

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter  
Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter  
Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg bosutinib (som monohydrat).

### Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg bosutinib (som monohydrat).

### Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg bosutinib (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

### Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval (bredd: 5,6 mm; längd: 10,7 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med ”Pfizer”präglat på den ena sidan och ”100” på den andra.

### Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter

Orange, oval (bredd: 8,8 mm; längd: 16,9 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med ”Pfizer”präglat på den ena sidan och ”400” på den andra.

### Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter

Röd, oval (bredd: 9,5 mm; längd: 18,3 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med ”Pfizer”präglat på den ena sidan och ”500” på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bosulif är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+ KML) i kronisk fas.
- Ph+ KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av patienter med KML.

### Dosering

#### Nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas

Rekommenderad dos är 400 mg bosutinib en gång dagligen.

#### Ph+ KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling

Rekommenderad dos är 500 mg bosutinib en gång dagligen.

I kliniska prövningar med båda indikationerna fortsatte behandlingen med bosutinib fram till sjukdomsprogression eller behandlingsintolerans.

### Dosjusteringar

I den kliniska fas 1/2-studien på patienter med KML, som inte hade svarat på eller inte tolererat tidigare behandling, tilläts dosökningar från 500 mg till 600 mg en gång dagligen med föda hos patienter som inte uppnått komplett hematologisk respons (CHR) vecka 8 eller komplett cytogenetisk respons (CCyR) vecka 12 och inte hade några biverkningar av grad 3 eller högre som skulle kunna ha samband med studieläkemedlet. I fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som behandlades med bosutinib 400 mg, var dosökningar i steg om 100 mg tillåtna upp till högst 600 mg en gång dagligen med föda, under förutsättning att patienten inte uppvisade BCR-ABL- (breakpoint cluster region–Abelson)-transkript  $\leq 10$  % månad 3, inte hade någon biverkning av grad 3 eller 4 vid tidpunkten för dosökningen, och alla icke-hematologiska biverkningar av grad 2 hade gått tillbaka minst till grad 1.

I den kliniska fas 1/2-studien på patienter med KML som inte hade svarat på eller inte tolererat tidigare behandling och som började sin behandling med  $\leq 500$  mg, ökades dosen hos 93 av patienterna (93/558; 16,7 %) till 600 mg dagligen.

I fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som började sin bosutinibbehandling med 400 mg, ökades dosen till 500 mg hos totalt 46 patienter (17,2 %). Dessutom ökades dosen ytterligare till 600 mg hos 5,6 % av patienterna i gruppen som fick bosutinib.

Doser över 600 mg/dag har inte studerats och ska därför inte ges.

### Dosjusteringar på grund av biverkningar

#### *Icke-hematologiska biverkningar*

Om kliniskt signifikant måttlig eller svår icke-hematologisk toxicitet utvecklas ska behandlingen med bosutinib avbrytas. När biverkningen gått tillbaka kan behandlingen återupptas en gång dagligen med en dos som reducerats med 100 mg. Om så är kliniskt lämpligt kan dosökning till den dos som gällde före reduceringen en gång dagligen åter övervägas (se avsnitt 4.4). Doser understigande 300 mg/dag har använts till patienter men effekt har inte fastställts.

Förhöjda levertransaminaser: Vid förhöjda levertransaminasvärden  $> 5$  x institutionell övre normalgräns (ULN) ska behandlingen med bosutinib avbrytas tills återhämtning till  $\leq 2,5$  x ULN har skett och kan därefter återupptas till dosen 400 mg en gång dagligen. Om återhämtningen tar längre tid än 4 veckor ska utsättande av bosutinib övervägas. Om förhöjda transaminaser  $\geq 3$  x ULN uppträder samtidigt med förhöjt bilirubin  $> 2$  x ULN och alkaliskt fosfat  $< 2$  x ULN ska behandlingen med bosutinib sättas ut (se avsnitt 4.4).

Diarré: Vid diarré grad 3-4 enligt NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), ska behandlingen med bosutinib avbrytas och kan sedan återupptas till dosen 400 mg en gång dagligen så snart återhämtning skett till grad  $\leq 1$  (se avsnitt 4.4).

#### *Hematologiska biverkningar*

Dosreducering rekommenderas vid svår eller kvarstående neutropeni och trombocytopeni, se tabell 1.

**Tabell 1 – Dosjusteringar vid neutropeni och trombocytopeni**

ANC <sup>a</sup> < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l  och/eller  trombocyter < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Gör uppehåll med bosutinib tills ANC är $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 50 \times 10^9/l$ .  Återuppta behandling med bosutinib till samma dos som tidigare om återhämtning sker inom 2 veckor. Om värdena är fortsatt låga i mer än 2 veckor minskas dosen med 100 mg efter återhämtning och behandlingen återupptas.  Vid cytopeni minskas dosen med ytterligare 100 mg efter återhämtning och behandlingen återupptas.  Doser under 300 mg/dag har använts men effekt har inte fastställts.
---	---

<sup>a</sup> ANC = absolut neutrofilantal

#### Särskilda populationer

##### *Äldre patienter ( $\geq 65$ år)*

Inga särskilda dosrekommendationer krävs för äldre patienter. Det finns endast begränsad information om behandling av äldre patienter och försiktighet ska därför iakttas i dessa fall.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Patienter med serumkreatinin  $> 1,5 \times \text{ULN}$  exkluderades från KML-studier. Ökande exponering (area under kurvan [AUC]) hos patienter med måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion observerades.

##### *Nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas*

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CL<sub>Cr</sub>] 30 till 50 ml/min, beräknad enligt Cockcroft–Gault-formeln) är den rekommenderade dosen bosutinib 300 mg dagligen med föda (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, beräknad enligt Cockcroft–Gault-formeln) är den rekommenderade dosen bosutinib 200 mg dagligen med föda (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosökning till 400 mg en gång dagligen med föda hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion eller till 300 mg en gång dagligen hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, kan övervägas för patienter som inte upplever allvarliga eller kvarstående måttliga biverkningar och som inte uppnår tillräcklig hematologisk, cytogenetisk eller molekylär respons.

##### *Ph+ KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling*

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CL<sub>Cr</sub> 30 till 50 ml/min, beräknad enligt Cockcroft–Gault-formeln) är den rekommenderade dosen bosutinib 400 mg dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, beräknad enligt Cockcroft–Gault-formeln) är den rekommenderade dosen bosutinib 300 mg dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosökning till 500 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion eller till 400 mg en gång dagligen hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion kan övervägas för de patienter som inte fick allvarliga eller kvarstående måttliga biverkningar och om de inte uppnår tillräcklig hematologisk, cytogenetisk eller molekylär respons.

#### *Hjärtsjukdomar*

Patienter med ej kontrollerad eller betydande hjärtsjukdom (t.ex. nyligen genomgången hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller instabil angina) exkluderades från kliniska studier. Försiktighet bör iaktas för patienter med relevanta hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.4).

#### *Nyligen genomgången eller pågående kliniskt signifikant gastrointestinal sjukdom*

Patienter med nyligen genomgången eller pågående kliniskt signifikant gastrointestinal sjukdom (t.ex. svåra kräkningar och/eller diarré) exkluderades från kliniska studier. Försiktighet bör iaktas om patienterna nyligen haft eller har kliniskt signifikant gastrointestinal sjukdom (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt hos bosutinib för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Bosulif ska tas peroralt en gång dagligen med föda (se avsnitt 5.2). Om patienten glömmer en dos under längre tid än 12 timmar ska ingen extra dos tas. Patienten ska ta den vanliga ordinerade dosen följande dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Onormal leverfunktion

Behandling med bosutinib är förknippat med förhöjda serumtransaminaser (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT]).

Förhöjda transaminaser uppträdde vanligen tidigt under behandlingen (hos >80 % av de patienter som fick förhöjda transaminaser av någon grad inträffade den första händelsen inom de 3 första månaderna). Leverfunktionsprover ska tas innan behandlingsstart och varje månad under de tre första behandlingsmånaderna på patienter som får bosutinib, och när så är kliniskt indikerat.

Patienter med förhöjda transaminaser ska behandlas genom tillfälligt avbrott i bosutinibbehandlingen (med övervägande av dosminskning efter återhämtning till Grad 1 eller baslinjevärdena), och/eller utsättning av bosutinib. Förhöjda transaminaser, särskilt vid samtidig ökning av bilirubin, kan vara en tidig indikation på läkemedelsorsakad leverskada och dessa patienter ska behandlas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Diarré och kräkningar

Behandling med bosutinib är förknippat med diarré och kräkningar. Patienter som nyligen har haft eller har en pågående kliniskt signifikant gastrointestinal sjukdom ska därför använda detta läkemedel med försiktighet och endast efter en noggrann nytta-riskbedömning, eftersom patienter med dessa sjukdomar exkluderades från de kliniska studierna. Patienter med diarré och kräkningar ska behandlas med standardbehandling, däribland läkemedel mot diarré eller antiemetiska preparat och/eller vätskeersättning. Diarré och kräkningar kan också behandlas genom tillfälligt avbrott i bosutinib-behandlingen, dosminskning och/eller utsättning av bosutinib (se avsnitt 4.2 och 4.8). Det antiemetiska preparatet domperidon kan ge ytterligare QT-intervallsförlängning (QTc-förlängning) och kan inducera ”torsade de pointes”-arytmier, varför samtidig behandling med domperidon bör undvikas.

Det bör endast användas om andra läkemedel inte har någon effekt. I dessa situationer är en individuell nytta-riskbedömning obligatorisk och patienterna ska följas med avseende på QTc-förlängning.

#### Benmargssuppression

Behandling med bosutinib är förknippat med benmargssuppression i form av anemi, neutropeni och trombocytopeni. Fullständig blodstatus ska tas varje vecka under den första behandlingsmånaden och därefter varje månad, eller när så är kliniskt indikerat. Benmargssuppression bör/kan behandlas genom tillfälligt avbrott i bosutinibbehandlingen, dosminskning och/eller utsättning av bosutinib (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Vätskeretention

Behandling med bosutinib är förknippat med vätskeretention såsom perikardiell vätskeutgjutning, pleuravätskeutgjutning, lungödem och/eller perifert ödem. Patienterna ska övervakas och behandlas enligt gängse standardbehandling. Vätskeretention kan också behandlas genom tillfälligt avbrott i bosutinibbehandlingen, dosminskning och/eller utsättning av bosutinib (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Serumlipas

Förhöjt serumlipasvärde har observerats. Försiktighet rekommenderas vid användning till patienter med pankreatit i anamnesen. Om lipasökningarna åtföljs av buksymtom ska behandlingen med bosutinib avbrytas och lämpliga diagnostiska åtgärder övervägas för att utesluta pankreatit (se avsnitt 4.2).

