

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

Bosulif 50 mg harde capsules
Bosulif 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

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

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

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

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

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

Bosulif 50 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 50 mg bosutinib (als monohydraat).

Bosulif 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

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

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

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

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

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

Harde capsule.

Bosulif 50 mg harde capsules

Witte romp/oranje dop (lengte: ongeveer 18 mm) met de opdruk “BOS 50” op de romp en de opdruk “Pfizer” op de dop in zwarte inkt.

Bosulif 100 mg harde capsules

Witte romp/bruinrode dop (lengte: ongeveer 22 mm) met de opdruk “BOS 100” op de romp en de opdruk “Pfizer” op de dop in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bosulif is geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen patiënten en kinderen van 6 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerde (NG) Philadelphia-chromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+ CML) in de chronische fase (CF);
- volwassen patiënten en kinderen van 6 jaar en ouder met Ph+ CML in de CF die eerder zijn behandeld met een of meer tyrosinekinaseremmers [TKI(s)] en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelopties worden beschouwd;
- volwassen patiënten met Ph+ CML in de acceleratiefase (AF) en in de blastaire fase (BF) die eerder zijn behandeld met een of meer tyrosinekinaseremmers [TKI(s)] en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelopties worden beschouwd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML

De aanbevolen dosis is 400 mg bosutinib eenmaal daags.

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

De aanbevolen dosis is 500 mg bosutinib eenmaal daags.

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

Pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML of met CF Ph+ CML met resistentie of intolerantie tegen eerdere therapie

De aanbevolen dosering bosutinib voor nieuw gediagnosticeerde kinderen is 300 mg/m² lichaamsoppervlakte (*body surface area*, BSA) oraal eenmaal daags en de aanbevolen dosering voor kinderen die resistent of intolerant (R/I) zijn tegen eerdere therapieën is 400 mg/m² BSA oraal eenmaal daags. Het doseringsadvies wordt verstrekt in tabel 1. Indien nodig kan de gewenste dosis worden verkregen door verschillende sterkten van bosutinib filmomhulde tabletten en/of harde capsules te combineren.

Tabel 1 – Toediening van bosutinib bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML of met CF Ph+ CML met resistentie of intolerantie tegen eerdere therapie

BSA	Aanbevolen dosis bij NG	Aanbevolen dosis bij R/I
0,55 – <0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 – <0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 – <0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9 – <1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* maximale startdosering (overeenkomend met de maximale startdosering bij de indicatie voor volwassenen)

Afkortingen: AF=acceleratiefase; BF=blastaire fase; BSA=body surface area (lichaamsoppervlakte); CML=chronische myeloïde leukemie; CF=chronische fase; NG=nieuw gediagnosticeerd; Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief; R/I=resistent of intolerant.

Dosisaanpassingen

Bij volwassen patiënten met CML die resistent of intolerant zijn tegen eerdere therapie kunnen de doses worden verhoogd naar 600 mg bij degenen met een onbevredigende respons of met tekenen van ziekteprogressie bij afwezigheid van bijwerkingen van graad 3 of 4 of aanhoudende bijwerkingen van graad 2.

Bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML kunnen de doses worden verhoogd in stappen van 100 mg naar maximaal 600 mg eenmaal daags als de patiënten geen breekpuntclusterregio-Abelson (BCR-ABL)-transcripten ≤10% vertonen in maand 3 en geen bijwerking van graad 3 of 4 hebben op het moment van de dosisverhoging en alle niet-hematologische toxiciteiten van graad 2 zijn verminderd naar ten minste graad 1.

Overweeg bij kinderen met BSA <1,1 m² met een onvoldoende respons na 3 maanden om de dosis te verhogen in stappen van 50 mg tot maximaal 100 mg boven de op BSA-aangepaste aanbevolen dosering. Overweeg bij kinderen met BSA ≥1,1 m² en een onvoldoende respons na 3 maanden de dosis vergelijkbaar aan de aanbevelingen bij volwassenen te verhogen in stappen van 100 mg. Bij onvoldoende klinische respons en indien de dosis bij kinderen niet verder kan worden verhoogd, zal de behandeling worden stopgezet.

De maximale dosis bij kinderen is 600 mg eenmaal daags bij eerder behandelde CML en 500 mg eenmaal daags bij nieuw gediagnosticeerde CML.

