

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tablett
Bosulif 400 mg filmdrasjerte tablett
Bosulif 500 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tablett

Gul, oval (bredde: 5,6 mm, lengde: 10,7 mm), bikonveks, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "100" på den andre siden.

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tablett

Oransje, oval (bredde: 8,8 mm, lengde: 16,9 mm), bikonveks, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "400" på den andre siden.

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tablett

Rød, oval (bredde: 9,5 mm, lengde: 18,3 mm), bikonveks, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "500" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bosulif er indisert til behandlingen av voksne pasienter med:

- nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF).
- Ph+ KML i KF, akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKIs) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke ansees som egnede behandlingsalternativer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes opp av en lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med KML.

Dosering

Nydiagnostisert KF Ph+ KML

Den anbefalte dosen er 400 mg bosutinib én gang daglig.

KF, AF eller BF Ph+ KML med resistens eller intoleranse mot tidligere behandling

Den anbefalte dosen er 500 mg bosutinib én gang daglig.

I kliniske studier fortsatte behandlingen med bosutinib for begge indikasjoner inntil sykdomsprogresjon eller intoleranse for behandling.

Dosejusteringer

I den kliniske fase 1/2-studien hos pasienter med KML som var resistente eller intolerante mot tidligere behandling, ble det tillatt doseopptrapping fra 500 mg til 600 mg sammen med mat én gang daglig hos pasienter som ikke viste komplett hematologisk respons (CHR) ved uke 8 eller komplett cytogenetisk respons (CcyR) ved uke 12, og som ikke hadde bivirkninger med alvorlighetsgrad 3 eller høyere relatert til legemiddelet under utprøving. I fase 3-studien hos pasienter med nydiagnostisert KF KML behandlet med 400 mg bosutinib ble det imidlertid tillatt med doseopptrapping i trinn på 100 mg opptil maksimalt 600 mg sammen med mat én gang daglig, hvis pasienten ikke hadde «breakpoint cluster region-Abelson» (BCR-ABL)-transkript $\leq 10\%$ ved måned 3, ikke hadde bivirkninger med alvorlighetsgrad 3 eller 4 på tidspunkt for opptrapping, og alle ikke-hematologiske toksisiteter av grad 2 var gått tilbake til minimum grad 1.

I den kliniske fase 1/2-studien hos pasienter med KML som var resistente eller intolerante mot tidligere behandling, og som startet behandlingen med ≤ 500 mg, hadde 93 (93/558; 16,7 %) pasienter doseopptrapping til 600 mg daglig.

I fase 3-studien hos pasienter med nydiagnostisert KF KML, og som startet med bosutinibbehandling på 400 mg, hadde totalt 46 pasienter (17,2 %) doseopptrapping til 500 mg. I tillegg hadde 5,6 % av pasientene i behandlingsgruppen som fikk bosutinib ytterligere doseopptrapping til 600 mg.

Doser høyere enn 600 mg/dag er ikke undersøkt og bør derfor ikke gis.

Dosejusteringer ved bivirkninger

Ikke-hematologiske bivirkninger

Dersom klinisk signifikant moderat eller alvorlig ikke-hematologisk toksisitet utvikles, bør bosutinib avbrytes, og behandlingen kan gjenopptas med en dose redusert med 100 mg én gang daglig når toksisiteten er opphørt. Dersom det er klinisk hensiktsmessig bør en ny opptrapping til dagsdosen som var aktuell før dosenedtrappingen vurderes (se pkt. 4.4). Doser på mindre enn 300 mg/dag har vært brukt hos pasienter, men effekt har ikke blitt fastslått.

Forhøyede levertransaminaser: Dersom økning i levertransaminaser $> 5 \times$ institusjonell øvre normalgrense (ULN) oppstår, bør bosutinib avbrytes inntil forbedring til $\leq 2,5 \times$ ULN og kan deretter gjenopptas med 400 mg én gang daglig. Hvis bedring tar lenger tid enn 4 uker, bør seponering av bosutinib vurderes. Hvis økning i transaminaser $\geq 3 \times$ ULN oppstår samtidig med økning av bilirubin $> 2 \times$ ULN og alkalisk fosfatase $< 2 \times$ ULN, bør bosutinib seponeres (se pkt. 4.4).

Diaré: Ved diaré NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grad 3-4 bør behandlingen med bosutinib avbrytes og kan gjenopptas med 400 mg én gang daglig ved bedring til grad ≤ 1 (se pkt. 4.4).

Hematologiske bivirkninger

Dosereduksjon er anbefalt ved alvorlig eller vedvarende nøytropeni og trombocytopeni som beskrevet i tabell 1:

Tabell 1 – Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni

ANC ^a < $1,0 \times 10^9/l$ og/eller blodplater < $50 \times 10^9/l$	Vent med bosutinib inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $\geq 50 \times 10^9/l$. Gjenoppta behandling med bosutinib med samme dose hvis bedring oppstår innen 2 uker. Hvis blodverdiene forblir lave i > 2 uker, reduser dosen med 100 mg ved bedring, og gjenoppta behandlingen. Ved gjentatt cytopeni, reduser dosen med ytterligere 100 mg ved bedring og gjenoppta deretter behandlingen. Doser lavere enn 300 mg/dag har blitt brukt, men effekt har ikke blitt fastslått.
---	--

^a ANC = absolutt nøytrofilitall (Absolute Neutrophil Count)

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen spesifikk doseanbefaling er nødvendig hos eldre. Det er begrenset erfaring med bruk hos eldre, og forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med serumkreatinin $> 1,5 \times$ ULN ble ekskludert fra KML-studiene. Under studiene ble det observert økt eksponering (areal under kurven [AUC]) hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nydiagnostisert KF Ph+ KML

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [Cl_{Cr}] 30 til 50 ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 300 mg bosutinib daglig sammen med mat (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 200 mg bosutinib daglig sammen med mat (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseopptrapping til 400 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eller til 300 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan vurderes for de som ikke opplever alvorlige eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis de ikke oppnår en tilstrekkelig hematologisk, cytogenetisk eller molekylær respons.

KF, AF eller BF Ph+ KML med resistens eller intoleranse mot tidligere behandling

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{Cr} 30 til 50 ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 400 mg bosutinib daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 300 mg bosutinib daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseopptrapping til 500 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eller til 400 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan vurderes for de som ikke har opplevd alvorlige eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis de ikke oppnår en tilstrekkelig hematologisk, cytogenetisk eller molekylær respons.

Hjertesykdom

I kliniske studier ble pasienter med ukontrollert eller signifikant hjertesykdom (f.eks. nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt eller ustabil angina) ekskludert. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med relevant hjertesykdom (se pkt. 4.4).

Nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom

I kliniske studier ble pasienter med nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom (f.eks. alvorlig oppkast og/eller diaré) ekskludert. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av bosutinib hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Bosulif skal tas oralt én gang daglig sammen med mat (se pkt. 5.2).

Dersom en dose glemmes med mer enn 12 timer, skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den vanlige dosen påfølgende dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Unormal leverfunksjon

Behandling med bosutinib er assosiert med forhøyet nivå av serumtransaminaser (alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT]). Forhøyet nivå av transaminaser oppsto generelt tidlig i behandlingsperioden. Blant de som fikk forhøyede transaminaser (av enhver grad), oppsto den første hendelsen i løpet av de første tre månedene hos > 80 % av pasientene. Hos pasienter som får bosutinib bør det tas leverfunksjonstester før behandlingsstart, og månedlig de første 3 månedene av behandlingen, og som klinisk indisert.

Pasienter med forhøyede transaminaser bør håndteres med midlertidig avbrudd av bosutinib (dosereduksjon vurderes etter bedring til grad 1 eller baseline), og/eller seponering av bosutinib. Forhøyede transaminaser, spesielt ved sammenfallende bilirubinøkning, kan være et tidlig tegn på legemiddelindusert leverskade, og pasientene bør behandles på en hensiktsmessig måte (se pkt. 4.2 og 4.8).

Diaré og oppkast

Behandling med bosutinib er assosiert med diaré og oppkast. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom. Det bør foretas en grundig nytte/risiko-vurdering, da pasienter med slik sykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Pasienter med diaré og oppkast bør få standardbehandling, inkludert legemidler som motvirker diaré, kvalmestillende midler og/eller væskeerstatning. I tillegg kan diaré og oppkast også håndteres ved

midlertidig avbrudd av bosutinib, dosereduksjon og/eller seponering av bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8). Det kvalmestillende midlet domperidon har potensiale for en økt forlengelse av QT-intervallet (QTc) og kan forårsake 'torsade de pointes'-arytmier. Samtidig administrasjon med domperidon bør derfor unngås, og det skal kun brukes dersom andre legemidler ikke har effekt. I slike situasjoner er det påkrevd med en individuell nytte/risiko-vurdering, og pasienter bør monitoreres for forekomst av QTc-forlengelse.

Myelosuppresjon

Behandling med bosutinib er assosiert med myelosuppresjon, definert som anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Fullstendig blodtelling bør utføres ukentlig den første måneden, og deretter månedlig eller som klinisk indisert. Myelosuppresjon bør/kan håndteres ved midlertidig avbrudd av bosutinib, dosereduksjon og/eller seponering av bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Væskeretensjon

Behandling med bosutinib kan være assosiert med væskeretensjon, inkludert perikardial effusjon, pleuraeffusjon, lungeødem og/eller perifert ødem. Pasienter bør monitoreres og gis standardbehandling. I tillegg kan væskeretensjon håndteres ved midlertidig avbrudd av bosutinib, dosereduksjon og/eller seponering av bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Serumlipase

Forhøyet nivå av serumlipase har blitt observert. Forsiktighet anbefales hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt. Ved tilfeller hvor forhøyet lipase er ledsaget av abdominale symptomer bør behandling med bosutinib avbrytes og egnede diagnostiske tester vurderes for å utelukke pankreatitt (se pkt. 4.2).