#### Infektioner

Behandling med bosutinib kan medföra predisposition för bakterie-, svamp-, virus- och protozoainfektioner.

#### Proarytmisk potential

Automatisk maskinavläst QTc-förlängning utan åtföljande arytmier har observerats. Bosutinib bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på eller predisposition för QTc-förlängning, som har okontrollerad eller betydande kardiell sjukdom inklusive nyligen genomgången hjärtinfarkt, hjärtsvikt, instabil angina eller kliniskt signifikant bradykardi, eller som tar läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet (t.ex. antiarytmika och andra substanser som kan förlänga QTc [se avsnitt 4.5]). Vid hypokalemi och hypomagnesemi kan denna effekt förstärkas ytterligare.

Kontroller avseende effekt på QTc tillråds och ett baslinje elektrokardiogram (EKG) rekommenderas innan behandling med bosutinib inleds, och när så är kliniskt indicerat. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste korrigeras innan bosutinib administreras och ska kontrolleras med jämna mellanrum under behandlingen.

#### Nedsatt njurfunktion

Behandling med bosutinib kan leda till en kliniskt signifikant försämring av njurfunktionen hos KML-patienter. En försämring över tid av skattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) har observerats hos patienter som behandlades med bosutinib i kliniska studier. Hos patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som behandlades med 400 mg var medianförsämringen av eGFR från baslinjen 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 3 månader, 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 6 månader och 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 12 månader. Tidigare obehandlade KML-patienter som behandlades med 500 mg visade en medianförsämring av eGFR från baslinjen på 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 3 månader, 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 12 månader och upp till 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 5 års uppföljning av patienter som stod på behandling. KML-patienter med förbehandlad och långt framskriden Ph-positiv leukemi som fick 500 mg visade en medianförsämring av eGFR på 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 3 månader, 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid 12 månader och upp till 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid upp till 4 års behandling. Det är viktigt att njurfunktionen fastställs före behandlingsstart och noga följs under behandling med bosutinib, särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion samt hos patienter som uppvisar riskfaktorer för nedsatt njurfunktion, inklusive samtidig användning av läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska, som diuretika, ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym-hämmare),

angiotensinreceptorblockerare och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

I en studie kring nedsatt njurfunktion ökades exponering för bosutinib hos försökspersoner med måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion. Dosminskning rekommenderas för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med serumkreatinin  $> 1,5 \times$  ULN exkluderades från KML-studierna. På grundval av en populationsfarmakokinetisk analys observerades ökande exponering (AUC) hos patienter med måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion vid behandlingsstart under studierna (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Kliniska data är mycket begränsade ( $n=3$ ) för KML-patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som får en ökad dos om 600 mg bosutinib.

#### Allvarliga hudreaktioner

Bosutinib kan orsaka allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Bosutinib ska sättas ut permanent om patienten får en allvarlig hudreaktion under behandlingen.

#### Tumörlyssyndrom

På grund av risken för tumörlyssyndrom (TLS) rekommenderas korrigerande av kliniskt signifikant dehydrering samt behandling av höga urinsyranivåer innan bosutinib sätts in (se avsnitt 4.8).

#### Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med bosutinib påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av HBV bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för HBV-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med bosutinib ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

#### Cytokrom P-450-(CYP)3A-hämmare

Samtidig användning av bosutinib och starka eller måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas eftersom koncentrationen av bosutinib i plasma kommer att öka (se avsnitt 4.5).

Val av ett alternativt samtidigt läkemedel utan eller med minimal CYP3A-hämmande potential rekommenderas, om möjligt.

Om en stark eller måttlig CYP3A-hämmare måste administreras under behandling med bosutinib ska avbrott i bosutinib-behandlingen alternativt lägre dos övervägas.

#### CYP3A-inducerare

Samtidig användning av bosutinib och starka eller måttliga CYP3A-inducerare bör undvikas eftersom plasmakoncentrationen av bosutinib kommer att sjunka (se avsnitt 4.5).

#### Effekt av föda

Grapefruktprodukter, däribland grapefruktjuice, och andra livsmedel som man vet hämmar CYP3A bör undvikas (se avsnitt 4.5).

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Effekter av andra läkemedel på bosutinib

#### *CYP3A-hämmare*

Samtidig användning av bosutinib och starka CYP3A-hämmare (inklusive, men inte begränsat till itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruktprodukter t.ex. grapefruktjuice) eller måttliga CYP3A-hämmare (inklusive, men inte begränsat till flukonazol, ciprofloxacin, erytromycin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) bör undvikas, eftersom koncentrationen av bosutinib i plasma kommer att öka.

Försiktighet bör iakttas vid användning av milda CYP3A-hämmare samtidigt med bosutinib. Val av ett alternativt samtidigt läkemedel utan eller med minimal CYP3A-hämmande potential rekommenderas, om möjligt.

Om en stark eller måttlig CYP3A-hämmare måste administreras under behandling med bosutinib ska avbrott i bosutinib-behandlingen alternativt lägre dos övervägas.

I en studie av 24 friska fastande försökspersoner som fick 5 dagliga doser om 400 mg ketokonazol (en stark CYP3A-hämmare) samtidigt med en singeldos bosutinib om 100 mg, framkallade ketokonazol en 5,2-faldig ökning av  $C_{max}$  för bosutinib och en 8,6-faldig ökning av AUC för bosutinib i plasma, jämfört med när enbart bosutinib administrerades.

I en studie av 20 friska icke-fastande försökspersoner som fick en dos om 125 mg aprepitant (en måttlig CYP3A-hämmare) samtidigt med en singeldos bosutinib om 500 mg, framkallade aprepitant en 1,5-faldig ökning av  $C_{max}$  för bosutinib och en 2,0-faldig ökning av AUC för bosutinib i plasma, jämfört med när enbart bosutinib administrerades.

#### *CYP3A-inducerare*

Samtidig användning av bosutinib och starka CYP3A-inducerare (inklusive, men inte begränsat till karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesört) eller måttliga CYP3A-inducerare (inklusive, men inte begränsat till bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bör undvikas, eftersom plasmakoncentrationen av bosutinib kommer att sjunka.

Grundat på den kraftiga minskningen av bosutinibexponeringen som inträffade när bosutinib gavs samtidigt med rifampicin, kan en dosökning av bosutinib när det ges samtidigt med starka eller måttliga CYP3A-inducerare sannolikt inte fullt ut kompensera för den minskade exponeringen.

Försiktighet bör iakttas vid användning av milda CYP3A-hämmare samtidigt med bosutinib. Efter samtidig administrering av en singeldos bosutinib och 6 dagliga doser rifampicin 600 mg till 24 friska, icke fastande försökspersoner, sjönk bosutinibexponeringen ( $C_{max}$  och AUC i plasma) till 14 % respektive 6 % av de värden som sågs när enbart bosutinib 500 mg administrerades.



### *Protonpumpshämmare (PPI)*

Försiktighet bör iakttas när bosutinib administreras samtidigt med PPI. Kortverkande antacida bör övervägas som alternativ till PPI och bosutinib och antacida bör tas vid olika tidpunkter (t.ex. kan bosutinib tas på morgonen och antacida på kvällen), när så är möjligt. Bosutinib uppvisar pH-beroende vattenlöslighet *in vitro*. När en peroral singeldos av bosutinib (400 mg) administrerades samtidigt med flera perorala doser av lansoprazol (60 mg) i en studie av 24 friska fastande försökspersoner, sjönk  $C_{max}$  och AUC för bosutinib till 54 % respektive 74 % av de värden som sågs när enbart bosutinib (400 mg) administrerades.

### Effekter av bosutinib på andra läkemedel

I en studie av 27 friska icke-fastande försökspersoner som fick en dos om 500 mg bosutinib samtidigt med en singeldos dabigatranetexilatmesilat (ett P-glykoproteinsubstrat [P-gp-substrat]) om 150 mg, framkallade bosutinib inte någon ökning av  $C_{max}$  eller AUC för dabigatran i plasma, jämfört med när enbart dabigatranetexilatmesilat administrerades. Studieresultaten indikerar att bosutinib inte uppvisar kliniskt relevanta P-gp-hämmande effekter.

En *in vitro*-studie visar att interaktioner mellan läkemedel sannolikt inte inträffar vid terapeutiska doser som resultat av att bosutinib inducerar metabolism av läkemedel som är substrat för CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.

*In vitro*-studier visar att kliniska interaktioner mellan läkemedel sannolikt inte inträffar vid terapeutiska doser som resultat av att bosutinib hämmar metabolismen av läkemedel som är substrat för CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5.

*In vitro*-studier visar att bosutinib har låg potential att hämma bröstcancerresistensprotein (BCRP, systemiskt), organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk anjontransportör (OAT)1, OAT3, organisk katjontransportör (OCT)2 vid kliniskt relevanta koncentrationer, men kan ha potential att hämma BCRP i magtarmkanalen och OCT1.

### *Antiarytmiska läkemedel och andra substanser som kan förlänga QT-intervallet*

Bosutinib bör användas med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängt QT-intervall, inklusive patienter som tar antiarytmika som amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin och sotalol eller andra läkemedel som kan medföra QT-förlängning, såsom klorokin, halofantrin, klaritromycin, domperidon, haloperidol, metadon och moxifloxacin (se avsnitt 4.4)

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska tillrådas att använda ett ändamålsenligt preventivmedel och undvika graviditet under behandlingen med bosutinib. Patienten ska också informeras om att kräkningar och diarré kan minska effekten av orala preventivmedel genom att förhindra en fullständig absorption.

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av bosutinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Bosutinib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om bosutinib används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med bosutinib, ska hon underrättas om den möjliga risken för fostret.

