zij het gebruik van bosutinib niet naar aanleiding van een daaropvolgend voorval van diarree.

Hartaandoeningen

Vier patiënten (0,3%) ervaarden QTcF-intervalverlenging (langer dan 500 ms). Negen patiënten (0,8%) ervaarden een QTcF-toename ten opzichte van baseline die de 60 ms overschreed. Patiënten met ongecontroleerde of significante hartvaatziekte, waaronder verlengd QTc, bij baseline, werden niet in de klinisch onderzoeken opgenomen (zie rubriek 5.1 en 5.3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van bosutinib in klinische onderzoeken bleef beperkt tot geïsoleerde gevallen. Patiënten die een overdosis bosutinib innemen, dienen te worden geobserveerd en een geschikte ondersteunende behandeling te ontvangen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische stoffen, proteïnekinaseremmers, ATC code: L01XE14.

Werkingsmechanisme

Bosutinib behoort tot een farmacologische geneesmiddelenklasse bekend als kinaseremmers. Bosutinib remt de abnormale BCR-ABL-kinase die CML bevordert. Uit modelleringsonderzoeken is gebleken dat bosutinib het kinasedomein van BCR-ABL bindt. Bosutinib is tevens een remmer van de kinasen van de Src-familie, waaronder Src, Lyn en Hck. Bosutinib is een minimale remmer van 'platelet-derived growth factor' (PDGF) -receptor en c-Kit.

In *in-vitro*-onderzoeken remt bosutinib de proliferatie en overleving van gevestigde CML-cellijnen, cellijnen van Ph⁺ ALL en patiëntafgeleide primaire primitieve CML-cellen. Bosutinib remde 16 van de 18 imatinib-resistente vormen van BCR-ABL die werden uitgedrukt in muriene myeloïde cellijnen. Door behandeling met bosutinib daalde de omvang van CML-tumoren in naakte muizen en werd de groei geremd van muriene myeloïde tumoren die imatinib-resistente vormen van BCR-ABL uitdrukten. Bosutinib remt bovendien de c-Fms-, EphA- en B-receptoren van de receptortyrosinekinasen, de kinasen van de Trk-familie, de kinasen van de Axl-familie, de kinasen van de Tec-familie, enkele leden van de ErbB-familie, de niet-receptortyrosinekinase Csk, serine/treoninekinasen van de Ste20-familie en 2 calmodulin-afhankelijke proteïnekinasen.

Farmacodynamische effecten

Het effect van toediening van 500 mg bosutinib op de gecorrigeerde QTc is beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind (voor bosutinib), gekruist, met placebo- en open-label moxifloxacin gecontroleerd onderzoek met enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen.

De gegevens uit dit onderzoek duiden erop dat bosutinib de QTc niet verlengt bij gezonde proefpersonen bij de dosis van 500 mg dagelijks met voedsel, en onder omstandigheden die supratherapeutische plasmaconcentraties veroorzaken. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg bosutinib (therapeutische dosis) en 500 mg bosutinib met 400 mg ketoconazol (voor het bereiken van supratherapeutische concentraties bosutinib) aan gezonde proefpersonen, bedroeg de bovenste limiet van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) rond de gemiddelde verandering in de QTc minder dan 10 ms op alle tijdstippen na dosis en werden er geen bijwerkingen waargenomen die duiden op verlenging van de QTc.

In een onderzoek onder proefpersonen met leverinsufficiëntie werd een verhoogde frequentie van QTc-verlenging > 450 ms met afnemende leverfunctie waargenomen. In het klinisch fase I/II-onderzoek onder patiënten met eerder behandelde vormen van Ph⁺ leukemie werden veranderingen in QTcF-interval > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde waargenomen bij 6 (1,1%) van de 562 patiënten. In het klinisch fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML die werden behandeld met bosutinib 400 mg waren er geen patiënten in de behandelingsgroep met bosutinib met een toename van > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde wanneer het QT-interval werd gecorrigeerd met de Fridericia-formule (QTcF). In het klinisch fase III-onderzoek onder patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph⁺ CF CML die werden behandeld met bosutinib 500 mg werden veranderingen in QTcF-interval > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde waargenomen bij 2 (0,8%) van de 248 patiënten die bosutinib ontvingen. Een pro-aritmisch potentieel van bosutinib kan niet worden uitgesloten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch onderzoek bij niet eerder behandelde CF CML

Onderzoek naar bosutinib 400 mg

Een 2-armig, open-label, multicentrisch fase III-onderzoek naar superioriteit werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van alleen bosutinib 400 mg eenmaal daags te vergelijken met alleen imatinib 400 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML. In het onderzoek werden 536 patiënten (268 in elke behandelingsgroep) met Ph+ of Ph- nieuw gediagnosticeerde CF CML (intent-to-treat [ITT] -populatie) gerandomiseerd, waaronder 487 patiënten met Ph+ CML met b2a2- en/of b3a2-transcripten en BCR-ABL-kopieën > 0 bij baseline (gemodificeerde intent-to-treat [mITT] -populatie).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage met een aangetoonde majeure moleculaire respons (MMR) na 12 maanden (48 weken) in de behandelingsgroep met bosutinib vergeleken met het percentage in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie. MMR was gedefinieerd als $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met ≥ 3 log reductie van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van 3.000 ABL- transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren MMR bij 18 maanden, duur van MMR, CCyR bij 12 maanden, duur van CCyR, voorvalvrije overleving (EFS, *event-free survival*) en algehele overleving (OS, *overall survival*). Complete cytogenetische respons in maand 12, een secundair eindpunt, was gedefinieerd als de afwezigheid van Ph+-metafasen in de analyse van chromosomale bandenpatronen van ≥ 20 metafasen verkregen uit beenmergaspiraats of MMR indien een adequate cytogenetische beoordeling niet beschikbaar was. De p-waarden voor andere eindpunten dan MMR na 12 maanden en CCyR na 12 maanden werden niet gecorrigeerd voor meerdere vergelijkingen.

De aanvangskenmerken voor de mITT-populatie waren voor de 2 behandelingsgroepen goed in evenwicht qua leeftijd (mediane leeftijd was 52 jaar voor de bosutinib-groep en 53 jaar voor de imatinib-groep met respectievelijk 19,5% en 17,4% van de patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder); geslacht (respectievelijk 42,3% en 44,0% vrouwen) en ras (respectievelijk 77,6% en 77,2% Kaukasisch, 12,2% en 12,4% Aziatisch, 4,1% en 4,1% negroïde of Afro-Amerikaans, 5,7% en 5,8% overig en 1 onbekend ras in elke groep).