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

Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

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

Verhoogde levertransaminasen

Verhoogde levertransaminasen: indien zich verhogingen in levertransaminasen voordoen > 5 x de institutionele bovengrens van normaal (ULN), dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken tot herstel tot ≤ 2,5 x ULN en kan dit vervolgens worden hervat met 400 mg eenmaal daags. Als het herstel langer dan 4 weken duurt, dient te worden overwogen om het gebruik van bosutinib te staken. Als er zich transaminaseverhogingen ≥ 3 x ULN voordoen, gelijktijdig met bilirubineverhogingen > 2 x ULN en alkalische fosfatase < 2 x ULN, dient bosutinib te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Diarree

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

Bij kinderen kunnen dosisaanpassingen voor niet-hematologische toxiciteiten op dezelfde manier worden uitgevoerd als bij volwassenen, maar de stappen voor dosisverlaging kunnen verschillen. Overweeg bij kinderen met een BSA $<1,1 \text{ m}^2$ aanvankelijk een dosisverlaging van 50 mg, gevolgd door extra verlagingen van 50 mg als de bijwerking blijft bestaan, in overeenstemming met de aanbevelingen in tabel 2. Verlaag de dosis bij kinderen met een BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$ op dezelfde manier als bij volwassenen.

Hematologische bijwerkingen

Dosisverlagingen worden aanbevolen bij ernstige of aanhoudende neutropenie en trombocytopenie zoals beschreven in tabel 2:

Tabel 2 – Dosisaanpassingen bij neutropenie en trombocytopenie bij volwassen patiënten en kinderen

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ en/of Bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Onderbreek bosutinib totdat ANC $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ en plaatjes $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Hervat behandeling met bosutinib met dezelfde dosis indien herstel zich binnen 2 weken voordoet. Indien de bloedceltelling > 2 weken laag blijft, de dosis na herstel met 100 mg verlagen bij volwassen patiënten en kinderen met een BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$ of met 50 mg bij kinderen met een BSA $<1,1 \text{ m}^2$ en behandeling hervatten. Indien cytopenie terugkeert, dosis met nog eens 100 mg verlagen bij volwassen patiënten en kinderen met een BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$ na herstel of met nog eens 50 mg bij kinderen met een BSA $<1,1 \text{ m}^2$ en behandeling hervatten. Doses lager dan 300 mg/dag zijn gebruikt bij volwassen patiënten en kinderen met een BSA $\geq 1,1 \text{ m}^2$; de werkzaamheid ervan is echter niet vastgesteld. Doses lager dan 300 mg/m ² zijn gebruikt bij kinderen; de werkzaamheid ervan is echter niet vastgesteld.
---	---

^a ANC = absoluut aantal neutrofielen; BSA = *body surface area* (lichaamsoppervlakte)

Overgeslagen dosis

Als het langer dan 12 uur geleden is dat een dosis is overgeslagen, dient de patiënt geen aanvullende dosis te worden gegeven. De patiënt dient de volgende dag de gebruikelijke voorgeschreven dosis in te nemen.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

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

Nierinsufficiëntie

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

Nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML

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

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

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

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

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

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

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

Hartaandoeningen

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

Recente of voortdurende klinisch significante maagdarmstoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bosutinib bij kinderen jonger dan 1 jaar met nieuw gediagnosticeerde, of resistente of intolerante Ph+ CML in de CF zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De informatie bij kinderen jonger dan 6 jaar is te beperkt, zodat er geen doseringsadvies kan worden gegeven (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Bosulif dient eenmaal daags oraal met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De filmomhulde tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. De filmomhulde tabletten niet doorsnijden, pletten, breken of erop kauwen.

De harde capsules kunnen in hun geheel worden doorgeslikt. Voor patiënten die geen hele harde capsule(s) kunnen doorslikken, kan elke harde capsule worden geopend en de inhoud ervan worden gemengd met appelmoes of yoghurt. Het mengen van de inhoud van de harde capsule met appelmoes of yoghurt kan niet worden beschouwd als vervanging voor een goede maaltijd; de dosis dient met voedsel te worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te verbeteren.

Als de inhoud van de harde capsules wordt gemengd met appelmoes of yoghurt dienen de patiënten het hele mengsel onmiddellijk helemaal te consumeren, zonder te kauwen. Het mengsel mag niet worden bewaard voor later gebruik. Als de hele bereiding niet is doorgeslikt, dient geen aanvullende dosis te worden toegediend en wordt geadviseerd om te wachten tot de volgende dag om de toediening te hervatten. Om de toediening gemakkelijker te maken, wordt de aanbevolen hoeveelheid appelmoes of yoghurt vermeld in tabel 3.

Tabel 3 – Dosis Bosulif met harde capsules en hoeveelheden zacht voedsel

Dosis	Hoeveelheid appelmoes of yoghurt
200 mg	20 ml (4 theelepels)
250 mg	25 ml (5 theelepels)
300 mg	30 ml (6 theelepels)
350 mg	30 ml (6 theelepels)
400 mg	35 ml (7 theelepels)
500 mg	45 ml (9 theelepels)

4.3 Contra-indicaties

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

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiafwijkingen

Behandeling met bosutinib bij volwassen patiënten en kinderen gaat gepaard met verhogingen in serumtransaminasen (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT]).