Infeksjoner

Bosutinib kan predisponere pasienter for infeksjoner med bakterier, sopp, virus eller parasitter.

Proarytmisk potensiale

Automatisk maskinlest QTc-forlengelse uten ledsagende arytmier har blitt observert. Bosutinib bør administreres med forsiktighet hos pasienter som har hatt eller er predisponert for QTc-forlengelse, som har ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi, eller som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc, f.eks. antiarytmiske legemidler og andre substanser som kan forlenge QTc (se pkt. 4.5). Hypokalemi og hypomagnesemi kan forsterke denne effekten ytterligere.

Monitorering for en effekt på QTc er anbefalt og elektrokardiogram (EKG) ved baseline er anbefalt før behandlingsstart med bosutinib og som klinisk indisert. Hypokalemi og hypomagnesemi må korrigeres før administrering av bosutinib og bør monitoreres periodisk under behandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Behandling med bosutinib kan føre til klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon hos KML-pasienter. Det er observert en reduksjon over tid i estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) hos pasienter som ble behandlet med bosutinib i kliniske studier. Hos pasienter med nydiagnostisert KF KML som ble behandlet med 400 mg, var median reduksjon i eGFR fra baseline på 4,9 ml/min/1,73 m² ved 3 måneder, 9,2 ml/min/1,73 m² ved 6 måneder og 11,1 ml/min/1,73 m² ved 12 måneder. Behandlingsnaive KML-pasienter som ble behandlet med 500 mg fikk en median reduksjon i eGFR på 5,1 ml/min /1,73 m² ved 3 måneder, 9,2 ml/min/1,73 m² ved 12 måneder og opptil 16,3 ml/min/1,73 m² i inntil 5 år med oppfølging for pasienter under behandling. Pasienter med allerede behandlet og avansert KML som fikk 500 mg, hadde en median reduksjon i eGFR på 5,3 ml/min/1,73 m² ved 3 måneder; 7,6 ml/min/1,73 m² ved 12 måneder og opptil 10,9 ml/min/1,73 m² i inntil 4 år med behandling. Det er viktig at nyrefunksjonen vurderes før behandlingsstart og overvåkes nøye under behandling med bosutinib. Dette gjelder spesielt hos pasienter med eksisterende nyreproblemer, eller hos pasienter som har risiko for renal dysfunksjon, inkludert pasienter som samtidig bruker legemidler med potensiale for nefrotoksisitet, f.eks. diuretika, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensinreseptorblokkere og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID).

I en studie på nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen for bosutinib hos personer med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon anbefales hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med serumkreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$ ble ekskludert fra KML-studiene. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det under studiene observert økt eksponering (AUC) hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kliniske data er svært begrensede (n=3) hos KML-pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som får en opptrappet dose med 600 mg bosutinib.

Alvorlige hudreaksjoner

Bosutinib kan fremkalle alvorlige hudreaksjoner, slik som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Bosutinib skal seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig hudreaksjon under behandling.

Tumorlysesyndrom

På grunn av risiko for tumorlysesyndrom (TLS) anbefales korrigerende av klinisk signifikant dehydrering og behandling av høye urinsyrenivåer før oppstart med bosutinib (se pkt. 4.8).

Hepatitt B-reaktivering

Reaktivering av hepatitt B (HBV) hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene fikk Bcr-Abl-TKI. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med bosutinib. Ekspert på leversykdom og behandling av HBV bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv HBV-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med bosutinib til tross for positiv HBV-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Cytokrom P-450 (CYP)3A-hemmere

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås, da en økning i plasmakonsentrasjonen av bosutinib vil oppstå (se pkt. 4.5).

Valg av et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensiale for CYP3A-hemming, er anbefalt dersom det er mulig.

Hvis en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer må administreres under behandling med bosutinib, bør et avbrudd i bosutinibbehandlingen eller en dosereduksjon av bosutinib vurderes.

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige eller moderate CYP3A-induktorer bør unngås, da det vil føre til en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av bosutinib (se pkt. 4.5).

Effekt av mat

Produkter med grapefrukt, inkludert grapefruktjuice og annen mat som er kjent for å hemme CYP3A, bør unngås (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på bosutinib

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige CYP3A-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruktprodukter inkludert grapefruktjuice) eller moderate CYP3A-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til flukonazol, ciprofloksasin, erytromycin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib) bør unngås, da det vil føre til en økning i plasmakonsentrasjon av bosutinib.

Vis forsiktighet hvis svake CYP3A-hemmere brukes samtidig med bosutinib. Valg av et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med intet eller minimalt potensiale for enzymhemming, er anbefalt dersom det er mulig.

Dersom en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer må administreres under behandling med bosutinib, bør et avbrudd i bosutinibbehandlingen eller en dosereduksjon av bosutinib vurderes.

I en studie med 24 friske personer der 5 daglige doser med 400 mg ketokonazol (en kraftig CYP3A-hemmer) ble administrert sammen med én enkeltdose på 100 mg bosutinib under fastende forhold, økte ketokonazol C_{max} for bosutinib med 5,2 ganger og bosutinib AUC i plasma med 8,6 ganger sammenlignet med administrering av kun bosutinib.

I en studie med 20 friske personer der én enkeltdose på 125 mg aprepitant (en moderat CYP3A-hemmer) ble administrert sammen med én enkeltdose på 500 mg bosutinib etter måltid, økte aprepitant C_{max} for bosutinib med 1,5 ganger og AUC av bosutinib i plasma med 2,0 ganger sammenlignet med administrering av kun bosutinib.

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige CYP3A-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt) eller moderate CYP3A-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør unngås, da det vil føre til en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av bosutinib.

Basert på den omfattende reduksjonen i eksponeringen for bosutinib som oppstod da bosutinib ble gitt samtidig med rifampicin, er det lite trolig at en doseøkning av bosutinib, ved samtidig administrering med kraftige eller moderate CYP3A-induktorer, vil være tilstrekkelig til å kompensere for eksponeringstapet.

Forsiktighet må utvises dersom svake CYP3A-induktorer blir brukt samtidig med bosutinib. Samtidig administrering av en enkeltdose bosutinib og 6 daglige doser av 600 mg rifampicin sammen med mat hos 24 friske personer, viste at eksponeringen for bosutinib (C_{max} og AUC i plasma) ble redusert med henholdsvis 14 % og 6 %, sammenlignet med verdiene oppnådd ved administrering av kun 500 mg bosutinib.

Protonpumpehemmere (PPI)

Forsiktighet bør utvises når bosutinib administreres samtidig med PPI. Korttidsvirkende antacida bør vurderes som et alternativ til PPI, og bosutinib og antacida bør administreres til forskjellige tidspunkt (dvs. ta bosutinib om morgenen og antacida på kvelden) dersom mulig. Bosutinib viser en pH-avhengig vannløselighet *in vitro*. Når en enkeltdose bosutinib (400 mg) ble administrert samtidig med gjentatte orale doser av lansoprazol (60 mg) i en studie med 24 friske, fastende personer, ble C_{max} og AUC for bosutinib redusert med henholdsvis 54 % og 74 % av verdien sammenlignet med når det kun ble gitt bosutinib (400 mg).

Effekten av bosutinib på andre legemidler

I en studie med 27 friske personer der én enkeltdose på 500 mg bosutinib ble administrert sammen med én enkeltdose på 150 mg dabigatraneteksilatmesylat (et P-glykoproteinsubstrat [P-gp]) etter måltid, økte ikke bosutinib C_{max} eller AUC av dabigatran i plasma sammenlignet med administrering av kun dabigatraneteksilatmesylat. Studieresultatene indikerer at bosutinib ikke har klinisk relevant P-gp-hemmende effekt.

En *in vitro*-studie indikerer at det er lite trolig at interaksjoner med andre legemidler vil oppstå ved terapeutiske doser som et resultat av bosutinibs induksjon av metabolismen til legemidler som er substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

In vitro-studier indikerer at det er lite trolig at kliniske legemiddelinteraksjoner vil oppstå ved terapeutiske doser som et resultat av bosutinibs hemming av metabolismen til legemidler som er substrater for CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5.

In vitro-studier indikerer at bosutinib har et lavt potensial for å hemme brystkreftresistensprotein (BCRP, systemisk), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3, organisk kationtransportør (OCT)2 ved klinisk relevante konsentrasjoner, men kan ha potensial for å hemme BCRP i mage-tarm-kanalen og OCT1.

Antiarytmiske legemidler og andre virkestoffer som kan forlenge QT

Bosutinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle QT-forlengelse, inkludert pasienter som tar antiarytmiske legemidler slik som amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse slik som klorokin, halofantrin, klaritromycin, domperidon, haloperidol, metadon og moksifloksacin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner bør bli rådet til å bruke sikker prevensjon og unngå graviditet under behandling med bosutinib. I tillegg bør pasienten opplyses om at oppkast og diaré kan redusere effekten av p-piller ved å forhindre komplett absorpsjon.

Graviditet

Det er begrenset data på bruk av bosutinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bosutinib er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom bosutinib brukes under graviditet eller pasienten blir gravid mens bosutinib brukes, må hun informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om bosutinib og metabolitter blir utskilt i morsmelk hos mennesker. En studie av [^{14}C] radiomerket bosutinib gitt til rotter demonstrerte utskillelse av bosutinib-derivert radioaktivitet i melk (se pkt. 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med bosutinib.