Na minimaal 12 maanden follow-up in de mITT-populatie kregen 77,6% van de patiënten die werden behandeld met bosutinib (N=241) en 72,4% van de patiënten die werden behandeld met imatinib (N=239) nog steeds eerstelijnsbehandeling.

Na minimaal 12 maanden follow-up in de mITT-populatie bedroeg het percentage stopzettingen vanwege ziekteprogressie naar AF CML of BF CML voor met bosutinib behandelde patiënten 0,4% vergeleken met 1,7% voor met imatinib behandelde patiënten. Bij 5 bosutinib-patiënten en 7 imatinib-patiënten deed zich een transformatie naar AF CML of BF CML voor. Stopzettingen vanwege een suboptimale respons of niet-aanslaan van de behandeling zoals beoordeeld door de onderzoeker deden zich voor bij 2,0% van de patiënten in de met bosutinib behandelde groep vergeleken met 6,3% van de patiënten in de met imatinib behandelde groep. Eén patiënt die bosutinib kreeg en 7 patiënten die imatinib kregen, overleden tijdens het onderzoek.

De werkzaamheidsresultaten worden samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 – Samenvatting van MMR in maand 12 en maand 18 en CCyR in maand 12 per behandelingsgroep in de mITT-populatie

Reactie	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	1-zijdige p-waarde
Majeure moleculaire reactie (n, %)			
MMR in maand 12 (95% BI)	116 (47,2) ^a (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 ^a
MMR in maand 18 (95% BI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 ^b
Complete cytogenetische respons in maand 12 (n, %)			
CCyR (95% BI)	190 (77,2) ^a (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 ^a

Noot: MMR was gedefinieerd als $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met ≥ 3 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium. Complete cytogenetischerespons was gedefinieerd als de afwezigheid van Ph⁺-metafasen in de analyse van chromosomale bandenpatronen van ≥ 20 metafasen verkregen uit beenmergaspiraats of MMR indien een adequate cytogenetische beoordeling niet beschikbaar was.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=complete cytogenetische respons; mITT=gemodificeerde intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire reactie; N/n=aantal patiënten; Ph⁺=Philadelphia-chromosoompositief.

^a Statistisch significante vergelijking op het vooraf gespecificeerde niveau; gebaseerd op CMH-test gestratificeerd naar geografische regio en Sokal score bij randomisatie.

^b Gebaseerd op CMH-test gestratificeerd naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

In maand 12 was het percentage MR⁴ (gedefinieerd als $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [overeenkomend met ≥ 4 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde] met een minimum van 9.800 ABL-transcripten) in de behandelingsgroep met bosutinib hoger dan in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie (respectievelijk 20,7% [95% BI: 15,7%, 25,8%] versus 12,0% [95% BI: 7,9%, 16,1%], 1-zijdige p-waarde=0,0052).

In maand 3, maand 6 en maand 9 was het percentage patiënten met MMR in de behandelingsgroep met bosutinib hoger dan in de behandelingsgroep met imatinib (Tabel 4).

Tabel 4 – Vergelijking van MMR in maand 3, maand 6 en maand 9 per behandeling in de mITT-populatie

Tijdstip	Aantal (%) proefpersonen met MMR		1-zijdige p-waarde ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Maand 3 (95% BI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
Maand 6 (95% BI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
Maand 9 (95% BI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Noot: de percentages waren gebaseerd op het aantal patiënten in elke behandelingsgroep. MMR was gedefinieerd als $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-ratio op de internationale schaal (overeenkomend met ≥ 3 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CML=chronische myeloïde leukemie; mITT=gemodificeerde intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire reactie; Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief.

^a p-waarde gebaseerd op CMH-test gestratificeerd naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

De cumulatieve incidentie van MMR gecorrigeerd voor concurrerend risico op stopzetting van de behandeling zonder MMR was in de behandelingsgroep met bosutinib hoger dan in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie (45,1% [95% BI: 38,8%, 51,2%] versus 33,7% [95% BI: 27,8%, 39,6%] in week 48; hazardratio [HR] van een gestratificeerd proportioneel subdistributioneel hazardmodel: 1,35 [95% BI: 1,07, 1,70], 1-zijdige p-waarde=0,0086). De mediane tijd tot MMR voor respondenten bedroeg 24,7 weken versus 36,3 weken voor respectievelijk de behandelingsgroep met bosutinib en de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie.

De cumulatieve incidentie van CCyR gecorrigeerd voor concurrerend risico op stopzetting van de behandeling zonder CCyR was in de behandelingsgroep met bosutinib hoger dan in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie (79,1% [95% BI: 73,4%, 83,7%] versus 67,3% [95% BI: 60,9%, 72,8%] in week 48; HR: 1,38, [95% BI: 1,13, 1,68]; 1-zijdige p-waarde=0,0003). De mediane tijd tot CCyR (alleen respondenten) bedroeg 23,9 weken in de behandelingsgroep met bosutinib vergeleken met 24,3 weken in de imatinib-groep.

De Kaplan-Meier-schattingen van de OS na 48 weken voor bosutinib- en imatinib-patiënten in de mITT-populatie bedroegen respectievelijk 99,6% (95% BI: 97,1%, 99,9%) en 97,9% (95% BI: 95,0%, 99,1%).

In de ITT-populatie deden zich geen aanvullende sterfgevallen of transformaties voor.

Klinisch onderzoek naar imatinib-resistente of -intolerante CML in CF, AF en BF

Er is een enkelarmig open-label, multicentrisch fase I/II-onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van 500 mg bosutinib eenmaal daags bij patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML met aparte cohorten voor de ziekte in de chronische fase, acceleratiefase en blastaire fase die eerder werden behandeld met 1 eerdere TKI (imatinib) of meer dan 1 TKI (imatinib gevolgd door dasatinib en/of nilotinib).

In dit onderzoek werden 570 proefpersonen behandeld met bosutinib, onder wie CF-CML-patiënten die eerder waren behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib), CF CML-patiënten die eerder waren

behandeld met imatinib en minstens 1 aanvullende TKI (dasatinib en/of nilotinib), CML-patiënten in de acceleratiefase of blastaire fase die eerder werden behandeld met minstens 1 TKI (imatinib) en patiënten met Ph+ ALL die eerder werden behandeld met minstens 1 TKI (imatinib).

Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was het majeure cytogenetische reactie- (MCyR)-percentage in Week 24 bij patiënten met imatinib-resistente CF CML die eerder werden behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib). Andere werkzaamheidseindpunten bij patiënten met CF CML die eerder werden behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib) waren het cumulatieve MCyR-percentage, tijd tot en duur van MCyR en tijd tot en duur van CHR. Voor patiënten die eerder waren behandeld met zowel imatinib en minstens 1 aanvullende TKI waren de werkzaamheidseindpunten het cumulatieve MCyR-percentage, tijd tot en duur van MCyR en tijd tot en duur van CHR. Voor patiënten met AF en BF CML die eerder waren behandeld met minstens 1 eerdere TKI (imatinib) waren de eindpunten de cumulatieve algehele hematologische reactie (OHR) en tijd tot en duur van OHR. Andere werkzaamheidseindpunten waren transformatie tot acceleratiefase/blastaire fase, progressievrije overleving en OS voor alle cohorten.

CF

De werkzaamheidsresultaten voor Ph+ CF CML-patiënten die eerder werden behandeld met imatinib en minstens 1 aanvullende TKI (minimale follow-up 48 maanden, een mediane behandelduur van 9 maanden en 24,4% nog steeds op behandeling na 48 maanden) en de resultaten voor Ph+ CF CML-patiënten die eerder werden behandeld met alleen imatinib (minimale follow-up 60 maanden, een mediane behandelduur van 26 maanden en 40,5% nog steeds op behandeling na 60 maanden) staan gepresenteerd in Tabel 5.

AF en BF CML-patiënten

De werkzaamheidsresultaten voor Ph+ CML-patiënten in de AF (minimale follow-up 48 maanden, een mediane behandelduur van 10 maanden en 17,7% nog steeds op behandeling na 48 maanden) en BF (minimale follow-up 48 maanden, een mediane behandelduur van 2,8 maanden en 3,1% nog steeds op behandeling na 48 maanden) staan weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5 - Werkzaamheidsresultaten bij eerder behandelde patiënten met CML in de chronische en de geavanceerde fase*

	CF Ph+- CML met alleen eerdere behandeling met imatinib	CF Ph+ CML met eerdere behandeling met imatinib en dasatinib of nilotinib	Acceleratiefase met eerdere behandeling met minstens imatinib	Blastaire fase met eerdere behandeling met minstens imatinib
Cumulatieve cytogenetische reactie^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95% BI)	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% BI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Tijd tot MCyR alleen voor respondenten^b, weken (95% BI)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
Duur van MCyR^b K-M na jaar 1/2, % (95% BI)^c	N=156 76,4 (68,5; 82,5)	N=45 72,0 (55,1; 83,4)	N=29 62,2 (41,1; 77,6)	N=20 21,2 (5,2; 44,2)
K-M na jaar 4/5, % (95% BI)^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)

	CF Ph+- CML met alleen eerdere behandeling met imatinib	CF Ph+ CML met eerdere behandeling met imatinib en dasatinib of nilotinib	Acceleratiefase met eerdere behandeling met minstens imatinib	Blastaire fase met eerdere behandeling met minstens imatinib
Mediaan, weken (95% BI)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Cumulatieve hematologische reactie^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Algeheel, % (95% BI)	N.v.t.	N.v.t.	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Majeur, % (95% BI)	N.v.t.	N.v.t.	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Compleet, % (95% BI)	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
Tijd tot OHR alleen voor respondenten, weken (95% BI)	N.v.t.	N.v.t.	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Duur van CHR/OHR^c	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M na jaar 1/2, % (95% BI)^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 na jaar 4/5, % (95% BI)^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)
Mediaan, weken (95% BI)	N/R	N/R	207,0 (63,1; N/E)	32,0 (29,0; 54,6)
Transformatie naar AF/BF^f	N=284	N=119	N=79	N.v.t.
Transformatie tijdens behandeling, n	15	5	3	
Progressievrije overleving^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M na jaar 1/2, % (95% BI)^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 na jaar 4/5, % (95% BI)^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)
Mediaan, maanden (95% BI)	N/R	N/R	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)
Algehele overleving^f	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M na jaar 1/2, % (95% BI)^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 na jaar 4/5, % (95% BI)^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)
Mediaan, maanden (95% BI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

* Voor de werkzaamheidsresultaten bij de subgroep van patiënten overeenkomend met de goedgekeurde indicatie zie de tekst hierboven.

Opnamedatum: 02okt2015

Criteria voor cytogenetische reactie: majeure cytogenetische reactie bestond uit complete [0% Ph+-metafasen uit beenmerg of < 1% positieve cellen uit fluorescente in situ hybridisatie (FISH)] of gedeeltelijke (1%-35%) cytogenetische reacties. Cytogenetische reacties waren gebaseerd op het percentage Ph+ metafasen in ≥ 20 cellen

in metafase in elk beenmergmonster. FISH-analyse (≥ 200 cellen) kon worden gebruikt voor cytogenetische beoordelingen post-baseline indien ≥ 20 metafasen niet beschikbaar waren.

Algehele hematologische reactie (OHR) = majeure hematologische reactie (complete hematologische reactie + geen aanwijzingen van leukemie) of terugkeer naar chronische fase (RCF). Alle reacties werden na vier weken bevestigd. Complete hematologische reactie (CHR) voor AF en BF CML: Leukocytentelling van minder dan of gelijk aan institutionele bovengrens van normaal (ULN), bloedplaatjes groter dan of gelijk aan $100.000/\text{mm}^3$ en minder dan $450.000/\text{mm}^3$, absolute neutrofielentelling (ANC) groter dan of gelijk aan $1,0 \times 10^9 /\text{l}$, geen blasten of promyelocyten in perifereer bloed, minder dan 5% myelocyten + metamyelocyten in beenmerg, minder dan 20% basofielen in perifereer bloed en geen extramedullaire aantasting. Geen aanwijzingen van leukemie (NEL): voldoet aan alle andere criteria voor CHR afgezien van eventuele aanwezigheid van trombocytopenie (bloedplaatjes groter dan of gelijk aan $20.000/\text{mm}^3$ en minder dan $100.000/\text{mm}^3$) en/of neutropenie (ANC groter dan of gelijk aan $0,5 \times 10^9 /\text{l}$ en minder dan $1,0 \times 10^9 /\text{l}$). Terugkeer naar chronische fase (RCF) = verdwijning van kenmerken die acceleratiefase of blastaire fase definiëren, maar nog altijd in chronische fase.