### Amning

Det är okänt om bosutinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos människa. En studie av  $C^{14}$ -märkt radioaktivt bosutinib hos råttor visade utsöndring av bosutinibderivat radioaktivitet i

bröstmjölk (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med bosutinib.

#### Fertilitet

Baserat på icke-kliniska resultat kan bosutinib försämra reproduktionsförmåga och fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med bosutinib tillråds att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för minskad infertilitet på grund av behandling med bosutinib.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bosutinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om en patient som tar bosutinib besväras av yrsel, trötthet, synnedsättning eller andra biverkningar som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt, ska patienten emellertid avstå från dessa aktiviteter så länge biverkningarna kvarstår.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 1 272 leukemipatienter fick minst en dos av enbart bosutinib. Medianbehandlingstiden var 13,8 månader (0,03–123,3 månader). Dessa patienter hade antingen nyligen fått diagnosen KML i kronisk fas, alternativt hade inte svarat på eller inte tolererat tidigare behandling, och hade KML i kronisk, accelererad eller blastfas eller Ph-positiv akut lymfoblastisk leukemi (ALL). Av dessa patienter kommer 268 (startdos 400 mg) och 248 (startdos 500 mg) från de två fas 3-studierna av tidigare obehandlade KML-patienter, 570 respektive 63 patienter kommer från två fas 1/2-studier av tidigare behandlad Ph-positiv leukemi och 123 patienter från en fas 4-studie av tidigare behandlad KML. Medianbehandlingstiden var 14,1 månader (0,3–24,7 månader), 61,6 månader (0,03–99,6 månader), 11,1 månader (0,03–123,3 månader), 30,2 månader (0,3–85,6 månader) respektive 5,7 månader (0,07–17,8 månader). Säkerhetsanalyserna inkluderade data från en pågående förlängningsstudie.

Minst en biverkning av någon toxicitetsgrad rapporterades hos 1 240 patienter (97,5 %). De vanligaste biverkningarna, som rapporterades hos  $\geq 20$  % av patienterna, var diarré (78,1 %), illamående (40,8 %), trombocytopeni (34,9 %), buksmärtor (34,0 %), kräkningar (33,0 %), hudutslag (31,5 %), anemi (25,6 %), pyrexia (21,8 %), trötthet (21,4 %) och förhöjt ALAT (25,0 %). Minst en biverkning av grad 3 eller 4 rapporterades hos 814 patienter (63,9 %). Biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterades hos  $\geq 5$  % av patienterna var trombocytopeni (20,3%), anemi (10,2 %), neutropeni (10,5 %), förhöjt ALAT (12,7 %), diarré (9,6 %), hudutslag (5,0 %), förhöjt lipas (8,2%) och förhöjt ASAT (5,8 %).

##### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier av bosutinib (tabell 2). De återger en bedömning av biverkningsdata från 1 272 patienter med antingen nydiagnostiserad KML i kronisk fas, eller med KML i kronisk, accelererad eller blastfas, som inte hade svarat på eller inte tolererat tidigare behandling, eller Ph-positiv ALL som hade fått minst en dos bosutinib som singelbehandling. Biverkningarna redovisas indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna är: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

**Tabell 2 Biverkningar av bosutinib**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	Luftvägsinfektion (inklusive nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i luftvägarna, övre luftvägsinfektion, virusinfektion i övre luftvägarna), nasofaryngit
Vanliga	Pneumoni (inklusive atypisk pneumoni), influensa, bronkit
<b>Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	
Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom**
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	Trombocytopeni (inklusive minskat antal trombocyter), neutropeni (inklusive minskat antal neutrofiler, anemi (inklusive sänkt hemoglobinvärde))
Vanliga	Leukopeni (inklusive minskat antal vita blodkroppar)
Mindre vanliga	Febril neutropeni, granulocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Anafylaktisk chock, överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering, hyperkalemi, hypofosfatemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel, dysgeusi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Tinnitus
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	Perikardiell vätskeutgjutning, QT-förlängning på EKG (inklusive långt QTc-syndrom)
Mindre vanliga	Perikardit
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Hypertoni (inklusive förhöjt blodtryck, förhöjt systoliskt blodtryck, essentiell hypertoni, hypertensiv kris)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	Dyspné, hosta
Vanliga	Pleurautgjutning
Mindre vanliga	Pulmonell hypertension, andningssvikt, akut lungödem
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor (inklusive obehag från buken, nedre buksmärtor, övre buksmärtor, ömhet över buken, gastrointestinal smärta)
Vanliga	Gastrit, gastrointestinal blödning (inklusive anal blödning, gastrisk blödning, intestinal blödning, nedre gastrointestinal blödning, rektal blödning)
Mindre vanliga	Pankreatit (inklusive akut pankreatit)
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
Vanliga	Levertoxicitet (inklusive hepatit, toxisk hepatit, leversjukdom), onormal leverfunktion (inklusive onormala leverfunktionstester, förhöjda värden på leverfunktionstester, förhöjda transaminaser), förhöjt blodbilirubin (inklusive hyperbilirubinemi), förhöjt gammaglutamyltransferas
Mindre vanliga	Leverskada (inklusive läkemedelsorsakad leverskada)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive generaliserat utslag, makulöst utslag, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, kliande utslag)
Vanliga	Urtikaria, akne, pruritus

Mindre vanliga	Exfoliativt hudutslag, läkemedelsutslag
Sällsynta	Erythema multiforme
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom **, toxisk epidermal nekrolys **
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga	Artralgi, ryggsmärtor
Vanliga	Myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Akut njurskada, njursvikt, nedsatt njurfunktion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Feber, asteni, ödem (inklusive ansiktsödem, lokaliserat ödem, perifert ödem), trötthet (inklusive sjukdomskänsla)
Vanliga	Bröstsmärtor (inklusive obehag från bröstet), smärta
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga	Förhöjt lipas (inklusive hyperlipasemi)
Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt amylas, förhöjt kreatinfosfokinase i blodet

\*\*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning.

### Beskrivning av ett urval biverkningar

Beskrivningen nedan baseras på en säkerhetspopulation om 1 272 patienter som fick minst en dos bosutinib för antingen nydiagnostiserad KML i kronisk fas eller KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas som inte hade svarat på eller inte tolererat tidigare behandling eller Ph+ ALL.

#### *Blodet och lymfsystemet*

Av de 297 patienterna (23 %) som rapporterade biverkningen anemi, avbröt 3 bosutinibbehandlingen på grund av anemi. Hos dessa patienter var biverkningen maximalt av toxicitetsgrad 1 eller 2 hos 174 patienter (58 %), grad 3 hos 96 patienter (32 %) och grad 4 hos 27 patienter (9 %). Bland dessa patienter var mediantiden till den första biverkningshändelsen 28 dagar (intervall mellan 1 och 2 633 dagar) och medianduration per händelse var 15 dagar (intervall mellan 1 och 1 529 dagar).

Av de 197 patienterna (15 %) som rapporterade biverkningen neutropeni avbröt 15 bosutinibbehandlingen på grund av neutropeni. Hos 63 patienter (32 %) var maximal biverkningsgrad grad 1 eller 2. Neutropeni av maximal toxicitetsgrad 3 förekom hos 90 patienter (46 %) och grad 4 hos 44 patienter (22 %). Mediantiden till den första biverkningshändelsen var 59 dagar (intervall mellan 27 och 505 dagar) och medianduration per händelse var 15 dagar (intervall mellan 1 och 913 dagar).

Av de 445 patienterna (35 %) som rapporterade biverkningen trombocytopeni avbröt 41 (9 %) bosutinibbehandlingen på grund av trombocytopeni. Hos 186 patienter (42 %) var maximal biverkningsgrad grad 1 eller 2. Trombocytopeni av maximal toxicitetsgrad 3 förekom hos 161 patienter (36 %) och grad 4 hos 98 patienter (22 %). Bland patienterna med trombocytopeni var mediantiden till den första biverkningshändelsen 28 dagar (intervall mellan 1 och 1 688 dagar) och medianduration per händelse var 15 dagar (intervall mellan 1 och 1 762 dagar).

#### *Lever och gallvägar*

Hos de patienter som rapporterade biverkningen förhöjda ALAT- eller ASAT-värden (samtliga grader) var mediantiden för debut 29 dagar med ett intervall mellan 1 och 2 465 dagar för ALAT och ASAT. Mediandurationen för en händelse var 18 dagar för ALAT (mellan 1 och 775 dagar) respektive 15 dagar för ASAT (mellan 1 och 803 dagar).

Samtidig ökning av transaminaser  $\geq 3$  x ULN och bilirubin  $>2$  x ULN medan alkaliskt fosfatase sjönk till  $<2$  x ULN uppträdde utan alternativa orsaker under hela utvecklingsprogrammet hos 1/1 611 patienter ( $<0,1$  %) som behandlades med bosutinib. Detta framkom i en studie av bosutinib i kombination med letrozol hos 1 patient med metastaserad bröstcancer.

### *Hepatit B-reakivering*

Hepatit B-reakivering har rapporterats i samband med BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

### *Magtarmkanalen*

Av de 994 patienterna (78 %) som fick diarré avbröt 10 patienter bosutinibbehandlingen av denna orsak. Samtidig läkemedelsbehandling mot diarré gavs till 662 patienter (66 %). Maximal toxicitetsgrad för diarré var Grad 1 eller 2 hos 88 % av patienterna. Grad 3 förekom hos 12 % av patienterna och Grad 4 hos 1 patient (<1 %). Bland de patienter som fick diarré var mediantiden för debut 2 dagar (intervall mellan 1 och 2 415 dagar) och medianduration för diarré av någon grad var 2 dagar (intervall mellan 1 och 2 511 dagar).

Bland de 994 patienterna som fick diarré kunde 180 fall (18 %) åtgärdas genom behandlingsavbrott och behandlingen med bosutinib återupptogs hos 170 (94 %) av dessa patienter. Av de patienter som återinsattes på bosutinib fick 167 (98 %) ingen efterföljande diarré eller behövde inte avbryta bosutinibbehandlingen på grund av diarré.