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

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

Diarree en braken

Behandeling met bosutinib bij volwassen patiënten en kinderen gaat gepaard met diarree en braken; daarom dienen patiënten met een recente of nog manifeste klinisch significante gastro-intestinale aandoening dit geneesmiddel met voorzichtigheid te gebruiken en alleen na een nauwgezette batenrisico-beoordeling, aangezien deze patiënten waren uitgesloten van de klinische onderzoeken.

Patiënten bij wie sprake is van diarree en braken, dienen de standaardbehandeling te krijgen, inclusief een diarreeremmend geneesmiddel of een anti-emeticum en/of vochtsuppletie. Daarnaast kunnen diarree en braken ook worden behandeld door tijdelijke onderbreking van bosutinib, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8). Het anti-emeticum domperidon kan de verlenging van het QT-interval (QTc) versterken en “torsade de pointes”-aritmieën induceren; daarom dient gelijktijdige toediening met domperidon te worden vermeden. Het mag alleen worden gebruikt

indien andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn. In deze situaties is een individuele baten-risico-beoordeling verplicht en dienen de patiënten te worden gemonitord op het optreden van QTc-verlenging.

Myelosuppressie

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

Vochtretentie

Behandeling met bosutinib bij volwassen patiënten kan gepaard gaan met vochtretentie, inclusief pericardeffusie, pleura-effusie, longoedeem en/of perifeer oedeem. Behandeling met bosutinib bij kinderen kan gepaard gaan met laaggradige pericardeffusie en perifeer oedeem.

Patiënten dienen te worden bewaakt en dienen de standaardbehandeling te krijgen.

Daarnaast kan vochtretentie ook worden behandeld door tijdelijke onderbreking van bosutinib, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Serumlipase

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

Infecties

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

Cardiovasculaire toxiciteit

Bosulif kan cardiovasculaire toxiciteit veroorzaken, waaronder hartfalen en voorvallen van hartischemie. Voorvallen van hartfalen kwamen frequenter voor bij eerder behandelde patiënten dan bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML en waren frequenter bij patiënten van gevorderde leeftijd of met risicofactoren, waaronder een medische voorgeschiedenis van hartfalen. Voorvallen van hartischemie kwamen zowel bij eerder behandelde patiënten als bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML voor en kwamen vaker voor bij patiënten met risicofactoren voor kransslagaderaanandoening, waaronder een voorgeschiedenis van diabetes, body mass index hoger dan 30, hypertensie en bloedvataandoeningen.

Patiënten dienen te worden bewaakt in verband met tekenen en symptomen overeenkomend met hartfalen en hartischemie en dienen te worden behandeld zoals klinisch aangewezen. Daarnaast kan cardiovasculaire toxiciteit worden behandeld door dosisonderbreking, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib.

Proaritmisch potentieel

Er is met geautomatiseerde technieken QTc-verlenging zonder bijkomende aritmie waargenomen. Bosutinib dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van of neiging tot QTc-verlenging, aan patiënten met een ongecontroleerde of

significante hartaandoening waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina of klinisch significante bradycardie, of aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de QTc verlengen (bijv. anti-aritmica geneesmiddelen en andere stoffen die de QTc kunnen verlengen [rubriek 4.5]). De aanwezigheid van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie kan dit effect nog verder vergroten.

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

Nierinsufficiëntie

Behandeling met bosutinib kan bij volwassen patiënten en kinderen met CML een klinisch significante afname van de nierfunctie tot gevolg hebben. In klinische onderzoeken deed zich een daling in de loop van de tijd voor van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij patiënten die met bosutinib werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Het is belangrijk dat de nierfunctie vóór de start van de behandeling wordt beoordeeld en tijdens de therapie met bosutinib nauwgezet wordt gecontroleerd, waarbij met name wordt opgelet bij patiënten met reeds bestaande nierproblemen of bij die patiënten die risico lopen op nierdisfunctie, waaronder patiënten die gelijktijdig potentieel nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken, zoals diuretica, angiotensine-converting enzyme (ACE)-remmers, angiotensinereceptorblokkers en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

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

Patiënten met een serumcreatinine $>1,5 \times \text{ULN}$ waren uitgesloten van de CML-onderzoeken (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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

Aziatische herkomst

Volgens farmacokinetische populatieanalyses hadden mensen van Aziatische herkomst een lagere klaring met een verhoogde blootstelling als gevolg. Daarom dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen, vooral in het geval van dosisverhoging.