Afkortingen: AF=acceleratiefase; BF=blastaire fase; Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief; CF=chronische fase; CML=chronische myeloïde leukemie; K-M=Kaplan-Meier; N/n=aantal patiënten; N.v.t.=niet van toepassing; N/R=niet bereikt vanaf minimale follow-up; N/E=niet te schatten; BI=betrouwbaarheidsinterval; MCyR=majeure cytogenetische respons; CCyR=complete cytogenetische respons; OHR=algehele hematologische reactie; CHR=complete hematologische reactie.

- a. Omvat patiënten (N) met een valide beoordeling bij aanvang. In deze analyse kunnen respondenten bij aanvang die na aanvang een reactie handhaafden als respondenten worden beschouwd. Minimale follow-up tijd (tijd van eerste dosis aan laatste patiënt tot datum van gegevensopname) van 60 maanden voor CF behandeld met alleen imatinib en 48 maanden voor CF behandeld met imatinib en ten minste 1 andere TKI, AF en BF.
- b. Omvat patiënten (N) die MCyR bereikten of handhaafden.
- c. Jaar 2 (maand 24) en jaar 5 (60 maanden) voor CF behandeld met alleen imatinib en jaar 1 (maand 12) en jaar 4 (48 maanden) voor CF behandeld met imatinib en ten minste 1 andere TKI, AF en BF.
- d. Steekproefomvang (N) omvat patiënten met een valide hematologische beoordeling bij aanvang. In deze analyses kunnen respondenten bij aanvang die na aanvang een reactie handhaafden als respondenten worden beschouwd.
- e. Omvat patiënten (N) die in het geval van CF-patiënten een CHR en in het geval van AF- en BF-patiënten een OHR bereikten of handhaafden.
- f. Omvat patiënten (N) die ten minste 1 dosis bosutinib ontvingen.

Op basis van de beperkte klinische informatie uit het fase I/II onderzoek werd enig bewijs van klinische activiteit waargenomen bij patiënten met BCR-ABL-mutaties (zie Tabel 6).

Tabel 6 – Reactie naar BCR-ABL-mutatiestatus bij baseline bij CF CML evalueerbare populatie: eerder imatinib en dasatinib en/of nilotinib (derdelijns)

BCR-ABL mutatiestatus bij aanvang	Incidentie bij aanvang n (%) ^a	MCyR bereikt of volgehouden Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutatie bepaald	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Geen mutatie	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Minstens één mutatie	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinib-resistente mutaties	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinib-resistente mutaties ^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)

Opmnamedatum: 02okt2015

Noot: mutaties bij aanvang waren geïdentificeerd vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel dat de patiënt kreeg.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; CF=chronische fase; CML=chronische myeloïde leukemie; MCyR=majeure cytogenetische respons; N/n=aantal patiënten; Resp=respondenten; Eval=evalueerbaar.

^a Het percentage is gebaseerd op het aantal patiënten met een mutatiebepaling bij aanvang.

^b De evalueerbare populatie omvat patiënten die een valide ziektebeoordeling hadden bij aanvang.

^c Twee patiënten hadden meer dan één mutatie in deze categorie.

Eén patiënt met de E255V-mutatie die eerder behandeld is met nilotinib bereikte CHR als beste reactie.

In-vitro-testen wezen uit dat bosutinib beperkte activiteit had tegen de T315I- of de V299L-mutatie. Daarom wordt bij patiënten met deze mutatie geen klinische activiteit verwacht.

Pediatrijsche patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Bosulif in één of meerdere subgroepen van pediatrijsche patiënten met CML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige dosis van bosutinib (500 mg) met voedsel bij gezonde proefpersonen was de absolute biologische beschikbaarheid 34%. Absorptie was relatief traag, en werd na zes uur een mediane tijd-tot-piekconcentratie (t_{max}) bereikt. Bosutinib vertoont dosisproportionele toenames in AUC en C_{max} , gemeten over het dosisbereik van 200 tot 600 mg.

Voedsel verhoogde de C_{\max} van bosutinib met een factor 1,8 en de AUC van bosutinib met een factor 1,7 in vergelijking met nuchtere toestand. Bij CML-patiënten bedroeg de C_{\max} (geometrisch gemiddelde, variatiecoëfficiënt [VC]%) bij steady-state 145 (14) ng/ml en de AUC_{ss} (geometrisch gemiddelde, VC%) 2700 (16) ng•u/ml na dagelijkse toediening van bosutinib 400 mg met voedsel. Na 500 mg bosutinib per dag met voedsel bedroeg de C_{\max} 200 (6) ng/ml en de AUC_{ss} 3640 (12) ng•u/ml. De oplosbaarheid van bosutinib is pH-afhankelijk en de absorptie wordt verminderd als de maag-pH stijgt (zie rubriek 4.5).

Distributie

Na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis van 120 mg bosutinib aan gezonde vrijwilligers had bosutinib een gemiddeld (% variatiecoëfficiënt [CV]) distributievolume van 233 l (32) l, hetgeen erop duidt dat bosutinib uitgebreid wordt gedistribueerd naar extravasculair weefsel.

Bosutinib was sterk gebonden aan humane plasma-eiwitten *in vitro* (94%) en *ex vivo* in gezonde proefpersonen (96%) en binding was niet concentratieafhankelijk.

Biotransformatie

Uit onderzoeken *in vitro* en *in vivo* bleek dat bosutinib (oorspronkelijke verbinding) in de mens overwegend via de lever wordt gemetaboliseerd. Na toediening van enkelvoudige of meervoudige doses bosutinib (400 of 500 mg) aan mensen bleken de voornaamste metabolieten in de circulatie met zuurstof gedechloriseerd (M2) en *N*-gedesmethyleerd (M5) bosutinib te zijn, waarbij bosutinib *N*-oxide (M6) als minder belangrijke metaboliet in de circulatie voorkwam. De systemische blootstelling van de *N*-gedesmethyleerde metaboliet was 25% van de oorspronkelijke verbinding, terwijl de met zuurstof gedechloriseerde metaboliet 19% van de oorspronkelijke verbinding was. De 3 metabolieten vertoonden stuk voor stuk activiteit die $\leq 5\%$ van die van bosutinib was in een Src-getransformeerde fibroblastaire verankeringonafhankelijke proliferatietest. In feces vormden bosutinib en *N*-gedesmethyleerd bosutinib de voornaamste geneesmiddelgerelateerde onderdelen. Uit *in-vitro*-onderzoeken met humane levermicrosomen bleek dat het belangrijkste cytochroom P450-isozym dat betrokken is bij het metabolisme van bosutinib CYP3A4 is en geneesmiddelinteractiestudies hebben aangetoond dat ketoconazol en rifampicine een duidelijk effect hadden op de farmacokinetische eigenschappen van bosutinib (zie rubriek 4.5). Er werd geen metabolisme van bosutinib waargenomen met CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A5.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers aan wie een enkelvoudige intraveneuze dosis van 120 mg bosutinib werd toegediend, bedroeg de gemiddelde (%CV) terminale eliminatiehalfwaardetijd 35,5 (24) uur en de gemiddelde (%CV) klaring bedroeg 61,9 (26) l/u. In een massabalans-onderzoek met oraal bosutinib, werd een gemiddelde van 94,6% van de totale dosis in negen dagen teruggevonden; feces (91,3%) was de belangrijkste excretieroute, en 3,29% van de dosis werd via de urine uitgescheiden.