Fertilitet

Basert på prekliniske funn kan bosutinib ha potensielle til å svekke reproduksjonen og fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

Menn som behandles med bosutinib bør søke råd vedrørende oppbevaring av sæd før behandling, da det er en risiko for at behandling med bosutinib kan gi nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bosutinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som tar bosutinib og som opplever svimmelhet, fatigue, synsforstyrrelser eller bivirkninger med

potensiell innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner på en trygg måte, bør unngå disse aktivitetene så lenge bivirkningene vedvarer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt fikk 1272 pasienter med leukemi minst én dose bosutinib som eneste legemiddel. Median varighet av behandlingen var på 13,8 måneder (fra 0,03 til 123,3 måneder). Disse pasientene var enten nydiagnostiserte med KF KML, eller var resistente eller intolerante mot tidligere behandling for KML i kronisk, akselerert eller blastfase, eller Ph+ akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Av disse pasientene var 268 (400 mg startdose) og 248 (500 mg startdose) fra 2 fase 3-studier med tidligere ubehandlede KML-pasienter, og henholdsvis 570 og 63 var fra to fase 1/2-studier av tidligere behandlede Ph+ leukemier, og 123 pasienter fra en fase 4-studie med tidligere behandlet KML. Median varighet av behandlingen var henholdsvis 14,1 måneder (fra 0,3 til 24,7 måneder), 61,6 måneder (0,03 til 99,6 måneder), 11,1 måneder (fra 0,03 til 123,3 måneder), 30,2 måneder (fra 0,3 til 85,6 måneder) og 5,7 måneder (fra 0,07 til 17,8 måneder). Sikkerhetsanalysene inkluderte data fra en pågående forlengelsesstudie.

Det ble rapportert minst én bivirkning, uavhengig av toksisitetsgrad, hos 1240 (97,5 %) av pasientene. De vanligste bivirkningene, som ble rapportert hos ≥ 20 % av pasientene, var diaré (78,1 %), kvalme (40,8 %), trombocytopeni (34,9 %), abdominale smerter (34,0 %), oppkast (33,0 %), utslett (31,5 %), anemi (25,6 %), pyreksi (21,8 %), fatigue (21,4 %) og økt ALAT (25,0 %). Minst én grad 3 eller grad 4 bivirkning ble rapportert hos 814 (63,9 %) av pasientene. Grad 3 eller grad 4 bivirkninger rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var trombocytopeni (20,3 %), anemi (10,2 %), nøydropeni (10,5 %), økt ALAT (12,7 %), diaré (9,6 %), utslett (5,0 %), økt lipase (8,2 %) og økt ASAT (5,8 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger var rapportert hos pasienter i kliniske studier med bosutinib (tabell 2). De representerer en evaluering av bivirkningsdata fra 1272 pasienter med enten nylig diagnostisert KF KML eller med KML i kronisk, akselerert eller blastfase, som var resistente eller intolerante mot tidligere behandling, eller Ph+ ALL som hadde fått minst én dose bosutinib som eneste legemiddel. Disse bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 - Bivirkninger av bosutinib*

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i luftveier, infeksjon i øvre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier), nasofaryngitt
Vanlige	Pneumoni (inkludert atypisk pneumoni), influensa, bronkitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Trombocytopeni (inkludert redusert platetall), nøydropeni (inkludert redusert antall nøytrofile), anemi (inkludert redusert hemoglobin)
Vanlige	Leukopeni (inkludert redusert antall hvite blodceller)
Mindre vanlige	Febril nøydropeni, granulocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Anafylaktisk sjokk, hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Vanlige	Dehydrering, hyperkalemi, hypofosfatemi

Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet, dysgeusi
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Perikardial effusjon, forlenget QTc på elektrokardiogram (inkludert langt QTc-syndrom)
Mindre vanlige	Perikarditt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon (inkludert økt blodtrykk, økt systolisk blodtrykk, essensiell hypertensjon, hypertensiv krise)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Dyspné, hoste
Vanlige	Pleuraeffusjon
Mindre vanlige	Pulmonal hypertensjon, respirasjonssvikt, akutt lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter (inkludert abdominalt ubehag, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter, abdominal ømhet, gastrointestinal smerte)
Vanlige	Gastritt, gastrointestinal blødning (inkludert analblødning, mageblødning, tarmblødning, gastrointestinal blødning (nedre del), rektalblødning)
Mindre vanlige	Pankreatitt (inkludert akutt pankreatitt)
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	Økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase
Vanlige	Hepatotoksisitet (inkludert hepatitt, toksisk hepatitt, leversykdom), unormal leverfunksjon (inkludert unormal leverfunksjonstest, økt leverfunksjon, økt transaminase), økt bilirubin i blodet (inkludert hyperbilirubinemi), økt gamma-glutamyltransferase
Mindre vanlige	Leverskade (inkludert legemiddelindusert leverskade)
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett (inkludert generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett)
Vanlige	Urtikaria, akne, pruritus
Mindre vanlige	Eksfoliativt utslett, legemiddelutslett
Sjeldne	Erytema multifforme
Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom**, toksisk epidermal nekrolyse**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi, rygg smerter
Vanlige	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Akutt nyresvikt, nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi, asteni, ødem (inkludert ansiktsødem, lokalt ødem, perifert ødem), fatigue (inkludert malaise)
Vanlige	Bryst smerter (inkludert ubehag i brystet), smerter
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økt lipase (inkludert hyperlipasemi)
Vanlige	Økt kreatinin i blod, økt amylase, økt kreatinfosfokinase i blod

** Bivirkning identifisert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelsene inkludert nedenfor er basert på sikkerhetspopulasjonen på 1272 pasienter som fikk minst én dose bosutinib for enten nydiagnostisert KF KML, eller KF, AF, BF KML som var resistent

eller intolerant mot tidligere behandling, eller Ph+ ALL.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Av de 297 (23 %) pasientene hvor anemi var rapportert som en bivirkning, avbrøt 3 pasienter behandlingen med bosutinib på grunn av anemi. Hos disse pasientene ble maksimum toksisitet av grad 1 eller 2 sett hos 174 (58 %) av pasientene, grad 3 hos 96 (32 %) av pasientene og grad 4 hos 27 (9 %) av pasientene. Hos pasientene var median tid til første hendelse 28 dager (fra 1 til 2633 dager) og median varighet per hendelse var 15 dager (fra 1 til 1529 dager).

Av de 197 (15 %) pasientene hvor nøytropeni var rapportert som bivirkning avbrøt 15 pasienter bosutinib på grunn av nøytropeni. Hendelser med maksimum grad 1 eller 2 ble sett hos 63 (32 %) pasienter. Nøytropeni med maksimum toksisitet av grad 3 var sett hos 90 (46 %) pasienter og av grad 4 hos 44 (22 %) pasienter. Median tid til første hendelse var på 59 dager (fra 27 til 505 dager), og median varighet av en hendelse var 15 dager (fra 1 til 913 dager).

Av de 445 (35 %) pasientene hvor trombocytopeni var rapportert som en bivirkning avbrøt 41 (9 %) pasienter behandlingen med bosutinib på grunn av trombocytopeni. Hendelser med maksimum grad 1 eller 2 ble sett hos 186 (42 %) pasienter. Trombocytopeni med maksimum toksisitet av grad 3 var sett hos 161 (36 %) av pasientene og grad 4 hos 98 (22 %) av pasientene. Hos pasientene med trombocytopeni som bivirkning var median tid til første hendelse 28 dager (fra 1 til 1688 dager), og median varighet per hendelse var 15 dager (fra 1 til 1762 dager).

Sykdommer i lever og galleveier

Hos pasienter hvor forhøyet ALAT eller ASAT (alle grader) var rapportert som bivirkninger, var observert median tid for inntreden 29 dager (med inntreden fra 1 til 2465 dager for ALAT og ASAT). Median varighet av en hendelse var henholdsvis 18 dager (fra 1 til 775 dager) for ALAT, og 15 dager (fra 1 til 803 dager) for ASAT.

Under hele utviklingsprogrammet oppsto sammenfallende økning av transaminaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ og bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ med alkalisk fosfatase $< 2 \times \text{ULN}$ uten alternativ årsak hos ett individ (1/1611 ($< 0,1 \%$)) som fikk behandling med bosutinib. Denne observasjonen ble gjort i en studie på bosutinib i kombinasjon med letrozol hos en pasient med metastatisk brystkreft.

Hepatitt B-reaktivering

Hepatitt B-reaktivering er rapportert i forbindelse med Bcr-Abl-TKI. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

Av de 994 (78 %) pasientene som opplevde diaré, var det 10 pasienter som seponerte bosutinib på grunn av dette. Samtidige legemidler for behandling av diaré ble gitt til 662 (66 %) av pasientene. Diaré med maksimum toksisitet av grad 1 eller 2 var sett hos 88 % av pasientene, grad 3 hos 12 % av pasientene og én pasient ($< 1 \%$) opplevde en grad 4 hendelse. Blant pasientene med diaré var median tid til første hendelse 2 dager (fra 1 til 2415 dager) og median varighet av enhver grad av diaré var 2 dager (fra 1 til 2511 dager).

Hos de 994 pasientene med diaré ble det hos 180 pasienter (18 %) gjort et avbrudd i behandlingen, og av disse gjenopptok 170 (94 %) behandlingen med bosutinib. Av de som gjenopptok behandlingen, hadde 167 (98 %) ingen senere hendelse eller avbrudd av bosutinib som følge av diaré.

Hjertesykdommer

Fire pasienter (0,3 %) fikk forlengelse av QTcF-intervallet (større enn 500 ms). Ni (0,8 %) pasienter fikk en økning i QTcF fra baseline som oversteg 60 ms. Pasienter med ukontrollert eller signifikant kardiovaskulær sykdom, inkludert QTc-forlengelse ved baseline, var ikke inkludert i kliniske studier (se pkt. 5.1 og 5.3).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdose

Erfaring med overdosering av bosutinib i kliniske studier var begrenset til isolerte tilfeller. Ved overdosering av bosutinib bør pasienten overvåkes og gis egnet støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC kode: L01X E14

Virkningsmekanisme

Bosutinib tilhører en farmakologisk legemiddelklasse kjent som kinasehemmere. Bosutinib hemmer unormal BCR-ABL kinase som fører til KML. Modelleringsstudier indikerer at bosutinib bindes til kinasedomenet av BCR-ABL. Bosutinib er også en hemmer av Src-kinasefamilien, inkludert Src, Lyn og Hck. Bosutinib hemmer minimalt platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor og c-Kit.