### *Hjärtat*

Fyra patienter (0,3 %) fick förlängt QTcF-intervall (mer än 500 ms). Nio patienter (0,8 %) fick en QTcF-ökning på över 60 ms jämfört med vid baslinjen. Patienter som vid baslinjen hade en okontrollerad eller signifikant kardiovaskulär sjukdom, inklusive förlängt QT-intervall, inkluderades inte i kliniska studier (se avsnitt 5.1 och 5.3).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheterna av överdosering av bosutinib i kliniska studier begränsas till enstaka fall. Patienter som tagit en överdos av bosutinib ska observeras och få lämplig stödjande behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE14.

#### Verkningsmekanism

Bosutinib tillhör läkemedelsgruppen kinashämmare. Bosutinib hämmar det onormala BCR-ABL-kinaset som främjar KML. Modellstudier visar att bosutinib binder till kinasdomänen på BCR-ABL. Bosutinib hämmar även Src-kinasfamiljen, med Src, Lyn och Hck. Bosutinib har minimal hämmande verkan på trombocytdriverad tillväxtfaktorreceptor (PDGF-receptor) och c-Kit.

I *in vitro*-studier hämmar bosutinib proliferation och överlevnad hos etablerade KML-cellinjer, Ph-positiva ALL-cellinjer samt patientderiverade primära primitiva KML-celler. Bosutinib hämmade 16 av 18 imatinibresistenta former av BCR-ABL som uttrycktes i murina myeloiska cellinjer. Behandling med bosutinib minskade storleken på KML-tumörer hos nakenmöss och hämmade tillväxten av murina myeloiska tumörer som uttryckte imatinibresistenta former av BCR-ABL. Bosutinib hämmar också receptortyrosinkinaserna c-Fms-, EphA- och B-receptorer, kinaser i Trk-familjen, kinaser i Axl-familjen, kinaser i Tec-familjen, vissa kinaser i ErbB-familjen, icke-receptortyrosinkinasen Csk, serin/treoninkinaserna i Ste20-familjen samt 2 kalmodulinberoende proteinkinaser.

### Farmakodynamisk effekt

Effekten av bosutinib 500 mg på korrigerat QTc undersöktes i en randomiserad, singeldos-, dubbelblind (avseende bosutinib), placebokontrollerad, öppen, moxifloxacin kontrollerad överkorsningsstudie på friska försökspersoner.

Data från denna studie visar att bosutinib inte förlänger QTc hos friska personer vid dosen 500 mg dagligen med föda, och under förhållanden som ger supratherapeutiska plasmakoncentrationer. Efter administrering av en peroral singeldos bosutinib 500 mg (terapeutisk dos) och bosutinib 500 mg med ketokonazol 400 mg (för att uppnå supratherapeutiska koncentrationer av bosutinib) till friska försökspersoner, var det övre gränsvärdet för det ensidiga 95-procentiga konfidensintervallet (KI) för genomsnittlig QTc-förändring mindre än 10 ms vid alla tidpunkter efter doseringen. Inga biverkningar som tydde på förlängt QTc observerades.

I en studie på patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökande frekvens av QTC-förlängning > 450 ms vid försämrad leverfunktion. I den kliniska fas 1/2-studien på patienter med tidigare behandlade Ph-positiva leukemier, sågs förändring av QTcF-intervallet på > 60 ms från baslinjen hos 6 (1,1 %) av 562 patienter. I den kliniska fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som behandlades med bosutinib 400 mg, fanns det inga patienter i bosutinibgruppen med en ökning på > 60 ms från baslinjen när QT-intervallet korrigerades med Fridericiaformeln (QTcF). I den kliniska fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas som behandlades med bosutinib 500 mg, sågs förändring av QTcF-intervallet på > 60 ms från baslinjen hos 2 (0,8 %) av 248 patienter som fick bosutinib. En proarytmisk potential hos bosutinib kan inte uteslutas.

### Klinisk effekt

#### Klinisk studie av tidigare obehandlad KML i kronisk fas

##### *Studie av bosutinib 400 mg*

En tvåarmad, öppen superiority-studie i fas 3 utfördes på flera studiecentra för att undersöka effekt och säkerhet för enbart bosutinib 400 mg en gång dagligen jämfört med enbart imatinib 400 mg en gång dagligen hos vuxna patienter med nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas. I studien randomiserades 536 patienter (268 i varje behandlingsgrupp) med Ph-positiv eller Ph-negativ nydiagnostiserad KML i kronisk fas (intent-to-treat-population [ITT]) varav 487 patienter hade Ph+ KML med b2a2- och/eller b3a2-transkript och BCR-ABL-kopior vid baslinjen på > 0 (modifierad intent-to-treat-population [mITT]).

Primärt effektmått var andelen patienter som uppvisade betydande molekyllär respons (MMR) vid 12 månader (48 veckor) i bosutinibgruppen respektive i imatinibgruppen i mITT-populationen. MMR definierades som  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL-kvot enligt internationell skala (motsvarande  $\geq 3$ -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000 ABL-transkript enligt analys utförd vid centrallaboratoriet. Sekundära effektmått var MMR månad 18, varaktigheten för MMR, CCyR månad 12, varaktigheten för CCyR, händelsefri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS). Komplet cytotogenetisk respons månad 12, ett sekundärt effektmått, definierades som frånvaro av Ph+-metafaser vid kromosombandsanalys av  $\geq 20$  metafaser från benmärgsaspirat eller MMR om en adekvat cytotogenetisk analys inte kunde utföras. P-värdena för andra effektmått än MMR månad 12 och CCyR vid månad 12 har inte justerats för multipla jämförelser.

Baslinjekaraktäristika för mITT-populationen var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna vad gällde ålder (medianåldern var 52 år för bosutinibgruppen och 53 år för imatinibgruppen och 19,5 % respektive 17,4 % av patienterna var 65 år eller äldre); kön (kvinnor 42,3 % respektive 44,0 %); och etniskt ursprung (kaukasier 77,6 % respektive 77,2 %, asiater 12,2 % respektive 12,4 %, svarta eller afroamerikaner 4,1 % respektive 4,1 %, övriga 5,7 % respektive 5,8 %, samt en okänd i vardera gruppen).

Efter minst 12 månaders uppföljning av mITT-populationen fick fortfarande 77,6 % av patienterna som behandlades med bosutinib (N=241) och 72,4 % av patienterna som behandlades med imatinib (N=239) första linjens behandling.

Efter minst 12 månaders uppföljning av mITT-populationen var behandlingsavbrott på grund av sjukdomsprogression till KML i accelererad fas eller blastfas för bosutinibbehandlade patienter 0,4 % och för imatinibbehandlade patienter 1,7 %. Fem av patienterna som fick bosutinib och sju som fick imatinib progredierade till KML i accelererad fas eller blastfas. Behandlingen avbröts på grund av suboptimal respons eller behandlingssvikt, enligt prövarens bedömning, hos 2,0 % av patienterna som fick bosutinib och 6,3 % av patienterna som fick imatinib. En patient i bosutinibgruppen och sju patienter i imatinibgruppen avled under studien.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 3.

**Tabell 3 – Sammanfattning av MMR vid månad 12 och 18 och CCyR månad 12, per behandlingsgrupp i mITT-populationen**

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Ensidigt p-värde
<b>Betydande molekyllär respons (n, %)</b>			
MMR vid månad 12 (95 % CI)	116 (47,2) <sup>a</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 <sup>a</sup>
MMR vid månad 18 (95 % CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 <sup>b</sup>
<b>Komplett cytogenetisk respons månad 12 (n, %)</b>			
CCyR (95 % CI)	190 (77,2) <sup>a</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 <sup>a</sup>

Obs: MMR definierades som  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL-kvot enligt internationell skala (motsvarande  $\geq 3$ -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000 ABL-transkript enligt analys av centrallaboratoriet. Komplett cytogenetisk respons definierades som frånvaro av Ph+-metafaser vid kromosombandsanalys av  $\geq 20$  metafaser från benmärgsaspirat eller MMR om en adekvat cytogenetisk analys inte kunde utföras.

Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetisk respons); mITT=modifierad intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekyllär respons); N/n=antal patienter; Ph+=Philadelphia-kromosompositiv.

<sup>a</sup> Statistiskt signifikant jämförelse vid den fördefinierade signifikansnivån, baserat på CMH-test som stratifierats per geografisk region och Sokal-score vid randomiseringen.

<sup>b</sup> Baserat på CMH-test stratifierat efter geografisk region och Sokal-score vid randomiseringen.

Vid månad 12 var MR<sup>4</sup>-frekvensen (definierad som  $\leq 0,01$  % BCR-ABL [motsvarande  $\geq 4$ -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje] med minst 9 800 ABL-transkript) högre i bosutinibgruppen än i imatinibgruppen i mITT-populationen (20,7 % [95 % CI: 15,7 %; 25,8 %] respektive 12,0 % [95 % CI: 7,9 %; 16,1 %], ensidigt p-värde=0,0052).

Månad 3, 6 och 9 var andelen patienter med MMR högre i bosutinibgruppen än i imatinibgruppen (tabell 4).

**Tabell 4 – Jämförelse av MMR vid månad 3, 6 och 9, per behandling i mITT-populationen**

Tidpunkt	Antal (%) deltagare med MMR		Ensidigt p-värde <sup>a</sup>
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Månad 3 (95 % CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
Månad 6 (95 % CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
Månad 9 (95 % CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Obs: Procentandelen baseras på antalet patienter i respektive behandlingsgrupp. MMR definierades som en BCR–ABL/ABL-kvot på  $\leq 0,1$  % på internationell skala (motsvarande  $\geq 3$ -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000 ABL-transkript analyserade av centrallaboratoriet.

Förkortningar: BCR–ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; KML=kronisk myeloisk leukemi; mITT=modifierad intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekylär respons); Ph+=Philadelphia-kromosompositiv.

<sup>a</sup> p-värde baserat på CMH-test stratifierat efter geografisk region och Sokal-score vid randomiseringen.

Den kumulativa incidensen av MMR justerad för konkurrerande risk för behandlingsavbrott utan MRR var högre i bosutinibgruppen än i imatinibgruppen i mITT-populationen (45,1 % [95 % CI: 38,8 %, 51,2 %] respektive 33,7 % [95 % CI: 27,8 %, 39,6 %] vecka 48; riskkvot [HR] enligt en stratifierad proportionell subdistributionshasardmodell: 1,35 [95 % CI: 1,07; 1,70], ensidigt p-värde = 0,0086). Mediantiden till MMR för dem som svarade på behandling var 24,7 veckor för bosutinibgruppen och 36,3 veckor för imatinibgruppen i mITT-populationen.