Vijfenzeventig procent van de dosis werd binnen 96 uur uitgescheiden. Excretie van ongewijzigd bosutinib in de urine was laag, met circa 1% van de dosis, zowel bij gezonde proefpersonen als bij personen met gevorderde maligne solide tumoren.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Een 200 mg dosis bosutinib toegediend met voedsel werd beoordeeld in een cohort van achttien proefpersonen met leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen A, B en C) en negen overeenstemmende gezonde proefpersonen. C_{\max} van bosutinib in plasma nam toe met respectievelijk een factor 2,4, 2 en 1,5 bij Child-Pugh-klassen A, B en C; en bosutinib AUC in plasma nam toe met respectievelijk een factor 2,3, 2 en 1,9. De $t_{1/2}$ van bosutinib nam toe bij patiënten met leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

In een onderzoek naar nierinsufficiëntie werd een enkelvoudige dosis van 200 mg bosutinib toegediend met voedsel aan 26 proefpersonen met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie

en aan 8 vergelijkbare, gezonde vrijwilligers. De mate van nierinsufficiëntie werd gebaseerd op CL_{Cr} (berekend met de formule van Cockcroft-Gault) van <30 ml/min (ernstige nierinsufficiëntie), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (matig ernstige nierinsufficiëntie) of $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (lichte nierinsufficiëntie). Proefpersonen met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie hadden een verhoging in AUC van respectievelijk 35% en 60% ten opzichte van gezonde vrijwilligers. De maximale blootstelling C_{max} nam toe met 28% en 34% voor respectievelijk de groep met matig ernstige en de groep met ernstige nierinsufficiëntie. De blootstelling aan bosutinib nam niet toe bij proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie. De eliminatiehalfwaardetijd van bosutinib voor proefpersonen met nierinsufficiëntie was vergelijkbaar met die voor gezonde proefpersonen.

Dosisaanpassingen voor nierinsufficiëntie waren gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek en de bekende lineaire farmacokinetiek van bosutinib in het dosisbereik van 200 tot 600 mg.

Leeftijd, geslacht en ras

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de effecten van deze demografische factoren te beoordelen. Uit farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met Ph+ leukemie of maligne solide tumor blijkt dat er geen klinisch relevante effecten zijn voor wat betreft leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, ras.

Pediatrische patiënten

Bosulif is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bosutinib is beoordeeld in onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en fototoxiciteit.

Veiligheidsfarmacologie

Bosutinib had geen effecten op de respiratoire functies. In een onderzoek naar het centraal zenuwstelsel (CZS) vertoonden met bosutinib behandelde ratten een verkleinde pupilgrootte en een gebrekkige loop. Er werd geen NOEL (“no observed effect level”) vastgesteld voor pupilgrootte, maar de NOEL voor gebrekkige loop deed zich voor bij blootstellingen van ongeveer 11 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 8 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden C_{max} in de respectievelijke soort). De activiteit van bosutinib *in vitro* in hERG-testen duidde op een potentieel voor het verlengen van de ventriculaire repolarisatie van het hart (QTc). In een oraal onderzoek naar bosutinib bij honden leidde bosutinib niet tot wijzigingen in de bloeddruk, abnormale aritmie in atria of ventrikels of verlenging van PR-, QRS- of QTc van het ECG bij blootstellingen tot 3 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 2 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden C_{max} in de respectievelijke soort). Er werd een vertraagde toename van de hartfrequentie waargenomen. In een intraveneus onderzoek bij honden werden voorbijgaande stijgingen in de hartfrequentie en dalingen van de bloeddruk en minimale verlenging van de QTc (< 10 msec) waargenomen bij blootstellingen die uiteenliepen van ongeveer 6 keer tot 20 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 4 keer tot 15 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (gebaseerd op ongebonden C_{max} in de respectievelijke soort). De relatie tussen de waargenomen effecten en medicamenteuze behandeling was niet te duiden.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Uit onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten die maximaal 6 maanden duurden en bij honden die maximaal 9 maanden duurden, bleek dat het maag-darmstelsel het primaire doelorgaan was van toxiciteit van bosutinib. Klinische verschijnselen van toxiciteit waren fecale veranderingen en hielden verband met afgenomen voedselconsumptie en verlies van lichaamsgewicht, met soms sterfte of euthanasie tot gevolg.

Op histopathologisch gebied werden lumenverwijding, bekerceelhyperplasie, bloeding, erosie en oedeem van het darmstelsel, en sinusale erythrocytose en bloeding in de mesenterische lymfeklieren waargenomen. De lever werd ook geïdentificeerd als doelorgaan bij ratten. Toxiciteiten werden gekenmerkt door een stijging van het levergewicht in relatie tot hepatocellulaire hypertrofie die optrad in afwezigheid van verhoogde leverenzymen of microscopische tekenen van hepatocellulaire cytotoxiciteit; de relevantie ervan voor de mens is onbekend. De vergelijkende blootstelling tussen soorten duidt erop dat blootstellingen die geen bijwerkingen veroorzaakten in de toxiciteitsonderzoeken van 6 en 9 maanden bij respectievelijk ratten en honden gelijk waren aan de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg of 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectievelijke soort).

Genotoxiciteit

Uit genotoxiciteitsonderzoeken in bacteriële *in-vitro*-systemen en in zoogdiersystemen *in vitro* en *in vivo* met en zonder metabolische activering bleken geen aanwijzingen voor een mutageen potentieel van bosutinib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten was de vruchtbaarheid bij mannetjes iets gedaald. Er werden vrouwtjes waargenomen met verhoogde embryonale resorptie en daling van het aantal innestelingen en levensvatbare embryo's. De dosis waarbij er bij mannetjes (30 mg/kg/dag) en vrouwtjes (3 mg/kg/dag) geen schadelijke effecten op de reproductie werden waargenomen leidde tot blootstellingen die gelijk waren aan respectievelijk 0,6 keer en 0,3 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 0,5 keer en 0,2 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectievelijke soort). Een effect op mannelijke fertiliteit kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.6).