In vitro-studier viser at bosutinib hemmer proliferasjon og overlevelse av etablerte KML-cellelinjer, Ph⁺ ALL-cellelinjer og pasientderiverte primære primitive KML-celler. Bosutinib hemmet 16 av 18 imatinibresistente former av BCR-ABL uttrykt i murine myeloide cellelinjer. Behandling med bosutinib reduserte størrelsen av voksende KML-tumorer i nakne mus og hemmet veksten av murine myeloide tumorer som uttrykte imatinibresistente former av BCR-ABL. Bosutinib hemmet også reseptor tyrosinkinase c-Fms-, EphA- og B-reseptorer, Trk-kinasefamilien, Axl-kinasefamilien, Tec-kinasefamilien, enkelte medlemmer av ErbB-familien, non-reseptor tyrosinkinase Csk, serin/treonin-kinaser av Ste20-familien og 2 kalmodulinavhengige proteinkinaser.

Farmakodynamiske effekter

Effekten av administrering av 500 mg bosutinib på korrigert QTc ble evaluert i en randomisert, enkeltdose, dobbeltblindet (med hensyn til bosutinib), crossover, placebo- og åpen moksifloksacin-kontrollert studie på friske personer.

Data fra denne studien indikerte at bosutinib ikke forlenget QTc hos friske personer behandlet med dosen på 500 mg daglig med mat, og under betingelser som gir supratherapeutisk plasmakonsentrasjon. Etter administrering av en oral enkeltdose på 500 mg bosutinib (terapeutisk dose) og 500 mg bosutinib med 400 mg ketokonazol (for å oppnå supratherapeutisk konsentrasjon av bosutinib) til friske personer, var den øvre grensen av det 1-sidige 95 % konfidensintervallet (KI) rundt gjennomsnittlig endring i QTc mindre enn 10 ms ved alle tidspunkter etter dosering, og ingen bivirkninger som tydet på forlengelse av QTc ble observert.

I en studie hos personer med nedsatt leverfunksjon ble det observert en økt frekvens av QTc-forlengelse > 450 ms, med nedadgående leverfunksjon. I den kliniske fase 1/2-studien med pasienter med tidligere behandlet Ph⁺ leukemi, ble det observert QTcF-intervall-enderinger > 60 ms fra baseline hos 6 (1,1 %) av 562 pasienter. I den kliniske fase 3-studien hos pasienter med nydiagnostisert KF KML som ble behandlet med 400 mg bosutinib, var det ingen pasienter i behandlingsgruppen som fikk bosutinib, som hadde en økning på > 60 ms fra baseline når QT-intervallet ble korrigert med Fridericia-formelen (QTcF). I den kliniske fase 3-studien med pasienter med nylig diagnostisert Ph⁺ KF KML som ble behandlet med 500 mg bosutinib, ble det observert QTcF-intervall-enderinger > 60 ms fra baseline hos 2 (0,8 %) av 248 pasienter som fikk bosutinib. Et proarytmisk potensiale hos bosutinib kan ikke utelukkes.

Klinisk effekt

Klinisk studie av tidligere ubehandlet KF KML

Bosutinib 400 mg-studie

En toarmet, åpen, multisenter-, fase 3-, superioritetsstudie ble utført for å undersøke effekt og sikkerhet av 400 mg bosutinib én gang daglig sammenlignet med 400 mg imatinib én gang daglig hos voksne pasienter med nydiagnostisert Ph⁺ KF KML. Studien randomiserte 536 pasienter (268 i hver behandlingsgruppe) med Ph⁺ eller Ph⁻ nydiagnostisert KF KML ('intent-to-treat' populasjon [ITT]) inkludert 487 pasienter med Ph⁺ KML som uttrykker b2a2- og/eller b3a2-transkript og baseline BCR-ABL-kopier > 0 (modifisert 'intent-to-treat' populasjon [mITT]).

Det primære effektendepunktet var andelen som viste «major» molekylær respons (MMR) ved 12 måneder (48 uker) i behandlingsgruppen som fikk bosutinib, sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen. MMR ble definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (tilsvarende ≥ 3 -log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkript vurdert av sentrallaboratoriet. De sekundære effektendepunktene inkluderte MMR ved 18 måneder, varighet av MMR, CCyR frem til og med 12 måneder, varighet av CCyR, hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS). Komplette cytogenetiske respons ved måned 12, et sekundært endepunkt, var definert som fravær av Ph⁺-metafaser i kromosombåndanalyse av ≥ 20 metafaser hentet fra beinmargaspirat eller MMR hvis en adekvat cytogenetisk vurdering ikke var tilgjengelig. P-verdier for andre endepunkter enn MMR ved 12 måneder og CCyR frem til og med 12 måneder er ikke justert for multiple sammenligninger.

Baselinekarakteristikk for mITT-populasjonen var godt balansert mellom de 2 behandlingsgruppene med hensyn til alder (median alder var 52 år for bosutinibgruppen og 53 år for imatinibgruppen med henholdsvis 19,5 % og 17,4 % pasienter som var 65 år eller eldre); kjønn (henholdsvis 42,3 % og 44,0 % kvinner) og rase (henholdsvis 77,6 % og 77,2 % hvite, 12,2 % og 12,4 % asiater, 4,1 % og 4,1 % svarte eller afroamerikanere og 5,7 % og 5,8 % andre, samt 1 ikke kjent i hver gruppe).

Etter minst 12 måneder med oppfølging i mITT-populasjonen fikk 77,6 % av pasientene som ble behandlet med bosutinib (N = 241) og 72,4 % av pasientene som ble behandlet med imatinib (N = 239) fortsatt førstelinjebehandling.

Etter minst 12 måneder med oppfølging i mITT-populasjonen var seponeringer grunnet sykdomsprogresjon til AF eller BF KML for bosutinibbehandlede pasienter på 0,4 % sammenlignet med 1,7 % for imatinibbehandlede pasienter. Fem bosutinibbehandlede pasienter og 7 imatinibbehandlede pasienter utviklet AF KML eller BF KML. Seponeringer grunnet suboptimal respons eller behandlingssvikt vurdert av utprøver forekom hos 2,0 % av pasientene i den bosutinibbehandlede gruppen sammenlignet med 6,3 % av pasientene i den imatinibbehandlede gruppen. Én pasient som fikk bosutinib, og 7 pasienter som fikk imatinib, døde i løpet av studien.

Effektresultatene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 – Sammendrag av MMR ved måned 12 og 18 samt CCyR frem til og med måned 12 i behandlingsgruppen i mITT-populasjonen

Respons	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Ensidet p-verdi
«Major» molekylær respons (n, %)			
MMR ved måned 12 (95 % KI)	116 (47,2) ^a (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 ^a
MMR ved måned 18 (95 % KI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 ^b
Komplett cytogenetisk respons frem til og med måned 12 (n, %)			
CCyR (95 % KI)	190 (77,2) ^a (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 ^a

NB: MMR ble definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (samsvarer med ≥ 3 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet. Komplett cytogenetisk respons ble definert som fravær av Ph⁺-metafaser i kromosombåndanalyse på ≥ 20 metafaser uthentet fra beinmargaspirat eller MMR hvis en adekvat cytogenetisk vurdering ikke var tilgjengelig.

Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster-region» – Abelson; KI = konfidensintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = komplett cytogenetisk respons; mITT = modifisert 'intent-to-treat'; MMR = major molekylær respons; N/n = antall pasienter; Ph⁺ = Philadelphiakromosom-positiv.

^a Statistisk signifikant sammenligning ved det forhåndsspesifiserte signifikansnivået; basert på en CMH-test stratifisert av geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

^b Basert på en CMH-test stratifisert av geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Ved måned 12 var MR⁴-raten (definert som $\leq 0,01$ % BCR-ABL [tilsvarende ≥ 4 logreduksjon fra standardisert baseline] med minimum 9800 ABL-transkripter) høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib, sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen (hhv. 20,7 % [95 % KI: 15,7 %, 25,8 %] versus 12,0 % [95 % KI: 7,9 %, 16,1 %], ensidet p-verdi = 0,0052).

Ved måned 3, 6 og 9 var andelen av pasienter med MMR høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib (tabell 4).

Tabell 4 – Sammenligning av MMR ved måned 3, 6 og 9 per behandlingsgruppe i mITT-populasjonen

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

NB: Prosentandeler var basert på antall pasienter i hver behandlingsgruppe. MMR var definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (samsvarer med ≥ 3 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet.

Forkortelser: BCR-ABL = "breakpoint cluster region" – Abelson; KI = konfidensintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CML = kronisk myelogen leukemi; mITT = modifisert 'intent-to-treat'; MMR = major molekylær respons; Ph⁺ = Philadelphiakromosom-positiv.

^a p-verdi basert på en CMH-test stratifisert av geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Den kumulative forekomsten av MMR justert for konkurrerende risiko for seponering av behandling uten MMR var høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib, sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen (45,1 % [95 % KI: 38,8 %, 51,2 %] versus 33,7 % [95 % KI: 27,8 %, 39,6 %] ved uke 48; hasardratio [HR] fra en stratifisert proporsjonal subdistribusjonal hasard-modell: 1,35 [95 % KI: 1,07; 1,70], ensidet p-verdi = 0,0086). Median tid til MMR for respondenter var på 24,7 uker versus 36,3 uker for behandlingsgruppen som fikk hhv. bosutinib og imatinib i mITT-populasjonen.