Den kumulativa incidensen av CCyR justerad för konkurrerande risk för behandlingsavbrott utan CCyR var högre i bosutinibgruppen än i imatinibgruppen i mITT-populationen (79,1 % [95 % CI: 73,4 %, 83,7 %] respektive 67,3 % [95 % CI: 60,9 %, 72,8 %] vecka 48; HR: 1,38, [95 % CI: 1,13; 1,68]; ensidigt p-värde=0,0003). Mediantiden till CCyR (endast för dem som svarade på behandling) var 23,9 veckor för bosutinibgruppen och 24,3 veckor för imatinibgruppen.

Kaplan-Meier-estimat av OS vecka 48 för bosutinib- och imatinibpatienterna i mITT-populationen var 99,6 % (95 % CI: 97,1 %, 99,9 %) respektive 97,9 % (95 % CI: 95,0 %, 99,1 %).

Inga ytterligare dödsfall eller transformationer inträffade i ITT-populationen.

#### *Klinisk studie av KML med imatinibresistens eller -intolerans, i kronisk fas, accelererad fas och blastfas*

En öppen, singelgrupps-, multicenterstudie i fas 1/2 har utförts för att undersöka effekt och säkerhet av bosutinib 500 mg en gång dagligen till patienter med imatinibresistent eller -intolerant KML, med skilda kohorter för sjukdom i kronisk, accelererad och blastfas, som tidigare behandlats med en TKI (imatinib) eller flera TKI (imatinib följt av dasatinib och/eller nilotinib).

I denna studie gavs bosutinib till 570 patienter med KML i kronisk fas som tidigare behandlats med endast 1 TKI (imatinib), patienter med KML i kronisk fas som tidigare behandlats med imatinib och minst ytterligare 1 TKI (dasatinib och/eller nilotinib), patienter med KML i accelererad fas eller blastfas som tidigare behandlats med minst en TKI (imatinib) och patienter med Ph-positiv ALL som tidigare behandlats med minst 1 TKI (imatinib).

Primärt effektmått i studien var betydande cytogenetisk respons (MCyR) vecka 24 hos patienter med



imatinibresistent KML i kronisk fas som tidigare behandlats med endast 1 TKI (imatinib). Övriga effektmått var kumulativ MCyR-frekvens, tid till och duration för MCyR, samt tid till och duration för komplett hematologisk respons (CHR) hos patienter med KML i kronisk fas som tidigare behandlats med endast en TKI (imatinib). För patienter som tidigare behandlas med både imatinib och minst ytterligare en TKI var effektmåtten kumulativ MCyR-frekvens, tid till och duration för MCyR samt tid till och duration för CHR. För patienter med KML i accelererad fas och blastfas som tidigare behandlats med minst 1 TKI (imatinib) var effektmåtten kumulativ total hematologisk respons (OHR) samt tid till och duration för OHR. Övriga effektmått var transformation till accelererad fas/blastfas, progressionsfri överlevnad samt OS för alla kohorter.

#### *Kronisk fas*

Effektresultaten för patienterna med Ph-positiv KML i kronisk fas som tidigare behandlats med imatinib och minst ytterligare en TKI (minsta uppföljningstid 48 månader, medianbehandlingstid 9 månader och 24,4 % som fortfarande behandlas vid månad 48), samt resultaten för patienterna med Ph-positiv KML i kronisk fas som tidigare behandlats med enbart imatinib (minsta uppföljningstid 60 månader, medianbehandlingstid 26 månader och 40,5 % som fortfarande behandlas vid månad 60) redovisas i tabell 5.

#### *Patienter med KML i accelererad fas och blastfas*

Effektresultaten för Ph-positiva KML-patienter i accelererad fas (minsta uppföljningstid 48 månader, medianbehandlingstid 10 månader och 17,7 % som fortfarande behandlas vid månad 48) och blastfas (minsta uppföljningstid 48 månader, medianbehandlingstid 2,8 månader och 3,1 % som fortfarande behandlas vid månad 48) redovisas i tabell 5.

**Tabell 5 Effektresultat för tidigare behandlade patienter med KML\* i kronisk och avancerad fas**

	<b>Ph+ KML i kronisk fas tidigare behandling med enbart imatinib</b>	<b>Ph+ KML i kronisk fas tidigare behandling med imatinib och dasatinib eller nilotinib</b>	<b>Accelererad fas tidigare behandling med minst imatinib</b>	<b>Blastfas tidigare behandling med minst imatinib</b>
<b>Kumulativ cytogenetisk respons<sup>a</sup></b>	N=262	N=112	N=72	N=54
<b>MCyR, % (95 % CI)</b>	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
<b>CCyR, % (95 % CI)</b>	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,64)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Tid till MCyR för respondenter enbart<sup>b</sup>, veckor (95 % CI)</b>	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
<b>Duration för MCyR<sup>b</sup></b>	N=156	N=45	N=29	N=20
<b>K-M vid år 1/2, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (51,2; 44,2)
<b>K-M vid år 4/5, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
<b>Median, veckor (95 % CI)</b>	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/R)	29,1 (11,9; 38,3)
<b>Kumulativ hematologisk respons<sup>d</sup></b>	N=283	N=117	N=72	N=60
<b>Totalt, % (95 % CI)</b>	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
<b>Betydande, % (95 %</b>	N/A	N/A	47,2	18,3

	<b>Ph+ KML i kronisk fas tidigare behandling med enbart imatinib</b>	<b>Ph+ KML i kronisk fas tidigare behandling med imatinib och dasatinib eller nilotinib</b>	<b>Accelererad fas tidigare behandling med minst imatinib</b>	<b>Blastfas tidigare behandling med minst imatinib</b>
<b>CI</b> <b>Komplett, % (95 % CI)</b>	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	(35,3; 59,3) 33,3 (22,7; 45,4)	(9,5; 30,4) 16,7 (8,3; 28,5)
<b>Tid till OHR för respondenter enbart, veckor (95 % CI)</b>	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Duration för CHR/OHR<sup>c</sup></b>	N=245	N=86	N=41	N=17
<b>K-M vid år 1/2, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
<b>K-M vid år 4/5, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
<b>Median, veckor (95 % CI)</b>	N/R	N/R	207,0 (63,1; N/E)	32,0 (29,0; 54,6)
<b>Transformation till accel.fas/blastfas<sup>f</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N/A
<b>Transformation under behandling, n</b>	15	5	3	
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>f</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>K-M vid år 1/2, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
<b>K-M vid år 4/5, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
<b>Median, månader (95 % CI)</b>	N/R	N/R	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)
<b>Total överlevnad<sup>f</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>K-M vid år 1/2, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
<b>K-M vid år 4/5, % (95 % CI)<sup>c</sup></b>	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
<b>Median, månader (95 % CI)</b>	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

\*Se ovan för effektresultaten för undergruppen av patienter gällande den godkända indikationen.

Datum för datainsamling: 02 okt. 2015.

Kriterier för cytogenetisk respons: Betydande cytogenetisk respons innebar komplett [0 % Ph-positiva metafaser från benmärgen eller < 1 % positiva celler vid fluoroscerande in situ-hybridisering (FISH)] eller partiell (1 % - 35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons baserades på procentandelen Ph-positiva metafaser bland  $\geq 20$  metafasceller i varje enskilt benmärgsprov. FISH-analys ( $\geq 200$  celler) kunde användas för cytogenetisk bedömning efter baslinjen om  $\geq 20$  metafaser inte var tillgängliga.

Total hematologisk respons (OHR) = betydande hematologisk respons (komplett hematologisk respons + inga tecken på leukemi) eller återgång till kronisk fas (RCP). Samtliga typer av respons bekräftades efter 4 veckor. Komplett hematologisk respons (CHR) för KML i accelererad fas och blastfas: Antal vita blodkroppar lägre än eller lika med institutionell övre normalgräns (ULN), blodplättar över eller lika med institutionell övre normalgräns (ULN)  $100\ 000/\text{mm}^3$  och färre än  $450\ 000/\text{mm}^3$ , absolut neutrofil (ANC) över eller lika med  $1,0 \times 10^9/l$ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, mindre än 5 % myelocyter + metamyelocyter i benmärgen, mindre än 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär involvering. Inga tecken på leukemi

(NEL): Uppfyller alla andra kriterier för komplett hematologisk respons förutom att trombocytopeni kan föreligga (antal blodplättar över eller lika med 20 000/mm<sup>3</sup> och under 100 000/mm<sup>3</sup>) och/eller neutropeni (ANC över eller lika med 0,5 x 10<sup>9</sup>/l och under 1,0 x 10<sup>9</sup>/l). Återgång till kronisk fas (RCP, return to chronic phase) = karaktäristika för accelererad fas eller blastfas försvinner men sjukdomen är fortfarande i kronisk fas.

Förkortningar: Ph+=Philadelphia-kromosompositiv; KML=kronisk myeloisk leukemi; K-M: Kaplan-Meier; N/n=antal patienter; N/A= Not Applicable (ej tillämpligt); N/R= Not reached (ej uppnått) vid kortast uppföljning; N/E= Not estimable (ej beräkningsbart); CI=konfidensintervall; MCyR=Major Cytogenetic Response (betydande cytogenetisk respons); CCyR=Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetisk respons); OHR=Overall Hematological Response (total hematologisk respons); CHR=Complete Hematological Response (komplett hematologisk respons).

- <sup>a</sup> Inkluderar patienter (N) med giltig baslinjebedömning. I denna analys kan patienter med respons vid baslinjen som bibehöll denna respons räknas som respondenter. Kortaste uppföljningstid (tiden från den sista patientens första dos till datum för datainsamling) var 60 månader för kronisk fas behandlad med enbart imatinib och 48 månader för kronisk fas behandlad med minst ytterligare 1 TKI, accelererad fas och för blastfas.
- <sup>b</sup> Avser patienter (N) som uppnådde eller upprätthöll MCyR.
- <sup>c</sup> År 2 (månad 24) och år 5 (månad 60) för patienter i kronisk fas som fick enbart imatinib, samt år 1 (månad 12) och år 4 (månad 48) för patienter i kronisk fas som fick imatinib och minst ytterligare 1 TKI, accelererad fas och blastfas.
- <sup>d</sup> Urvalets storlek (N) omfattar patienter med en giltig hematologisk bedömning vid baslinjen. I dessa analyser kan patienter med respons vid baslinjen som bibehöll denna respons räknas som respondenter.
- <sup>e</sup> Inkluderar patienter (N) som uppnådde eller upprätthöll komplett hematologisk respons (gäller kronisk fas) och total hematologisk respons (gäller accelererad fas och blastfas).
- <sup>f</sup> Inkluderar patienter (N) som fick minst 1 dos bosutinib.