De foetale blootstelling aan bosutinibafgeleide radioactiviteit tijdens de zwangerschap werd aangetoond in een placentair overdrachtsonderzoek in drachtige Sprague-Dawleyratten. In een afzonderlijk onderzoek werd bosutinib oraal toegediend aan drachtige ratten gedurende de periode van de organogenese in doses van 1, 3 en 10 mg/kg/dag. In dit onderzoek werden drachtige ratten niet blootgesteld aan genoeg bosutinib om de negatieve gevolgen volledig te kunnen evalueren. In een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen bij de matернаal toxische dosis werden er foetale afwijkingen waargenomen (versmolten sternebrae, en 2 foetussen hadden diverse viscerale waarnemingen) en een lichte daling van foetaal lichaamsgewicht. De blootstelling aan de hoogste bij konijnen geteste dosis (10 mg/kg) die niet tot negatieve foetale effecten leidde, was 0,9 keer en 0,7 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 of 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectievelijke soort).

Na een enkelvoudige orale (10 mg/kg) toediening van met [¹⁴C] radioactief gemerkt bosutinib aan lacterende Sprague-Dawleyratten werd de radioactiviteit al 0,5 uur na dosering gemakkelijk in de borstmelk uitgescheiden. De concentratie radioactiviteit in melk was tot acht keer hoger dan in het plasma. Hierdoor verschenen er meetbare concentraties radioactiviteit in het plasma van zogende jongen.

Carcinogeen potentieel

Bosutinib was niet carcinogeen in het tweejarig onderzoek naar carcinogeen potentieel bij ratten.

Fototoxiciteit

Bosutinib heeft het aangetoonde vermogen om licht te absorberen in de UV B en UV A breedte en wordt gedistribueerd in de huid en uveale laag van gepigmenteerde ratten. Bosutinib vertoonde echter geen potentieel voor fototoxiciteit van de huid of ogen bij aan bosutinib blootgestelde gepigmenteerde ratten in aanwezigheid van UV straling bij blootstellingen aan bosutinib tot 3 keer en 2 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 of 500 mg (op basis van ongebonden C_{max} in de respectievelijke soort).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose natrium (E468)
Poloxamer 188
Povidon (E1201)
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)

Tevens voor Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten
Geel ijzeroxide (E172)

Tevens voor Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Tevens voor Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige drielaagse PVC/polychloortrifluoroetheen/PVC blisterverpakking, aan de achterzijde afgedicht met doordrukfolie, met 14 of 15 tabletten.

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

Elk doosje bevat 28, 30 of 112 tabletten.

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

Elk doosje bevat 28 of 30 tabletten.

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

Elk doosje bevat 28 of 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2013

Datum van laatste verlenging: 8 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Het uitvoeren van een enkelarmig, open-label, multicentrisch werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek van bosutinib bij patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+-CML) die eerder zijn behandeld met een of meer tyrosinekinaseremmers en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelopties worden beschouwd	Definitief klinisch onderzoeksrapport: 30 september 2018

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk filmomhulde tablet bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten.
30 filmomhulde tabletten.
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/818/001 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/13/818/002 (30 filmomhulde tabletten)
EU/1/13/818/005 (112 filmomhulde tabletten)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk filmomhulde tablet bevat 400 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten.
30 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/818/006 28 filmomhulde tabletten
EU/1/13/818/007 30 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk filmomhulde tablet bevat 500 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten.
30 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/818/003 28 filmomhulde tabletten
EU/1/13/818/004 30 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BOSULIF 100 mg filmomhulde tabletten
BOSULIF 400 mg filmomhulde tabletten
BOSULIF 500 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bosulif en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bosulif en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Bosulif bevat de werkzame stof bosutinib.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een vorm van leukemie die Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph-positieve) chronische myeloïde leukemie (CML) wordt genoemd en die nieuw gediagnosticeerd zijn of voor wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn. Ph-positieve CML is een vorm van bloedkanker waardoor het lichaam te veel van een bepaald soort witte bloedcellen produceert die granulocyten worden genoemd.

Als u vragen heeft over hoe Bosulif werkt of waarom dit middel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw arts heeft u verteld dat uw lever beschadigd is en niet normaal werkt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u met dit middel begint:

- **als u leverproblemen heeft of in het verleden heeft gehad.** Vertel het uw arts wanneer u een voorgeschiedenis heeft van leverproblemen, zoals een vorm van hepatitis (infectie of ontsteking van de lever) of een voorgeschiedenis van een van de volgende tekenen en symptomen van leverproblemen: jeuk, gele ogen of huid, donker gekleurde urine en pijn of ongemak in het gebied rechtsboven in de maagstreek. Uw arts moet een bloedtest uitvoeren om uw leverfunctie te controleren voordat uw behandeling met Bosulif begint en gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling met Bosulif, en telkens wanneer daarvoor een klinische indicatie (reden) bestaat.
- **als u last heeft van diarree en braken.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende tekenen en symptomen: u moet per dag vaker dan normaal naar het toilet voor een darmlediging (ontlasting), u moet vaker braken, er zit bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, of u heeft zwarte, teerachtige ontlasting. U moet uw arts vragen of het gebruik van uw behandeling tegen braken kan leiden tot een groter risico op hartritmestoornissen. Doe dit in het bijzonder als u een geneesmiddel dat domperidon bevat wilt gebruiken voor de behandeling van misselijkheid en/of braken. Behandeling van misselijkheid of braken met dergelijke geneesmiddelen in combinatie met Bosulif kan leiden tot een groter risico op gevaarlijke hartritmestoornissen.
- **als u last heeft van bloedingsproblemen.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende tekenen en symptomen zoals abnormale bloeding of blauwe plekken zonder dat u zich heeft bezeerd.
- **als u last heeft van een infectie.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende tekenen en symptomen zoals koorts, problemen met urine zoals een brandend gevoel bij het plassen, een nieuw hoestprobleem of een nieuw geval van keelpijn.
- **als u last heeft van vochtophoping.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende tekenen en symptomen van vochtophoping tijdens de behandeling met Bosulif, zoals zwelling van uw enkels, voeten of benen; problemen met ademen, pijn op de borst of hoesten (dit kunnen tekenen zijn van vochtophoping in de longen of in de borstkas).
- **als u last heeft van hartproblemen.** Vertel het uw arts als u last heeft van hartklachten, zoals hartritmestoornissen of een abnormaal elektrisch signaal dat “verlenging van het QT-interval” wordt genoemd. Dit is altijd belangrijk, maar vooral als u vaak of langdurig last heeft van diarree, zoals hierboven beschreven. Als u flauwvalt (het bewustzijn verliest) of last heeft van een onregelmatige hartslag terwijl u Bosulif gebruikt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts, want dit kan een symptoom zijn van een ernstige hartaandoening.
- **als men u heeft verteld dat u problemen heeft met uw nieren.** Vertel het uw arts als u vaker plast dan gewoonlijk en grotere hoeveelheden urine produceert met een lichte kleur of als u minder vaak plast en kleinere hoeveelheden urine produceert met een donkere kleur. Vertel het uw arts ook als u gewicht verliest of last heeft van zwelling van uw voeten, enkels, benen, handen of gezicht.
- **als u ooit een hepatitis B infectie heeft gehad of die nu mogelijk heeft.** Dit is omdat Bosulif er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, worden patiënten door hun arts zorgvuldig gecontroleerd op tekenen van deze infectie.
- **als u problemen met uw alveesklier heeft of in het verleden heeft gehad.** Vertel het uw arts als u last krijgt van pijn of ongemak in de buik.