Den kumulative forekomsten av CCyR justert for konkurrerende risiko for seponering av behandling uten CCyR var høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen (79,1 % [95 % KI: 73,4 %, 83,7 %] versus 67,3 % [95 % KI: 60,9 %, 72,8 %] ved uke 48; HR: 1,38, [95 % KI: 1,13; 1,68]; ensidet p-verdi = 0,0003). Median tid til CCyR (kun respondenter) var 23,9 uker i bosutinibgruppen sammenlignet med 24,3 uker for imatinibgruppen.

Kaplan-Meier-estimer av OS ved 48 uker for bosutinib- og imatinib-pasienter i mITT-populasjonen var på hhv. 99,6 % (95 % KI: 97,1 %, 99 %) og 97,9 % (95 % KI: 95,0 %, 99,1 %).

Ingen flere dødsfall eller transformasjoner inntraff i ITT-populasjonen.

Klinisk studie ved imatinibresistens eller intolerant KML i KF, AF og BF

En enarmet, åpen, multisenter fase 1/2-studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet ved bruk av 500 mg bosutinib én gang daglig hos pasienter med imatinibresistent eller -intolerant KML med separate kohorter for kronisk, akselerert og blastfase sykdom tidligere behandlet med én TKI (imatinib) eller flere enn én TKI (imatinib etterfulgt av dasatinib og/eller nilotinib).

I denne studien ble 570 pasienter behandlet med bosutinib, inkludert KF KML pasienter som tidligere var behandlet med kun én TKI (imatinib), KF KML pasienter som tidligere var behandlet med imatinib og med minst én TKI i tillegg (dasatinib og/eller nilotinib), pasienter med KML i akselerert eller blastfase som tidligere var behandlet med minst én TKI (imatinib) og pasienter med Ph+ ALL som tidligere var behandlet med minst én TKI (imatinib).

Det primære effektendepunktet i studien var ”major” cytogenetisk respons (MCyR) raten ved uke 24 hos pasienter med imatinibresistent KF KML som tidligere var behandlet med bare én TKI (imatinib). Andre effektendepunkter inkluderte den kumulative MCyR-raten, tid til og varighet av MCyR og tid til og varighet av CHR hos pasienter med KF KML som tidligere var behandlet med kun én TKI (imatinib). For pasienter som tidligere var behandlet med både imatinib og ytterligere minst én TKI, inkluderte endepunktene den kumulative MCyR-raten, tid til og varighet av MCyR og tid til og varighet av CHR. For pasienter med AF og BF KML som tidligere var behandlet med minst én TKI (imatinib) var endepunktene kumulativ total hematologisk respons (OHR) og tid til og varighet av OHR. Andre effektendepunkter inkluderte endring til AF/BF, progresjonsfri overlevelse og OS hos alle kohortene.

KF

Effektresultatene for pasienter med Ph+ KF KML som tidligere var behandlet med imatinib og minst én TKI i tillegg (minimum oppfølging på 48 måneder, median behandlingsvarighet på 9 måneder og 24,4 % fremdeles på behandling ved 48 måneder) og resultater for Ph+ KF KLM-pasienter som tidligere var behandlet med imatinib alene (minimum oppfølgingstid på 60 måneder, median behandlingsvarighet på 26 måneder og 40,5 % fremdeles på behandling ved 60 måneder), er presentert i tabell 5.

AF- og BF-pasienter med KLM

Effektresultatene for pasienter med AF (minimum 48 måneders oppfølging, median behandlingsvarighet på 10 måneder og 17,7 % fremdeles på behandling ved 48 måneder) og BF (minimum

48 måneders oppfølging, median behandlingsvarighet på 2,8 måneder og 3,1 % fremdeles på behandling ved 48 måneder) Ph+ KML er fremstilt i tabell 5.

Tabell 5 – Effekresultater hos tidligere behandlede pasienter med KML i kronisk og akselerert fase*

	Ph+ KF KML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph+ KF KML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Akselerert fase tidligere behandlet med minst imatinib	Blastfase tidligere behandlet med minst imatinib
Kumulativ cytogenetisk respons^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95 % KI)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95 % KI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1(23,6; 41,6)	30,6(20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Tid til MCyR for respondere alene^b, uker (95 % KI)	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)
Varighet av MCyR^b	N=156	N=45	N=29	N=20
K-M ved år 1/2, % (95 % KI)^c	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
K-M ved år 4/5, % (95 % KI)^c	71,1 (62,6; 78,0)	69,3(52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
Median, uker (95 % KI)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Kumulativ hematologisk respons^d	N=283	N=117	N=72	N=60
Total, % (95 % KI)	N/A	N/A	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
Major, % (95 % KI)	N/A	N/A	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
Komplett, % (95 % KI)	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
Tid til OHR for respondere alene, uker (95 % KI)	N/A	N/A	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
Varighet av CHR/OHR^e	N=245	N=86	N=41	N=17
K-M ved år 1/2, % (95 % KI)^c	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
K-M ved år 4/5, % (95 % KI)^c	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
Median, uker (95 % KI)	N/R	N/R	207,0(63,1;N/E)	32,0 (29,0; 54,6)
Endring til AF/BF^f	N=284	N=119	N=79	N/A
Endring under behandling, n	15	5	3	
Progresjonsfri overlevelse^{fg}	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M ved år 1/2, % (95 % KI)^c	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1(6,6; 29,3)
K-M ved år 4/5, % (95 % KI)	72,5 (65,6; 78,2)	65,1(53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
Median, mnd. (95 % KI)	N/R	N/R	22,1 (14,6; N/E)	4,4 (3,2; 8,5)
Total overlevelse^{fg}	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M ved år 1/2, % (95 % KI)^c	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
K-M ved år 4/5, % (95 % KI)^c	83,1(77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
Median, mnd. (95 % KI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

* For effekresultatene i undergruppen av pasienter som tilhører godkjent indikasjon, se ovenstående tekst.

Dato for snapshot: 2. okt. 2015

Cytogenetiske responskriterier: "Major" cytogenetisk respons inkluderer komplett [0 % Ph+ metafaser fra beinmarg eller < 1 % positive celler fra fluoriserende in situ-hybridisering (FISH)] eller partiell (1-35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons var basert på prosentandel Ph+-metafaser blant ≥ 20 celler i metafase i hver beinmargsprøve. FISH-analyse (≥ 200 celler) kunne benyttes ved cytogenetisk respons post-baseline hvis ≥ 20 metafaser ikke var tilgjengelig.

Total hematologisk respons (OHR) = "major" hematologisk respons (komplett hematologisk respons + ingen tegn på leukemi) eller tilbakegang til kronisk fase (RCP). Alle responser var bekreftet etter 4 uker. Komplett hematologisk respons (CHR) ved AF og BF KML: Hvite blodceller (WBC) lavere enn eller lik institusjonell øvre normalgrense (upper limit of normal [ULN]), platetall høyere enn eller lik 100 000 /mm³ og mindre enn 450 000 /mm³, absolutt nøytrofiltall (ANC) høyere eller lik 1,0 × 10⁹ /l, ingen blastceller eller promyelocytter i

perifert blod, mindre enn 5 % myelocytter + metamyelocytter i beinmarg, mindre enn 20 % basofile i perifert blod og ingen ekstramedullær involvering. Ingen tegn på leukemi (NEL): Inkluderer alle kriterier for CHR bortsett fra trombocytopeni (platetall større enn eller lik 20 000 /mm³ og mindre enn 100 000 /mm³) og/eller nøytropeni (ANC større enn eller lik 0,5 × 10⁹ /l og mindre enn 1,0 × 10⁹ /l). Tilbakegang til kronisk fase (RCP) = fravær av kriterier som definerer akselerert eller blastfase, men fortsatt i kronisk fase.

Forkortelser: AF = akselerert fase; BF = blastfase; Ph+ = Philadelphiakromoson-positiv; KF = kronisk fase; KML = kronisk myelogen leukemi; K-M = Kaplan-Meier; N/n = antall pasienter; N/A = ikke relevant; N/R = ikke oppnådd; N/E = ikke estimerbart; KI = konfidensintervall; MCyR = major cytogenetisk respons; CCyR = komplett cytogenetisk respons; OHR = total hematologisk respons; CHR = komplett hematologisk respons.

- a. Inkluderer pasienter (N) vurdert med valid baseline. Analysene tillater baseline-respondere som opprettholdt respons post-baseline å være respondere. Minimum oppfølgingstid (tiden fra siste pasients første dose til dato for snapshot) på 60 måneder for KF behandlet med kun imatinib, og 48 måneder for KF behandlet med imatinib og minst 1 annen TKI, AF og BF).
- b. Inkluderer pasienter (N) som oppnådde eller opprettholdt MCyR.
- c. År 2 (måned 24) og 5 (60 måneder) for KF behandlet med kun imatinib og år 1 (måned 12) og 4 (48 måneder) for KF behandlet med imatinib og minst 1 annen TKI, AF og BF.
- d. Prøveantallet (N) inkluderer pasienter vurdert med hematologisk valid baseline. Disse analysene tillater baseline-respondere, som opprettholdt post-baseline respons, å være respondere.
- e. Inkluderer pasienter (N) som har oppnådd eller opprettholdt CHR for pasienter med KF og OHR for pasienter med AF og BF.
- f. Inkluderer pasienter (N) som fikk minst én dose bosutinib.

Basert på den begrensede kliniske informasjonen fra fase 1/2-studien ble det funnet noe bevis for klinisk aktivitet hos pasienter med BCR-ABL-mutasjoner (se tabell 6).

Tabell 6 – Respons per baseline BCR-ABL mutasjonsstatus i KF KML evaluerbar populasjon: tidligere imatinib og dasatinib og/eller nilotinib (tredjelinjebehandling)

BCR-ABL-mutasjonsstatus ved baseline	Forekomst ved baseline n (%) ^a	MCyR oppnådd eller vedlikeholdt Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutasjon vurdert	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Ingen mutasjon	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Minst 1 mutasjon	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinibresistente mutasjoner	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinibresistente mutasjoner ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Dato for snapshot: 2. okt. 2015

NB: Baseline-mutasjoner ble identifisert før pasienten inntok første dose av studielegemiddel.