Grundat på den begränsade mängd klinisk information som framkom i fas 1/2-studien finns vissa tecken på klinisk aktivitet hos patienter med BCR-ABL-mutationer (se tabell 6).

**Tabell 6 – Respons indelad efter BCR-ABL-mutationsstatus vid baslinjen hos bedömningsbara patienter med KML i kronisk fas: tidigare behandling med imatinib och dasatinib och/eller nilotinib (tredje linjen)**

<b>BCR-ABL-mutationsstatus vid baslinjen</b>	<b>Incidens vid baslinjen n (%)<sup>a</sup></b>	<b>MCyR uppnådd eller kvarstående Resp/Eval<sup>b</sup> (%) N=112</b>
Mutation bedömd	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Ingen mutation	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Minst 1 mutation	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinibresistenta mutationer	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinibresistenta mutationer <sup>c</sup>	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)

Datum för datainsamling: 02 okt. 2015

Obs: Mutationer vid baslinjen konstaterades innan patienten fick den första dosen studieläkemedel.

Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; KML=kronisk myeloisk leukemi; MCyR = major cytogenetic response (betydande cytogenetisk respons), N/n=antal patienter: Resp=responders, Eval=bedömningsbara.

<sup>a</sup>Procentvärdet baseras på antalet patienter med bedömd mutation vid baslinjen.

<sup>b</sup>Den bedömningsbara populationen omfattar patienter med giltig sjukdomsbedömning vid baslinjen.

<sup>c</sup>2 patienter hade mer än 1 mutation i denna kategori.

En patient med E255V-mutation, tidigare behandlad med nilotinib, uppnådde CHR (komplett hematologisk respons) som bästa svar.

*In vitro*-tester visade att bosutinib hade begränsad aktivitet mot T315I- och V299L-mutation. Klinisk aktivitet hos patienter med dessa mutationer förväntas därför inte.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultatet för Bosulif för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av KML (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

#### Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter administrering av en singeldos bosutinib (500 mg) tillsammans med föda till friska försökspersoner var den absoluta biotillgängligheten 34 %. Absorptionen var relativt långsam med en mediantid till max-koncentration ( $t_{max}$ ) på 6 timmar. Bosutinib uppvisar dosproportionella öknings av AUC och  $C_{max}$  över dosintervallet 200 till 600 mg. Födointag ökade  $C_{max}$  1,8 gånger och AUC 1,7 gånger för bosutinib jämfört med vid fasta. Vid steady state hos patienter med KML var  $C_{max}$  (geometriskt medelvärde, variationskoefficient [CV]%) 145 (14) ng/ml och  $AUC_{ss}$  (geometriskt medelvärde, CV%) var 2 700 (16) ng x tim/ml efter daglig administrering av bosutinib 400 mg tillsammans med föda. Efter 500 mg bosutinib dagligen med föda var  $C_{max}$  200 (6) ng/ml och  $AUC_{ss}$  var 3,640 (12) ng x tim/ml. Bosutinibs löslighet är pH-beroende och absorptionen minskar med ökat gastriskt pH (se avsnitt 4.5).

#### Distribution

Efter administrering av en intravenös singeldos om 120 mg bosutinib till friska försökspersoner hade bosutinib en genomsnittlig distributionsvolym (% variationskoefficient [CV]) på 2,331 (32) l, vilket tyder på att bosutinib i hög grad distribueras till extravaskulär vävnad.

Bosutinib hade hög bindningsgrad till humana plasmaproteiner *in vitro* (94 %) och *ex vivo* hos friska personer (96 %). Bindningen var inte koncentrationsberoende.

#### Metabolism

*In vitro*- och *in vivo*-studier har visat att bosutinib (modersubstansen) i första hand metaboliseras i levern hos människa. Efter administrering av en singeldos eller multipla doser bosutinib (400 eller 500 mg) till människa, var de främsta cirkulerande metaboliterna oxidativt deklorerat (M2) och N-demetylerat (M5) bosutinib. Bosutinib-N-oxid (M6) utgjorde en mindre mängd cirkulerande metabolit. Den systemiska exponeringen för den N-demetylerade metaboliten utgjorde 25 % av modersubstansen, medan den oxidativt deklorerade metaboliten utgjorde 19 % av modersubstansen. Samtliga 3 metaboliter uppvisade en aktivitet som var  $\leq 5$  % av bosutinibs aktivitet i en analys av förankringsberoende proliferation (hos Src-transformerade fibroblaster). Bosutinib och N-demetylbosutinib var de viktigaste läkemedelsrelaterade komponenterna i feces. *In vitro*-studier av humana levermikrosomer har visat att det viktigaste cytokrom P450-isozymer som är involverat i nedbrytningen av bosutinib är CYP3A4. Läkemedelsinteraktionsstudier har visat att ketokonazol och rifampicin har betydande effekt på farmakokinetiken för bosutinib (se avsnitt 4.5). Ingen nedbrytning av bosutinib observerades med CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, eller 3A5.

### Eliminering

Hos friska försökspersoner gav en intravenös singeldos om 120 mg bosutinib en genomsnittlig eliminering halveringstid (% CV) på cirka 35,5 (24) timmar och genomsnittlig clearance (% CV) var 61,9 (26) l/tim. I en massbalansstudie med oralt bosutinib återfanns i genomsnitt 94,6 % av den totala dosen inom 9 dagar. Feces var den huvudsakliga utsöndringsvägen (91,3 % av dosen), medan 3,29 % återfanns i urinen. Sjuttiofem procent av dosen återfanns inom 96 timmar. Utsöndring av oförändrat bosutinib i urinen var låg med ungefär 1 % av dosen, hos såväl friska försökspersoner som personer med avancerade maligna solida tumörer.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt leverfunktion*

En 200 mg-dos bosutinib administrerad tillsammans med föda utvärderades i en kohort på 18 patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B och C) och 9 friska försökspersoner.  $C_{max}$  för bosutinib i plasma ökade 2,4 gånger, 2 gånger respektive 1,5 gånger i Child-Pugh-klasserna A, B och C. AUC för bosutinib i plasma ökade 2,3 gånger, 2 gånger respektive 1,9 gånger.  $T_{1/2}$  för bosutinib ökade hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska personer.

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en studie kring nedsatt njurfunktion gavs en singeldos om 200 mg bosutinib tillsammans med föda till 26 försökspersoner med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion och 8 matchande friska frivilliga. Nedsatt njurfunktion baserades på ( $CL_{Cr}$ )-värdena (beräknad enligt Cockcroft-Gault-formeln)  $<30$  ml/min (kraftigt nedsatt njurfunktion),  $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$  ml/min (måttligt nedsatt njurfunktion) eller  $50 < CL_{Cr} \leq 80$  ml/min (lätt nedsatt njurfunktion). Försökspersoner med måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion hade en ökning av AUC jämfört med friska frivilliga på 35 % respektive 60 %. Maximal exponering  $C_{max}$  ökade med 28 % och 34 % i gruppen med måttligt respektive kraftigt nedsatt njurfunktion. Exponeringen av bosutinib ökade inte hos försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion. Halveringstiden för bosutinib hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion var nästan samma som hos friska försökspersoner.

Dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion baseras på resultaten av denna studie och den kända linjära farmakokinetiken för bosutinib i dosintervallet 200 till 600 mg.

#### *Ålder, kön och etnicitet*

Inga formella studier har utförts för att bedöma effekterna av dessa demografiska faktorer. Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med Ph-positiv leukemi eller malign solid tumör visar att ålder, kön, kroppsvikt och etnicitet inte har några kliniskt relevanta effekter.

#### *Pediatrisk population*

Bosulif har ännu inte studerats hos barn under 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Bosutinib har undersökts i studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet, reproduktionstoxicitet och fototoxicitet.

#### Säkerhetsfarmakologi

Bosutinib hade inga effekter på andningsfunktionen. I en studie av centrala nervsystemet (CNS) uppvisade råttor som behandlades med bosutinib minskad pupillstorlek och försämrad gångförmåga. Ingen nivå för ej observerad effekt (NOEL, No Observed Effect Level) fastställdes avseende pupillstorlek, men NOEL för försämrad gångförmåga inträffade vid exponeringar som var ungefär 11 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg och 8 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg (baserat på obundet  $C_{max}$  hos respektive art). Bosutinibs aktivitet *in vitro* i hERG-analyser tydde på att det finns en möjlighet till förlängning av hjärtats repolarisering (QTc). I en studie där bosutinib gavs till hundar peroralt

orsakade bosutinib inte några förändringar av blodtrycket, onormalt förmaks- eller kammarflimmer, eller förlängt PR-, QRS- eller QTc på EKG vid exponeringar upp till 3 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg och 2 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg (baserat på obundet  $C_{max}$  hos respektive art). En fördröjd ökning av hjärtfrekvensen observerades. I en studie där bosutinib gavs till hundar intravenöst, observerades övergående ökning av hjärtfrekvensen och sänkning av blodtrycket samt minimal förlängning av QTc (<10 millisek.) vid exponeringar som var cirka 6 till 20 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg och 4 till 15 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg. Inga slutsatser kunde dras avseende sambandet mellan de observerade effekterna och läkemedelsbehandlingen.

#### Toxicitet vid upprepade doser

Toxicitet vid upprepade doser till råttor i upp till 6 månader och till hundar i upp till 9 månader visade att det gastrointestinala systemet var det främsta målorganet för toxiska verkningar av bosutinib. Kliniska tecken på toxicitet var förändrade fekalier och hade samband med minskat födointag och viktnedgång, vilket i en del fall ledde till döden eller avlivning.