- **als u een van deze symptomen heeft: ernstige huiduitslag.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende tekenen en symptomen: pijnlijke rode of paarsachtige huiduitslag die zich verspreidt en blaarvorming en/of andere wondjes die beginnen te verschijnen in het slijmvlies (bijvoorbeeld mond en lippen).
- **als u een van deze symptomen opmerkt: pijn in uw zij, bloed in uw urine of een verminderde hoeveelheid urine.** Als uw ziekte zeer ernstig is, is uw lichaam mogelijk niet in staat om alle afvalproducten van de afstervende kankercellen af te voeren. Dit wordt tumorlysisyndroom genoemd en kan binnen 48 uur na de eerste dosis Bosulif nierfalen en hartproblemen veroorzaken. Uw arts is hiervan op de hoogte en kan ervoor zorgen dat u voldoende gehydrateerd bent en kan u andere geneesmiddelen geven om dit te helpen voorkomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bosulif wordt niet aanbevolen voor personen die jonger zijn dan 18 jaar. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Bosulif nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder recept, vitaminen en kruidenmiddelen. Sommige geneesmiddelen zijn van invloed op het gehalte Bosulif in uw lichaam. U moet het uw arts vertellen als u geneesmiddelen inneemt die de werkzame stoffen als hieronder vermeld bevatten:

De volgende werkzame stoffen kunnen de kans op bijwerkingen met Bosulif vergroten:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol en fluconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties;
- claritromycine, telitromycine, erytromycine en ciprofloxacine, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- nefazodon, gebruikt voor de behandeling van depressie;
- mibefradil, diltiazem en verapamil, gebruikt om de bloeddruk te verlagen bij mensen met een hoge bloeddruk;
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir en darunavir, gebruikt voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirus (hiv)/aids;
- boceprevir en telaprevir, gebruikt voor de behandeling van hepatitis C;
- aprepitant, gebruikt voor het voorkomen en reguleren van misselijkheid en braken;
- imatinib, gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van leukemie;
- crizotinib, gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van longkanker die niet-kleincellige longkanker genoemd wordt.

De volgende werkzame stoffen kunnen de werkzaamheid van Bosulif verlagen:

- rifampicine, gebruikt voor de behandeling van tuberculose;
- fenytoïne en carbamazepine, gebruikt voor de behandeling van epilepsie;
- bosentan, gebruikt om een hoge bloeddruk in de longen (pulmonale arteriële hypertensie) te verlagen;
- nafcilline, een antibioticum gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- Sint-janskruid (een kruidenpreparaat dat zonder recept verkrijgbaar is), gebruikt voor de behandeling van depressie;
- efavirenz en etravirine, gebruikt voor de behandeling van infecties met hiv/aids;
- modafinil, gebruikt voor de behandeling van bepaalde slaapproblemen.

Deze geneesmiddelen moet u tijdens uw behandeling met Bosulif vermijden. Het is belangrijk om het de arts te melden als u een van deze geneesmiddelen inneemt. Uw arts kan de dosis van deze geneesmiddelen veranderen, de dosis Bosulif veranderen of u een ander geneesmiddel voorschrijven.

De volgende werkzame stoffen kunnen van invloed zijn op het hartritme:

- amiodaron, disopyramide, procaïnamide, quinidine en sotalol, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen;
- chloroquine, halofantrine, gebruikt voor de behandeling van malaria;
- claritromycine en moxifloxacin, antibiotica gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- haloperidol, gebruikt voor de behandeling van psychotische ziekten zoals schizofrenie;
- domperidon, gebruikt voor de behandeling van misselijkheid en braken of voor het stimuleren van de productie van moedermelk;
- methadon, gebruikt voor de behandeling van pijn.

Deze geneesmiddelen moeten tijdens uw behandeling met Bosulif met voorzichtigheid worden gebruikt. Het is belangrijk om het de arts te melden als u een van deze geneesmiddelen inneemt.

De hier vermelde geneesmiddelen zijn misschien niet de enige geneesmiddelen die een wisselwerking met Bosulif kunnen hebben.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Gebruik Bosulif niet in combinatie met grapefruit of grapefruitsap, want dat kan het risico op bijwerkingen vergroten.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Praat met uw arts over anticonceptie als er een kans bestaat dat u zwanger kunt raken. Braken of diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptie verlagen.

Bosulif kan een ongeboren baby schade toebrengen, dus het mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit noodzakelijk wordt geacht. Vraag uw arts om advies voordat u Bosulif gebruikt als u zwanger bent of misschien zwanger kunt raken.

Het risico bestaat dat behandeling met Bosulif tot verminderde vruchtbaarheid leidt en misschien wilt u advies inwinnen over het bewaren van sperma voordat de behandeling start.

Het is belangrijk om het de arts te laten weten als u borstvoeding geeft. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Bosulif, want dit kan schadelijk zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u last heeft van duizeligheid, wazig zien of vermoeider bent dan gewoonlijk, mag u niet rijden of machines bedienen, totdat deze bijwerkingen zijn verdwenen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bosulif zal uitsluitend aan u worden voorgeschreven door een arts met ervaring met geneesmiddelen voor de behandeling van leukemie.

Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is 400 mg eenmaal daags voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML. De aanbevolen dosering is 500 mg eenmaal daags voor patiënten bij wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn. Als u matig ernstige of ernstige nierproblemen heeft, zal uw arts de dosis verlagen met 100 mg eenmaal daags bij matig ernstige nierproblemen en met nog eens 100 mg eenmaal daags bij ernstige nierproblemen. Uw arts kan de dosis aanpassen met tabletten van 100 mg, afhankelijk van uw medische aandoeningen, uw reactie op de behandeling en/of eventuele bijwerkingen die u kunt ervaren. Neem de tablet(ten) 's ochtends in met voedsel. Slik de tablet(ten) in hun geheel door met water.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten Bosulif heeft ingenomen of een hogere dosis dan u nodig heeft, vraag dan meteen een arts om advies. Laat, indien mogelijk, de verpakking of deze bijsluiter aan uw arts zien. Misschien heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u minder dan 12 uur geleden een dosis heeft overgeslagen, neem dan uw aanbevolen dosis alsnog in. Als u meer dan 12 uur geleden een dosis heeft overgeslagen, neem dan uw volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop pas met het innemen van Bosulif als uw arts u dat zegt. Als u het geneesmiddel niet kunt innemen zoals uw arts heeft voorgeschreven of als u denkt dat u het niet meer nodig heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u last krijgt van een van de ernstige bijwerkingen (zie ook rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”):

Bloedaandoeningen. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last heeft van één van deze symptomen: bloeding, koorts of snel bloeduitstorting krijgen (u heeft misschien een bloed- of lymfestelselaandoening).

Leveraandoeningen. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last heeft van één van deze symptomen: jeuk, gele ogen of huid, donker gekleurde urine en pijn of ongemak in het gebied rechtsboven in de maagstreek of koorts.

Maagdarmaandoeningen. Vertel het uw arts als u last krijgt van maagpijn, zuurbranden, diarree, verstopping, misselijkheid en braken.

Hartproblemen. Vertel het uw arts als u hartklachten heeft, zoals een abnormaal elektrisch signaal dat “verlenging van het QT-interval” wordt genoemd, of als u flauwvalt (het bewustzijn verliest) of last heeft van een onregelmatige hartslag tijdens uw gebruik van Bosulif.

Hepatitis B reactivering. Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Ernstige huidreacties. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last heeft van een van deze symptomen: pijnlijke rode of paarse uitslag die zich verspreidt en blaarvorming en/of andere wondjes die beginnen te verschijnen in het slijmvlies (bijvoorbeeld mond en lippen).

Bijwerkingen van Bosulif zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen):

- daling van het aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en/of neutrofielen (soort witte bloedcellen).
- diarree, braken, maagpijn, misselijkheid.
- koorts, opgezwollen handen, voeten of gezicht, vermoeidheid, zwakte.
- luchtweginfectie.
- nasofaryngitis.
- veranderingen in de bloedtest waarmee wordt bepaald of Bosulif van invloed is op uw lever en/of alvleesklier.
- verminderde eetlust.
- gewrichtspijn, rugpijn.
- hoofdpijn.
- huiduitslag, die kan jeuken en/of over het hele lichaam aanwezig is.
- hoesten.
- kortademigheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen):

- tekort aan witte bloedlichaampjes met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie).
- maagirritatie (gastritis), bloeding uit de maag of darmen.
- pijn op de borst, pijn.
- toxische schade aan de lever, abnormale leverfunctie inclusief leverstoornis.
- infectie van de long (longontsteking), griep, bronchitis.
- defect in hartritme dat u ontvankelijk maakt voor flauwvallen, duizeligheid en hartkloppingen;
- verhoging van de bloeddruk.
- hoog gehalte kalium in het bloed, laag gehalte fosfor in het bloed, overmatig verlies van lichaamsvocht (uitdroging).
- pijn in de spieren.
- instabiel gevoel (duizeligheid), verandering van de smaakzin (dysgeusie).
- acuut nierfalen, nierfalen, nierinsufficiëntie.
- vocht op de longen (pleura-effusie).
- vocht rond het hart (pericardeffusie).
- oorsuizen (tinnitus).
- jeuk, urticaria (netelroos), acne.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen):

- koorts als gevolg van een laag aantal witte bloedcellen (febriele neutropenie).
- acute ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis).
- schade aan de lever.
- levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock).
- abnormale ophoping van vocht in de longen (acuut longoedeem).
- respiratoir falen.

- allergische reactie.
- abnormaal hoge bloeddruk in de longslagaderen (longhypertensie).
- huiduitslag;
- ontsteking van het zakachtige omhulsel van het hart (pericarditis).
- een duidelijke daling van het aantal granulocyten (een type witte bloedcellen).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 1.000 personen voorkomen):

- ernstige huidaandoening (erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse) als gevolg van een allergische reactie, exfoliatieve (schilferige, loslatende) huiduitslag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterfolie en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er mee geknoeid is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bosutinib. Bosulif filmomhulde tabletten zijn in verschillende sterktes verkrijgbaar.
Bosulif 100 mg: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).
Bosulif 400 mg: elke filmomhulde tablet bevat 400 mg bosutinib (als monohydraat).
Bosulif 500 mg: elke filmomhulde tablet bevat 500 mg bosutinib (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose natrium (E468), poloxamer 188, povidon (E1201) en magnesiumstearaat (E470b). De tabletomhulling bevat polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talk (E553b) en geel ijzeroxide (E172, voor Bosulif 100 mg en 400 mg) of rood ijzeroxide (E172, voor Bosulif 400 mg en 500 mg).

Hoe ziet Bosulif eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bosulif 100 mg zijn gele, ovale, biconvexe (dubbelbolle), filmomhulde tabletten met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “100” op de andere zijde.

Bosulif 100 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 15 filmomhulde tabletten in doosjes van 28 of 30 filmomhulde tabletten of 112 filmomhulde tabletten.

Bosulif 400 mg zijn oranje, ovale, biconvexe (dubbelbolle), filmomhulde tabletten met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “400” op de andere zijde.

Bosulif 400 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 15 filmomhulde tabletten in doosjes van 28 of 30 filmomhulde tabletten.

Bosulif 500 mg zijn rode, ovale, biconvexe (dubbelbolle), filmomhulde tabletten met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “500” op de andere zijde.

Bosulif 500 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 15 filmomhulde tabletten in doosjes van 28 of 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
Българияе
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 Latvija
Tel.: + 371 670 35 775

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als het nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.