Forkortelser: BCR-ABL = "breakpoint-cluster-region – Abelson; KF = kronisk fase; KML = kronisk myelogen leukemi; McyR = "major" cytogenetisk respons; N/n = antall pasienter; Resp = respondere; Eval = evaluerbar.

^a Prosentandelen er basert på antall pasienter med mutasjonsvurdering ved baseline.

^b Den evaluerbare populasjonen inkluderer pasienter som hadde en gyldig sykdomsvurdering ved baseline.

^c 2 pasienter hadde mer enn 1 mutasjon i denne kategorien.

Én pasient med E255V-mutasjon som tidligere var behandlet med nilotinib oppnådde CHR som beste respons.

In vitro-studier indikerte at bosutinib hadde begrenset aktivitet mot T315I- eller V299L-mutasjon. Klinisk aktivitet hos pasienter med slike mutasjoner er derfor ikke forventet.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Bosulif i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved KML (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av en enkeltdose med bosutinib (500 mg) sammen med mat til friske personer var absolutt biotilgjengelighet 34 %. Absorpsjonen var relativt langsom, med en median tid til høyeste (peak) plasmakonsentrasjon (t_{max}) på 6 timer. Bosutinib utviser proporsjonal økning i AUC og C_{max} , over et dosespekter fra 200 til 600 mg. Mat økte C_{max} for bosutinib med 1,8 ganger og AUC for bosutinib med 1,7 ganger sammenlignet med fastende tilstand. Hos KML-pasienter ved steady-state var C_{max} (geometrisk gjennomsnitt, variasjonskoeffisient [CV] %) på 145 (14) ng/ml, og AUC_{ss} (geometrisk gjennomsnitt, CV %) 2700 (16) ng/t/ml etter daglig administrering av 400 mg bosutinib sammen med mat. Etter 500 mg bosutinib daglig sammen med mat var C_{max} 200 (6) ng/ml, og AUC_{ss} var 3,640 (12) ng/t/ml. Løseligheten av bosutinib er pH-avhengig, og absorpsjonen er redusert når gastrisk pH er økt (se pkt. 4.5).

Distribusjon

Etter administrering av en intravenøs enkeltdose på 120 mg bosutinib til friske frivillige hadde bosutinib et gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient [CV]) distribusjonsvolum på 2331 (32) l, noe som tyder på at bosutinib distribueres til ekstravaskulært vev i utstrakt grad.

Bosutinib var i høy grad bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* (94 %) og *ex vivo* hos friske personer (96 %), og bindingen var ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier indikerte at bosutinib (modersubstansen) hovedsakelig gjennomgår levermetabolisering hos mennesker. Etter administrering av enkeltdoser eller gjentatte doser av bosutinib (400 eller 500 mg) til mennesker, var den største andelen av sirkulerende metabolitter oksydeklorert (M2) og *N*-demetylert (M5) bosutinib, med bosutinib-*N*-oksid (M6) som en mindre andel sirkulerende metabolitt. Systemisk eksponering for *N*-desmetylert metabolitt var 25 % av modersubstansen, mens oksydeklorert metabolitt var 19 % av modersubstansen. Alle 3 metabolittene uttrykte aktivitet som var ≤ 5 % av bosutinibs i en Src-transformert fibroblast forankrings-uavhengig proliferasjonstest. I feces var bosutinib og *N*-desmetyl de viktigste legemiddelrelaterte komponentene. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerte at CYP3A4 er det viktigste P450-isozymer for metabolismen av bosutinib, og interaksjonsstudier har vist at ketokonazol og rifampicin hadde markert effekt på farmakokinetikken til bosutinib (se pkt. 4.5). Ingen metabolisme av bosutinib ble observert med CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A5.

Eliminasjon

Hos friske frivillige som fikk en oral intravenøs enkeltdose på 120 mg bosutinib var gjennomsnittlig (% CV) terminal halveringstid 35,5 (24) timer, og gjennomsnittlig (% CV) clearance var 61,9 (26) l/t. I en masse-balanse-studie med oral bosutinib ble i gjennomsnitt 94,6 % av den totale dosen gjenfunnet

i løpet av 9 dager. Feces (91,3 %) var hovedveien for utskillelse, og 3,29 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Innen 96 timer var 75 % av dosen gjenfunnet. Utskillelsen av uendret bosutinib i urin var lav, omtrent 1 % av dosen, hos både friske personer og de med avanserte maligne solide svulster.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En dose på 200 mg bosutinib administrert med mat ble evaluert i en kohort med 18 personer med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B og C) og 9 friske personer de ble sammenlignet med. Ved Child-Pugh klasse A, B og C økte C_{max} for bosutinib med henholdsvis 2,4 ganger, 2 ganger og 1,5 ganger, og bosutinib AUC i plasma økte med henholdsvis 2,3 ganger, 2 ganger og 1,9 ganger. Halveringstid $t_{1/2}$ for bosutinib økte hos pasientene med nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med de friske personene.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie på nedsatt nyrefunksjon ble en enkeltdose med 200 mg bosutinib administrert sammen med mat til 26 pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og til 8 tilsvarende friske frivillige. Nedsatt nyrefunksjon var basert på Cl_{Cr} (beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) på < 30 ml/min (alvorlig nedsatt nyrefunksjon), $30 \leq Cl_{Cr} \leq 50$ ml/min (moderat nedsatt nyrefunksjon) eller $50 < Cl_{Cr} \leq 80$ ml/min (lett nedsatt nyrefunksjon). Pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon hadde en økning i AUC sammenlignet med friske frivillige på henholdsvis 35 % og 60 %. Maksimal eksponering C_{max} økte med henholdsvis 28 % og 34 % hos gruppene med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Eksponeringen for bosutinib økte ikke hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Halveringstiden til bosutinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var tilsvarende den hos friske frivillige.

Dosejusteringer for nedsatt nyrefunksjon var basert på resultatene av denne studien og den kjente lineære farmakokinetikken til bosutinib i doseområder fra 200 til 600 mg.

Alder, kjønn og rase

Ingen formelle studier har blitt utført for å evaluere effekten av disse demografiske faktorene. Populasjonsfarmakokinetiske analyser på pasienter med Ph+ leukemi eller maligne solide tumorer indikerer at det ikke er klinisk relevante effekter av alder, kjønn, kroppsvekt eller rase.

Pediatrik populasjon

Bosulif har ennå ikke blitt undersøkt hos barn under 18 år.

5.3 Preklinisk sikkerhetsdata

Bosutinib har blitt evaluert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjonstoksisitet og fototoksisitet.

Sikkerhetsfarmakologi

Bosutinib hadde ingen effekter på respirasjonsfunksjoner. I en studie på sentralnervesystemet (CNS) fikk rotter som ble behandlet med bosutinib nedsatt pupillestørrelse og svekket gange. Nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOEL) for pupillestørrelse var ikke fastslått, men NOEL for svekket gange oppstod ved eksponering på cirka 11 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg, og 8 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet C_{max} i de respektive artene). *In vitro*-aktivitet av bosutinib i hERG-tester tyder på en potensiell forlengelse av ventrikulær repolarisering (QTc). I en oral studie med bosutinib til hunder ga bosutinib ingen blodtrykksendringer, unormal atrie- eller ventrikulær arytmi, eller forlenget PR-, QRS- eller QTc på EKG ved eksponeringer på opptil 3 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg og 2 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet C_{max} i de respektive artene). En forsinket økning i hjerterytme ble observert. I en intravenøs studie på hunder ble en forbigående økning i hjerterytme og en nedgang i blodtrykk, og minimal forlengelse av QTc (< 10 msec) observert ved eksponeringer fra cirka 6 ganger til 20 ganger den humane

eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg og 4 ganger til 15 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet C_{max} i de respektive artene). Sammenhengen mellom observert effekt og legemiddelbehandling ble ikke endelig konkludert.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Studier vedrørende toksisitet ved gjentatt dosering til rotter med inntil 6 måneders varighet, og til hunder med inntil 9 måneders varighet, viste at det gastrointestinale systemet var hovedstedet for toksisitet av bosutinib. Kliniske tegn på toksisitet inkluderte fekalforandringer og var assosiert med nedsatt matinntak og tap av kroppsvekt, som ved enkelte tilfeller førte til død eller elektiv eutanasi.

Histopatologisk ble det observert luminal dilatasjon, goblet-celle-hyperplasi, blødning, erosjon og ødem i fordøyelseskanalen, og sinus erythrocytose og blødning i de mesenteriske lymfeknutene. Lever ble også identifisert som et målorgan hos rotter. Toksisisiteter var karakterisert av en økning i levervekt, i korrelasjon med hepatocellulær hypertrofi, som oppsto i fravær av forhøyede leverenzymmer eller mikroskopiske tegn på hepatocellulær cytotoxiskitet. Relevansen for mennesker er ukjent.

Sammenligning av eksponeringen på tvers av artene indikerer at eksponeringer som ikke fremkalte bivirkninger i toksisitetsstudiene av 6 eller 9 måneders varighet, hos henholdsvis rotter og hunder, var lik den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg eller 500 mg (basert på ubundet AUC i de respektive artene).

Gentoksisitet

Gentoksisitetsstudier i bakterielle *in vitro*-systemer og i mammalske *in vitro*- og *in vivo*-systemer, med og uten metabolsk aktivering, viste ingen tegn på mutagent potensiale for bosutinib.