Histopatologiskt observerades dilaterat lumen, bägarcellshyperplasi, blödning, erosion och ödem i tarmkanalen samt sinuserytrocytos och blödning i mesenteriska lymfkörtlar. Även levern var ett målorgan hos råttor. De toxiska reaktionerna var ökad levervikt kopplat till hepatocellulär hypertrofi, och uppträdde utan förhöjda leverenzym eller mikroskopiska tecken på hepatocellulär cytotoxicitet. Betydelsen för människa är okänd. Vid jämförelse av exponeringarna mellan de olika arterna fann man att de exponeringar som inte gav några biverkningar vid de 6 och 9 månader långa toxicitetsstudierna på råttor respektive hund var desamma som exponeringen hos människa efter en klinisk dos om 400 mg eller 500 mg (baserat på obundet AUC hos respektive art).

#### Gentoxicitet

Studier av gentoxicitet i bakteriella *in vitro*-system och hos däggdjur *in vitro* och *in vivo*, med och utan metabolisk aktivering, visade inte några belägg för mutagen potential hos bosutinib.

#### Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet

I en fertilitetsstudie på råttor fann man något nedsatt fertilitet hos hanråttor. Hos hanråttor observerades ökad embryoresorption och färre implantationer och livsdugliga embryon. Den dos vid vilken inga reproduktionseffekter sågs hos hanråttor (30 mg/kg/dag) och honråttor (3 mg/kg/dag) resulterade i exponeringar som motsvarar 0,6 gånger respektive 0,3 gånger exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg, och 0,5 gånger respektive 0,2 gånger exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg (baserat på obundet AUC hos respektive art). Effekt på manlig fertilitet kan inte uteslutas (se avsnitt 4.6).

Fostrets exponering för bosutinibderivat radioaktivitet under dräktigheten visades i en studie av överföring via placenta hos dräktiga Sprague-Dawley-råttor. I en separat studie administrerades bosutinib peroralt till dräktiga råttor under organogenesen i doser om 1, 3 och 10 mg/kg/dag. I denna studie exponerades inte dräktiga råttor för tillräckligt höga doser bosutinib för att negativa effekter fullt ut skulle kunna bedömas. I en studie av utvecklingstoxicitet hos kanin vid den för moderdjuret toxiska dosen, sågs anomalier hos fostren (sammanväxta sternbrae, hos 2 foster varierande visceral effekter), samt en något minskad fostervikt. Exponeringen vid den högsta dos som testats på kanin (10 mg/kg) som inte gav några negativa effekter på fostren var 0,9 gånger respektive 0,7 gånger exponeringen hos människa efter en klinisk dos om 400 respektive 500 mg (baserat på obundet AUC hos respektive art).

Efter administrering av en oral singeldos (10 mg/kg) av  $^{14}\text{C}$ -märkt radioaktivt bosutinib till lakterande Sprague-Dawley-råttor, utsöndrades radioaktivitet i mjölken så tidigt som 0,5 timme efter doseringen. Koncentrationen av radioaktivitet i mjölken var upp till 8 gånger högre än i plasma. Mätbara koncentrationer av radioaktivitet sågs därför i plasma hos diande ungar.

### Karcinogenicitet

Bosutinib visade inga tecken på karcinogenicitet i den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råtta.

### Fototoxicitet

Bosutinib har visats kunna absorbera ljus i UV-B- och UV-A-spektrat och distribueras i hud och uvea hos pigmenterade råttor. Bosutinib uppvisade emellertid ingen fototoxisk effekt på hud eller ögon hos pigmenterade råttor som exponerades för bosutinib i närvaro av UV-strålning vid bosutinibexponeringar upp till 3 gånger högre respektive 2 gånger högre än exponeringen hos människa efter en klinisk dos om 400 eller 500 mg (baserat på obundet C<sub>max</sub> hos respektive art).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Poloxamer 188

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

#### Ytterligare för Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter

Gul järnoxid (E172)

#### Ytterligare för Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

#### Ytterligare för Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vita, opaka treskiktsblisterkartor av PVC/Polyklortrifluoreten/PVC, förslutna med foliebaksida och innehållande antingen 14 eller 15 tabletter.

Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter  
En kartong innehåller 28, 30 eller 112 tabletter.

Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter  
En kartong innehåller 28 eller 30 tabletter.

Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter  
En kartong innehåller 28 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter  
EU/1/13/818/001  
EU/1/13/818/002  
EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter  
EU/1/13/818/006  
EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter  
EU/1/13/818/003  
EU/1/13/818/004

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2013

Datum för förnyat godkännande: 8 februari 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Att genomföra en öppen, singelgrupps-, multicenterstudie för att undersöka effekt och säkerhet av bosutinib hos patienter med Philadelfiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+ KML) som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare, och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ.	Final studierapport:  30 september 2018

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter  
bosutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg bosutinib (som monohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
112 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

LOT

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bosulif 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter  
bosutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter  
bosutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg bosutinib (som monohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/818/006 (28 filmdragerade tabletter)  
EU/1/13/818/007 (30 filmdragerade tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

LOT

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bosulif 400 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS****BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter  
bosutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter  
bosutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg bosutinib (som monohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/818/003      28 filmdragerade tabletter  
EU/1/13/818/004      30 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

LOT

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bosulif 500 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter  
bosutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Bosulif 100 mg filmdragerade tabletter**

**Bosulif 400 mg filmdragerade tabletter**

**Bosulif 500 mg filmdragerade tabletter**

bosutinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bosulif är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Bosulif
3. Hur du tar Bosulif
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bosulif ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Bosulif är och vad det används för**

Bosulif innehåller den aktiva substansen bosutinib.

Det används för att behandla vuxna patienter som har en typ av leukemi som kallas Philadelphia-kromosom-positiv (Ph-positiv) kronisk myeloisk leukemi (KML) som nyligen diagnostiserats, och när tidigare läkemedel för behandling av KML inte har verkat eller inte längre är lämpliga att använda. Ph-positiv KML är en blodcancer som gör att kroppen producerar för många av en speciell typ av vita blodkroppar, så kallade granulocyter.

Om du undrar hur Bosulif verkar eller varför det har skrivits ut till dig, fråga läkare.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Bosulif**

**Ta inte Bosulif**

- om du är allergisk mot bosutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om din läkare har informerat dig om att din lever är skadad och inte fungerar normalt.



## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Bosulif:

- **om du har, eller tidigare har haft, problem med levern.** Tala om för din läkare om du tidigare har haft problem med levern som hepatit (infektion eller inflammation i levern) av något slag, eller har haft något av följande tecken och symtom på leverproblem: klåda, guldfärgning av ögon eller hud, mörk urin eller smärta eller obehag på höger sida i övre delen av magen. Din läkare bör då ta blodprover för att undersöka din leverfunktion innan behandlingen med Bosulif påbörjas och under de första 3 behandlingsmånaderna, samt närhelst det är motiverat.
- **om du får diarré eller kräkningar.** Tala om för din läkare om du får något av följande tecken och symtom: ökat antal tarmtömningar per dag (fler än normalt), fler kräkningar än tidigare, blod i kräkningarna, avföringen eller urinen, eller om du får svart avföring (tjärfärgad). Fråga läkaren om den behandling du får mot kräkningar kan öka risken att få hjärtarytmi (oregelbundna hjärtslag). Det är särskilt viktigt att rådfråga läkaren om du vill använda ett läkemedel som innehåller domperidon mot illamående och kräkningar. Om illamående och kräkningar behandlas med den typen av läkemedel samtidigt som man tar Bosulif kan risken för farliga hjärtrytmrubbningar (arytmier) öka.
- **om du har problem med blödningar.** Tala om för din läkare om du märker något av följande tecken och symtom t.ex. onormal blödning eller blåmärken utan att du har skadat dig.
- **om du har en infektion.** Tala om för din läkare om du märker något av följande tecken och symtom t.ex. feber, problem när du kissar som exempelvis en svidande känsla, hosta som du inte haft tidigare eller ont i halsen som du inte haft tidigare.
- **om du samlar på dig vätska.** Tala om för din läkare om du märker något av följande tecken och symtom på vätskeansamling medan du behandlas med Bosulif, såsom svullna anklar, fötter eller ben, andningssvårigheter, bröstsmärtor eller hosta (dessa kan vara tecken på vätskeansamling i lungorna eller bröstet).
- **om du har problem med hjärtat.** Tala om för din läkare om du har någon hjärtsjukdom som till exempel oregelbunden hjärtrytm (arytmi) eller en onormal elektrisk signal, så kallat "förlängt QT-intervall". Detta är alltid viktigt, men särskilt om du får diarré ofta eller om diarrén är långvarig, så som beskrivs ovan. Tala omedelbart om för din läkare om du svimmar (tappar medvetandet) eller får oregelbundna hjärtslag när du tar Bosulif, eftersom det kan vara ett tecken på en allvarlig hjärtåkomma.
- **om du har fått veta att du har njurproblem.** Tala om för din läkare om du kissar oftare och producerar mer urin med ljusare färg, eller om du kissar mera sällan och producerar mindre mängd urin med mörkare färg. Tala också om för läkaren om du går ner i vikt eller får svullna fötter, fotleder, ben, händer och ansikte.
- **om du någonsin haft eller nu kan ha en hepatit B-infektion.** Skälet till detta är att Bosulif kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.
- **om du har eller har haft problem med bukspottkörteln.** Tala om för din läkare om du får svåra smärtor eller obehagskänslor i buken.
- **om du får något av följande symtom: allvarliga hudutslag.** Tala om för din läkare om du får tecken eller symtom som smärtsamma röda eller lilaaktiga utslag som sprider sig och blåsor och/eller får andra skador i slemhinnorna (t.ex. i munnen eller på läpparna).

- **om du får något av följande symtom: värk i sidan, blod i urinen eller minskad mängd urin.** Om din sjukdom är mycket allvarlig kan det hända att din kropp inte kan göra sig av med alla avfallsprodukterna från de döende cancercellerna. Detta kallas för "tumörlöslig syndrom" och kan leda till njursvikt och hjärtproblem inom 48 timmar efter den första dosen Bosulif. Läkaren är medveten om detta och kan förebygga problemet genom att se till att du har tillräckligt god vätskebalans samt genom att ge dig andra läkemedel.