Reproduksjonstoksisitet og utviklingstoksisitet

I en fertilitetsstudie på rotter var fertiliteten hos hannrotter lettere nedsatt. Hos hunnrotter ble det observert økt embryonisk resorpsjon og nedgang i implantasjoner og levedyktige embryoer. Dosen hvor det ikke forekom negative effekter på reproduksjon ble observert hos hannrotter (30 mg/kg/dag) og hunnrotter (3 mg/kg/dag), og resulterte i eksponeringer som var henholdsvis lik 0,6 ganger og 0,3 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg, og 0,5 ganger og 0,2 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet AUC i de respektive artene). Effekt på fertilitet hos menn kan ikke utelukkes (se pkt. 4.6).

Føtal eksponering for bosutinib-derivert radioaktivitet under drektighet ble vist i en studie som undersøkte overgang til placenta hos drektige Sprague-Dawley-rotter. I en separat studie ble bosutinib administrert oralt til drektige rotter i organogeneseperioden ved doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag. Denne studien eksponerte ikke drektige rotter for nok bosutinib til å fullstendig kunne evaluere bivirkningene. I en utviklingstoksisitetsstudie på kaniner ved maternell toksisk dose ble føtale abnormaliteter observert (sammenvokste brystben, og 2 fostre hadde ulike viscerale funn) og en svak nedgang i føtal kroppsvekt. Eksponeringen ved den høyeste dosen som ble testet hos kaniner (10 mg/kg) og som ikke resulterte i negative føtale effekter, var 0,9 ganger og 0,7 ganger eksponeringen hos mennesker etter en klinisk dose på hhv. 400 eller 500 mg (basert på ubundet AUC hos de respektive artene).

Etter administrering av en oral enkeltdose (10 mg/kg) av [^{14}C] radiomerket bosutinib til diende Sprague-Dawley rotter, ble radioaktivitet raskt utskilt i melken så tidlig som 0,5 timer etter dosering. Konsentrasjonen av radioaktivitet i melken var opptil 8 ganger høyere enn i plasma. Dermed kunne målbare konsentrasjoner av radioaktivitet forekomme i plasma hos diende avkom.

Karsinogenitet

En 2 års-karsinogenitetsstudie på rotter viste at bosutinib ikke var karsinogent.

Fototoksisitet

Det er vist at bosutinib har evne til å absorbere UVB- og UVA-lys, som fordeles i huden og uveal-området på pigmenterte rotter. Bosutinib viste imidlertid ikke potensiale for fototoksisitet i hud eller øyne hos pigmenterte rotter som ble eksponert for bosutinib ved UV-stråling, ved bosutinib-eksponeringer som var opptil 3 ganger og 2 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på

hhv. 400 eller 500 mg (basert på ubundet C_{\max} i de respektive artene).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

KrySSKARMElloSenatrium (E468)

Poloksamer 188

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol

Titaniumdioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

I tillegg, for Bosulif 100 mg filmdrasjerte tabletter:

Jernoksid, gult (E172)

I tillegg, for Bosulif 400 mg filmdrasjerte tabletter:

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

I tillegg, for Bosulif 500 mg filmdrasjerte tabletter:

Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvitt, ugjennomsiktig 3-lags PVC/ polyklorotrifluoreten/PVC blisterbrett forseget med gjennomtrykkbar folie, inneholdende enten 14 eller 15 tabletter.

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske inneholder 28, 30 eller 112 tabletter.

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske inneholder 28 eller 30 tabletter.

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske inneholder 28 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2013

Dato for siste fornyelse: 8. februar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Utføre en enarmet, åpen, multisenter effekt- og sikkerhetsstudie med bosutinib hos pasienter med Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) som tidligere er behandlet med en eller flere tyrosinkinase-hemmere og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke anses som egnede behandlingsalternativer.	Endelig klinisk studierapport: 31. mai 2022

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tabletter
bosutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/818/001	(28 filmdrasjerte tablett)
EU/1/13/818/002	(30 filmdrasjerte tablett)
EU/1/13/818/005	(112 filmdrasjerte tablett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Bosulif 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tabletter
bosutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tabletter
bosutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/818/006 (28 filmdrasjerte tablett)
EU/1/13/818/007 (30 filmdrasjerte tablett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Bosulif 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tabletter
bosutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tabletter
bosutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/818/003 (28 filmdrasjerte tablett)
EU/1/13/818/004 (30 filmdrasjerte tablett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Bosulif 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tabletter
bosutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bosulif 100 mg filmdrasjerte tabletter

Bosulif 400 mg filmdrasjerte tabletter

Bosulif 500 mg filmdrasjerte tabletter

bosutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bosulif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bosulif
3. Hvordan du bruker Bosulif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bosulif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bosulif er og hva det brukes mot

Bosulif inneholder virkestoffet bosutinib. Det brukes til å behandle voksne pasienter som nettopp har fått vite at de har en type blodkreft kalt Philadelphia-kromosom-positiv (Ph-positiv) kronisk myelogen leukemi (KML). Det brukes også til å behandle voksne pasienter med KML når andre legemidler enten ikke har hatt effekt eller ikke er egnet. Ph-positiv KML er en type blodkreft som fører til at kroppen produserer for mye av en type hvite blodceller kalt granulocytter.

Rådfør deg med lege dersom du har ytterligere spørsmål om hvordan Bosulif virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Bosulif

Bruk ikke Bosulif

- dersom du er allergisk overfor bosutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom legen din har fortalt deg at leveren din er skadet og ikke fungerer som normalt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Bosulif:

- **hvis du har eller tidligere har hatt leverproblemer.** Si ifra til legen hvis du tidligere har hatt leverproblemer, inkludert noen form for hepatitt (infeksjon eller betennelse i lever), eller tidligere har hatt noen av følgende tegn eller symptomer på leverproblemer: kløe, gulfarget hud eller øyne, mørk urin og smerter eller ubehag i øvre høyre del av mageregionen. Legen din bør ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen din før du starter behandling med Bosulif og under de 3 første månedene av Bosulif-behandlingen, og ved behov.
- **hvis du har diaré eller oppkast.** Si ifra til legen hvis du utvikler noen av følgende tegn eller symptomer: økning i antall avføringer per dag utover det normale, økning i antall tilfeller av oppkast, eller blod i oppkast, avføring eller urin, eller mørk avføring (tjæreaktig, svart avføring). Du bør spørre legen om det kvalmestillende legemidlet du bruker kan medføre en økt risiko for hjerterytmeforstyrrelser. Du bør særlig snakke med legen din dersom det er aktuelt å bruke et legemiddel som inneholder domperidon til behandling av kvalme og/eller oppkast. Behandling av kvalme eller oppkast med slike legemidler samtidig med at du tar Bosulif kan gi høyere risiko for farlige hjerterytmeforstyrrelser.
- **hvis du har problemer med blødninger.** Si ifra til legen din hvis du utvikler noen av følgende tegn og symptomer; unormal blødning eller blåmerker som oppstår uten at du har skadet deg.
- **hvis du har en infeksjon.** Si ifra til legen din hvis du utvikler noen av følgende tegn og symptomer: feber, problemer som brennende følelse ved urinerings, eller nyoppstått hoste eller sår hals.
- **hvis du har vannansamlinger.** Si ifra til legen din hvis du utvikler noen av følgende tegn eller symptomer på vannansamlinger i kroppen under behandling med Bosulif; hevelse i ankler, føtter eller legger, pustebesvær, smerter i brystet eller hoste (dette kan være et tegn på vannansamlinger i lungene eller brystet).
- **hvis du har hjerteproblemer.** Si ifra til legen din hvis du har hjertelidelser, som hjerterytmeforstyrrelser eller unormale elektriske signaler kalt "forlengelse av QT-intervallet". Dette er alltid viktig, men spesielt hvis du opplever hyppig eller langvarig diaré som beskrevet over. Hvis du besvimer (mister bevisstheten) eller har uregelmessige hjerteslag ved bruk av Bosulif, må du si ifra til legen din umiddelbart, da dette kan være et tegn på en alvorlig hjertelidelse.
- **hvis du har blitt fortalt at du har problemer med nyrene.** Si ifra til legen din hvis du urinerer oftere enn vanlig og produserer større mengder urin med en svak farge, eller hvis du urinerer sjeldnere enn vanlig og produserer mindre mengde urin med en mørk farge. Si også ifra til legen din hvis du går ned i vekt eller har hatt hevelse i føtter, ankler, legger, hender eller ansikt.
- **hvis du har, eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset).** Dette er fordi Bosulif kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling starter vil du bli undersøkt nøye av lege for tegn på slik infeksjon.
- **hvis du har eller har hatt problemer med bukspyttkjertelen.** Si fra til legen din hvis du utvikler smerter eller ubehag i buken (mageregionen).
- **hvis du får noen av disse symptomene: alvorlig hudutslett.** Si ifra til legen din hvis du får tegn eller symptomer som smertefullt rødt eller lillaaktig utslett som sprer seg og danner blemmer, og/eller andre sår som oppstår i slimhinner (f.eks. munn og lepper).
- **hvis du merker noen av disse symptomene: smerter i siden, blod i urinen eller redusert mengde urin.** Dersom sykdommen din er svært alvorlig, kan det hende at kroppen din ikke

klarer å skille ut alle avfallsstoffene fra de døende kreftcellene. Dette kalles tumorlysesyndrom, og kan føre til nyresvikt og hjerteproblemer i løpet av 48 timer etter den første dosen av Bosulif. Legen din er forberedt på at dette kan skje, og vil sørge for at du får i deg nok væske og gi deg andre legemidler for å bidra til å forhindre dette.

Barn og ungdom

Bosulif er ikke anbefalt til personer under 18 år. Dette legemidlet har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Bosulif

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler, vitaminer og plantebaserte legemidler. Enkelte legemidler kan påvirke mengden av Bosulif i kroppen din. Du bør informere legen din dersom du bruker legemidler som inneholder virkestoffene som er angitt nedenfor:

Følgende virkestoffer kan øke risikoen for bivirkninger med Bosulif:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol og flukonazol, brukes til å behandle soppinfeksjoner
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin og ciprofloksacin, brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- nefazodon, brukes til å behandle depresjon
- mibefradil, diltiazem og verapamil, brukes til å senke blodtrykket hos personer med høyt blodtrykk
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir og darunavir, brukes til å behandle infeksjoner med humant immunsviktvirus (HIV)/AIDS
- boceprevir og telaprevir, brukes til å behandle hepatitt C
- aprepitant, brukes til å forebygge og kontrollere kvalme og oppkast
- imatinib, brukes til å behandle en type blodkreft (leukemi)
- krizotinib, brukes til å behandle en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft

Følgende virkestoffer kan redusere virkningen av Bosulif:

- rifampicin, brukes til å behandle tuberkulose
- fenytoin og karbamazepin, brukes til å behandle epilepsi
- bosentan, brukes til å senke høyt blodtrykki lungene (pulmonal arteriell hypertensjon)
- nafcillin, en type antibiotika som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- johannesurt (et reseptfritt plantebasert legemiddel), brukes til å behandle depresjon
- efavirenz og etravirin, brukes til å behandle infeksjoner med HIV-infeksjoner/AIDS
- modafinil, brukes til å behandle enkelte typer søvnforstyrrelser

De ovennevnte legemidlene bør unngås under behandling med Bosulif. Informer legen din dersom du tar noen av dem. Legen din kan endre dosen av disse legemidlene, endre dosen av Bosulif eller bytte ut legemidlet du bruker.

Følgende virkestoffer kan påvirke hjerterytmen:

- amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol, brukes til å behandle hjertelidelser
- klorokin og halofantrin, brukes til å behandle malaria
- klaritromycin og moksifloksacin, antibiotika som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- haloperidol, brukes til å behandle en psykotisk lidelse, som schizofreni
- domperidon, brukes til å behandle kvalme og oppkast eller stimulere produksjonen av morsmelk
- metadon, brukes til å behandle smerter

Disse legemidlene bør tas med forsiktighet under behandling med Bosulif. Informer legen din dersom du tar noen av dem.

Legemidlene som er nevnt her, er ikke nødvendigvis de eneste som kan påvirke eller påvirkes av Bosulif.

Inntak av Bosulif sammen med mat og drikke

Unngå inntak av Bosulif sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice, da det kan øke risikoen for bivirkninger.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din om prevensjon hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid. Oppkast eller diaré kan redusere effekten av p-piller.

Bosulif kan skade ditt ufødte barn og må ikke brukes under graviditet, med mindre legen sier det er nødvendig. Rådfør deg med lege før du tar Bosulif dersom du er gravid eller kan bli gravid.

Det er en risiko for at behandling med Bosulif kan føre til nedsatt fertilitet, og menn bør søke råd om lagring av sæd før behandlingen starter.

Dersom du ammer, fortell det til legen din. Du skal ikke amme under behandling med Bosulif, da det kan skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du opplever svimmelhet, har uklart syn eller føler deg unormalt trett, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse bivirkningene har forsvunnet.

3. Hvordan du bruker Bosulif

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bosulif vil bare bli gitt til deg av en lege som har erfaring med bruk av legemidler mot blodkreft (leukemi).

Hvor mye og når du skal ta Bosulif

Den anbefalte dosen er 400 mg én gang daglig for pasienter som nettopp har fått diagnosen KML. Den anbefalte dosen er 500 mg én gang daglig for pasienter der andre legemidler til behandling av KML enten ikke har hatt effekt eller ikke er egnet.

Hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer, vil legen redusere dosen din.

- Ved moderate nyreproblemer vil dosen bli redusert med 100 mg én gang daglig.
 - Ved alvorlige nyreproblemer vil dosen bli redusert med ytterligere 100 mg én gang daglig.
- Legen din kan justere dosen ved å bruke 100 mg tabletter avhengig av din medisinske tilstand, hvordan du reagerer på behandlingen, og eventuelle bivirkninger du får.

Ta tablett(e) om morgenen, sammen med mat. Svelg tablett(e) hele med vann.

Dersom du tar for mye av Bosulif

Dersom du ved et uhell tar for mange tabletter eller en høyere dose enn du trenger, kontakt legen din umiddelbart for råd. Vis legen pakningen eller pakningsvedlegget dersom det er mulig. Du kan ha behov for medisinsk oppfølging.

Dersom du har glemt å ta Bosulif

Hvis det har gått mindre enn 12 timer siden du glemte dosen, skal du ta den anbefalte dosen.

Hvis det har gått mer enn 12 timer siden du glemte dosen, skal du ta neste dose på vanlig tidspunkt neste dag.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Bosulif

Ikke avbryt behandling med Bosulif med mindre legen din ber deg om det. Dersom du ikke er i stand til å ta legemidlet som legen har forskrevet eller du ikke lenger føler behov for det, ta kontakt med legen umiddelbart.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen umiddelbart dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger (se også avsnitt 2 “Hva du må vite før du bruker Bosulif”):

Blodsykdommer. Gi straks beskjed til legen din dersom du opplever blødning, feber eller dersom du lett får blåmerker (du kan ha sykdommer i blodet eller lymfesystemet).

Leversykdommer. Gi straks beskjed til legen din dersom du opplever kløe, gulfarget hud eller øyne, mørk urin og smerter eller ubehag i øvre høyre del av mageregionen eller feber.

Mage-/tarmsykdommer. Si ifra til legen din dersom du utvikler magesmerter, halsbrann, diaré, forstoppelse, kvalme eller oppkast.

Hjerteproblemer. Si ifra til legen din dersom du får hjerteproblemer, som unormalt elektrisk signal, kalt “forlengelse av QT-intervallet”, eller hvis du besvimer (mister bevisstheten) eller har uregelmessige hjerteslag ved bruk av Bosulif.

Tilbakefall av hepatitt B. Hvis du tidligere har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon), kan hepatitt B bli aktiv igjen (tilbakefall).

Alvorlige hudreaksjoner. Gi straks beskjed til legen din dersom du får et smertefullt rødt eller lillaaktig utslett som sprer seg og danner blemmer, og/eller andre sår som oppstår i slimhinner (f.eks. munn og lepper).

Bivirkninger ved bruk av Bosulif kan inkludere:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reduksjon i antall blodplater, røde blodceller og/eller nøytrofile celler (en type hvite blodceller)
- diaré, oppkast, magesmerter, kvalme
- feber, hevelse i hender, føtter eller ansikt, kronisk utmattelse, svakhet
- luftveisinfeksjon
- forkjølelse
- forandringer i blodprøver som er tatt for å undersøke om Bosulif påvirker leveren og/eller bukspyttkjertelen din
- nedsatt matlyst
- leddsmerter, ryggmerter
- hodepine
- utslett som kan klø og/eller forekommer over hele kroppen
- hoste
- kortpusthet

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (leukopeni)
- irritasjon i magen (gastritt), blødninger fra mage eller tarm

- smerter i bryst, smerter
- skade på lever, unormal leverfunksjon inkludert leversykdommer
- infeksjon i lungene (lungebetennelse), influensa, bronkitt
- feil i hjerterytmen som kan føre til besvimelse, svimmelhet og hjertebank
- økt blodtrykk
- høyt nivå av kalium i blodet, lavt nivå av fosfor i blodet, betydelig tap av kroppsvæske (dehydrering/uttørring)
- muskelsmerter
- følelse av ustabilitet (svimmelhet), forandringer i smakssansen (dysgeusi)
- akutt nyresvikt, nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
- væske i lungene (pleuraeffusjon)
- væske rundt hjertet (perikardial effusjon)
- øresus (tinnitus)
- kløe, elveblest (urtikaria), akne

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- feber sammen med redusert antall hvite blodceller (febril nøytropeni)
- akutt betennelse i bukspyttkjertelen (akutt pankreatitt)
- skade på leveren
- livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk)
- unormal opphopning av væske i lungene (akutt lungeødem)
- pustevansker
- allergisk reaksjon
- unormalt høyt blodtrykk i lungearteriene (pulmonal hypertensjon)
- hudutslett
- betennelse i hjerteposen (perikarditt)
- en markert nedgang i antallet granulocytter (en type hvite blodceller)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- alvorlig hudsykdom (erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse) som skyldes en allergisk reaksjon, skjellende/flassende (eksfoliativt) utslett

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bosulif

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og på esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at esken er skadet eller du ser tegn til at noen har prøvd å åpne esken.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bosulif

- Virkestoffet er bosutinib. Bosulif filmdrasjerte tabletter finnes i forskjellige styrker. Bosulif 100 mg: hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 400 mg: hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).
Bosulif 500 mg: hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).

- Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium (E468), poloksamer 188, povidon (E1201) og magnesiumstearat (E470b). Tablettens drasjering inneholder polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b) og gult jernoksid (E172, for Bosulif 100 mg og 400 mg) eller rødt jernoksid (E172, for Bosulif 400 mg og 500 mg).

Hvordan Bosulif ser ut og innholdet i pakningen

Bosulif 100 mg er gule, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter preget med "Pfizer" på den ene siden og "100" på den andre siden.

Bosulif 100 mg er tilgjengelig i blisterbrett med enten 14 eller 15 filmdrasjerte tabletter i kartonger med 28, 30 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Bosulif 400 mg er oransje, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter preget med "Pfizer" på den ene siden og "400" på den andre siden.

Bosulif 400 mg er tilgjengelig i blisterbrett med enten 14 eller 15 filmdrasjerte tabletter i kartonger med 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Bosulif 500 mg er røde, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter preget med "Pfizer" på den ene siden og "500" på den andre siden.

Bosulif 500 mg er tilgjengelig i blisterbrett med enten 14 eller 15 filmdrasjerte tabletter i kartonger med 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.