## Barn och ungdomar

Bosulif rekommenderas inte till personer under 18 år. Läkemedlet har inte studerats hos barn och ungdomar.

## Andra läkemedel och Bosulif

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel, vitaminer och naturläkemedel. Vissa läkemedel kan påverka mängden Bosulif i kroppen. Tala om för läkaren om du tar läkemedel som innehåller de aktiva substanser som anges i listan nedan:

### Följande aktiva substanser kan öka risken för att få biverkningar av Bosulif:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol och flukonazol som används mot svampinfektioner
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin och ciprofloxacin, som används mot bakterieinfektioner
- nefazodon, ett läkemedel mot depression
- mibefradil, diltiazem och verapamil, som används för att sänka blodtrycket hos personer med högt blodtryck
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir och darunavir, som används för att behandla hiv-infektioner/aids
- boceprevir och telaprevir, som används för att behandla hepatit C
- aprepitant, som används för att förhindra och kontrollera illamående och kräkningar
- imatinib, som används mot en viss typ av leukemi
- crizotinib, som används för att behandla en typ av lungcancer som kallas för icke-småcellig lungcancer.

### Följande aktiva substanser kan minska effekten av Bosulif:

- rifampicin, som används mot tuberkulos
- fenytoin och karbamazepin, som används mot epilepsi
- bosentan, som används för att sänka högt blodtryck i lungorna (pulmonell arteriell hypertension)
- nafcillin, ett antibiotikum mot bakterieinfektioner
- Johannesört (ett receptfritt naturläkemedel), används mot depression
- efavirenz och etravirin, som används för att behandla hiv-infektioner/aids
- modafinil, som används vid vissa sömnstörningar.

Dessa läkemedel bör undvikas när du behandlas med Bosulif. Tala om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel. Din läkare kan ändra dosen av dessa läkemedel, ändra dosen av Bosulif eller ge dig ett annat läkemedel.

### Följande aktiva substanser kan påverka hjärtrytmen:

- amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin och sotalol, som används vid hjärtsjukdomar
- klorokin och halofantrin som används mot malaria
- klaritromycin och moxifloxacin, som är antibiotika mot bakterieinfektioner
- haloperidol, som används vid psykotiska sjukdomar som t.ex. schizofreni

- domperidon, som används mot illamående och kräkningar eller för att stimulera produktionen av bröstmjölk
- metadon, ett smärtstillande preparat.

Dessa läkemedel bör tas med försiktighet när du behandlas med Bosulif. Tala om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Det kan även finnas andra läkemedel än de här nämnda som kan påverka eller påverkas av Bosulif.

### **Bosulif med mat och dryck**

Ta inte Bosulif tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice, eftersom det kan öka risken för biverkningar.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Diskutera preventivmedel med din läkare om det finns någon möjlighet att du kan bli gravid. Kräkningar och diarré kan minska effekten av p-piller.

Bosulif kan skada det ofödda barnet och ska därför inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Rådfråga din läkare innan du tar Bosulif om du är gravid eller skulle kunna bli gravid.

Det finns risk för att behandlingen med Bosulif leder till minskad fertilitet och du kan därför rådfråga läkare angående konservering av sperma före behandlingsstart.

Tala om för din läkare om du ammar. Du ska inte amma medan du behandlas med Bosulif eftersom det kan skada barnet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig yr, ser suddigt eller känner dig ovanligt trött ska du inte köra något fordon eller använda maskiner förrän dessa biverkningar har försvunnit.

## **3. Hur du tar Bosulif**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Bosulif skrivs endast ut av läkare med erfarenhet av leukemibehandling.

### **Dosering och metod**

Rekommenderad dos är 400 mg en gång dagligen till patienter med nydiagnostiserad KML. Rekommenderad dos är 500 mg en gång dagligen till patienter vars tidigare läkemedel för behandling av KML inte har verkat eller inte längre är lämpliga att använda. Om du har en måttlig eller kraftig njurfunktionsnedsättning kommer din läkare att minska din dos med 100 mg en gång dagligen för måttlig njurfunktionsnedsättning och med ytterligare 100 mg en gång dagligen för kraftig njurfunktionsnedsättning. Din läkare kan justera dosen med hjälp av 100 mg-tabletterna beroende på hur du mår, hur du reagerar på behandlingen och/eller eventuella biverkningar. Ta tabletten/tabletterna på morgonen tillsammans med mat. Svälj tabletterna hela med vatten.

## **Om du har tagit för stor mängd av Bosulif**

Om du skulle råka ta för många Bosulif-tabletter eller en högre dos än du behöver, kontakta läkare omedelbart för att få råd. Visa förpackningen eller denna information för läkaren, om möjligt. Du kan behöva medicinsk vård.

## **Om du har glömt att ta Bosulif**

Om du glömmet att ta en dos och det inte har gått 12 timmar sedan du skulle ha tagit den, ska du ta din rekommenderade dos. Om det har gått mer än 12 timmar, ska du ta nästa dos följande dag vid den vanliga tiden.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda tablett.

## **Om du slutar att ta Bosulif**

Sluta inte ta Bosulif om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du inte kan ta läkemedlet så som läkaren ordinerade eller om du känner att du inte behöver det längre, kontakta läkaren omedelbart.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du måste omedelbart kontakta din läkare om du får någon av dessa allvarliga biverkningar (se även avsnitt 2, "Vad du behöver veta innan du tar Bosulif"):

**Blodsjukdomar.** Informera din läkare omedelbart om du får något av följande symtom: blödning, feber, eller lätt att få blåmärken (du kan ha en blodsjukdom eller sjukdom i lymfsystemet).

**Leversjukdomar.** Informera din läkare omedelbart om du får något av följande symtom: klåda, guldfärgning av ögon eller hud, mörk urin och smärta eller obehag i övre högra delen av magen, eller feber.

**Sjukdomar i mage/tarmar.** Informera din läkare omedelbart om du får magsmärtor, halsbränna, diarré, förstoppning, illamående eller kräkningar.

**Hjärtproblem.** Tala om för din läkare om du har någon hjärtsjukdom som till exempel en onormal elektrisk signal, så kallat "förlängt QT-intervall", eller om du svimmar (tappar medvetandet) eller får oregelbundna hjärtslag när du tar Bosulif.

**Hepatit B-reakivering.** Återkomst (reakivering) av hepatit B-infektion när du tidigare haft hepatit B (en leverinfektion).

**Allvarliga hudreaktioner.** Tala omedelbart om för din läkare om du får något av dessa symtom: smärtsamma röda eller lilaaktiga utslag som sprider sig, blåsor och/eller andra skador i slemhinnorna (t.ex. i munnen eller på läpparna).

Biverkningar av Bosulif kan inkludera:

### **Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):**

- minskat antal blodplättar, röda blodkroppar och/eller neutrofiler (en sorts vita blodkroppar)
- diarré, kräkningar, magsmärtor, illamående
- feber, svullna händer, fötter eller svullet ansikte, trötthet, svaghet

- luftvägsinfektion
- inflammation i näsa och svalg (nasofaryngit)
- förändring av blodprover som tas för att se om Bosulif påverkar din lever och/eller bukspottkörtel
- nedsatt aptit
- ledsmärtor, ryggvärk
- huvudvärk
- hudutslag, som kan vara kliande och/eller spridda över hela kroppen
- hosta
- andfåddhet.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):**

- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni)
- irritation i magsäcken (gastrit), blödning i magsäcken eller tarmarna
- bröstsmärta, smärta
- leverskada, onormal leverfunktion och leversjukdom
- infektion i lungorna (pneumoni), influensa, bronkit
- onormal hjärtrytm som kan leda till svimning, yrsel och hjärtklappning
- ökat blodtryck
- hög kaliumhalt i blodet, låg fosforhalt i blodet, stora vätskeförluster (uttorkning)
- muskelvärk
- en känsla av instabilitet (yrsel), förändrade smakförmågor (dysgeusi)
- akut njursvikt, njursvikt, nedsatt njurfunktion
- vätska runt lungorna (vätskeutgjutning i lungsäcken)
- vätska runt hjärtat (vätskeutgjutning i hjärtsäcken)
- öronsusningar (tinnitus)
- klåda, nässelutslag, akne.

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):**

- feber i samband med lågt antal vita blodkroppar (febril neutropeni)
- akut bukspottkörtelinflammation (akut pankreatit)
- leverskador
- livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk chock)
- onormal vätskeansamling i lungorna (akut lungödem)
- andningssvikt
- allergisk reaktion
- onormalt högt blodtryck i lungans artärer (pulmonell hypertension)
- hudutslag
- inflammation i hjärtsäcken (perikardit)
- betydande sänkning av antalet granulocyter (en sorts vita blodkroppar).

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):**

- svår hudsjukdom (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) på grund av en allergisk reaktion, fjällande hudutslag.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Bosulif ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bosutinib. Bosulif filmdragerade tabletter finns i olika styrkor. Bosulif 100 mg: varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg bosutinib (som monohydrat). Bosulif 400 mg: varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg bosutinib (som monohydrat). Bosulif 500 mg: varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg bosutinib (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium (E468), poloxamer 188, povidon (E1201) och magnesiumstearat (E470b). Tablettens filmdragering innehåller polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol 3350, talk (E553b) och gul järnoxid (E172, i Bosulif 100 mg och 400 mg) eller röd järnoxid (E172, i Bosulif 400 mg och 500 mg).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bosulif 100 mg är gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med ”Pfizer” präglat på den ena sidan och ”100” på den andra.

Bosulif 100 mg kommer i blisterkartor om antingen 14 eller 15 filmdragerade tabletter i kartonger med 28, 30 eller 112 filmdragerade tabletter.

Bosulif 400 mg är orange, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med ”Pfizer” präglat på den ena sidan och ”400” på den andra.

Bosulif 400 mg kommer i blisterkartor om antingen 14 eller 15 filmdragerade tabletter i kartonger med 28 eller 30 filmdragerade tabletter.

Bosulif 500 mg är röda, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med ”Pfizer” präglat på den ena sidan och ”500” på den andra.

Bosulif 500 mg kommer i blisterkartor om antingen 14 eller 15 filmdragerade tabletter i kartonger med 28 eller 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

## Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **Belgique/ België /Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

Pfizer S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

### **Polska**

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

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.