Ernstige huidreacties

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

Tumorlyssyndroom

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

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B (HBV) bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is

voorgekomen nadat deze patiënten BCR-ABL-TKI's hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

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

Fotosensitiviteit

Blootstelling aan direct zonlicht of ultraviolette (UV) straling dient te worden vermeden of beperkt vanwege het risico op fotosensitiviteit dat geassocieerd is met de behandeling met bosutinib. Patiënten dienen instructies te krijgen om maatregelen te nemen zoals het dragen van beschermende kleding en het gebruiken van zonnebrand met een hoge beschermingsfactor (*sun protection factor*, SPF).

Cytochroom P450 (CYP)3A-remmers

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

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

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

CYP3A-inductoren

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

Voedingseffect

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

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet van 100 mg, 400 mg of 500 mg en per harde capsule van 50 mg of 100 mg. Patiënten op een natriumarm dieet dienen te worden geïnformeerd dat dit middel in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op bosutinib

CYP3A-remmers

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruitproducten waaronder grapefruitsap) of matige CYP3A-remmers (waaronder, maar niet

beperkt tot fluconazol, ciprofloxacin, erytromycine, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal stijgen.

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

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

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

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

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

CYP3A-inductoren

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

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

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

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

Protonpompremmers (PPIs)

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

Effecten van bosutinib op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

Antiarritmica en andere stoffen die de QT kunnen verlengen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het advies te krijgen om een effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met bosutinib en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis en om niet zwanger te raken tijdens het gebruik van bosutinib. Daarnaast dient de patiënte te worden geïnformeerd dat braken of diarree de werkzaamheid van orale anticonceptie kan verlagen door onvolledige absorptie.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

behandeling met bosutinib te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal ontvingen 1.372 volwassen leukemiepatiënten ten minste één dosis bosutinib als enkele stof. De mediane duur van de therapie bedroeg 26,30 maanden (bereik: 0,03 tot 170,49 maanden). Deze patiënten waren hetzij nieuw gediagnosticeerd met CF CML of waren resistent of intolerant tegen eerdere therapie met chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase CML of Ph⁺ acute lymfoblastaire leukemie (Ph⁺ ALL). De veiligheidsanalyses omvatten gegevens uit een voltooid vervolgonderzoek.

Ten minste 1 geneesmiddelbijwerking van enige toxiciteitsgraad werd gemeld voor 1.349 (98,3%) patiënten. De vaakst voorkomende geneesmiddelbijwerkingen gemeld voor $\geq 20\%$ van de patiënten waren diarree (80,4%), misselijkheid (41,5%), buikpijn (35,6%), trombocytopenie (34,4%), braken (33,7%), huiduitslag (32,8%), verhoogd ALAT (28,0%), anemie (27,2%), pyrexie (23,4%), verhoogd ASAT (22,5%), vermoeidheid (32,0%) en hoofdpijn (20,3%). Ten minste één graad 3 of graad 4 geneesmiddelbijwerking werd gemeld voor 943 (68,7%) patiënten. De graad 3 of graad 4 geneesmiddelbijwerkingen gemeld voor $\geq 5\%$ van de patiënten waren trombocytopenie (19,7%), verhoogd ALAT (14,6%), neutropenie (10,6%), diarree (10,6%), anemie (10,3%), verhoogd lipase (10,1%), verhoogd ASAT (6,7%) en huiduitslag (5,0%).

Bijwerkingen in tabelvorm

Deze bijwerkingen zijn weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 4 – Bijwerkingen voor bosutinib

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis Luchtweginfectie ^a
Vaak	Influenza ^b Pneumonie ^c Bronchitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Soms	Tumorlyssyndroom ^{**}

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Trombocytopenie ^d Anemie ^e Neutropenie ^f
Vaak	Leukopenie ^g
Soms	Febriele neutropenie Granulocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Soms	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Hypofosfatemie ^h Uitdroging Hyperkaliëmie ⁱ
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn Duizeligheid
Vaak	Dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Pericardeffusie Hartfalen ^j Hartischemie ^k
Soms	Pericarditis
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypertensie ^l
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoesten Dyspneu Pleurale effusie
Vaak	Pulmonale hypertensie ^m
Soms	Respiratoir falen Acuut longoedeem ⁿ
Niet bekend	Interstitiële longziekten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree Misselijkheid Buikpijn ^o Braken
Vaak	Gastritis Maag-darmbloeding ^p Acute pancreatitis ^q
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Afwijkende leverfunctie ^r Hepatotoxiciteit ^s
Soms	Leverletsel ^t

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag ^u
Vaak	Pruritus Acne Urticaria Fotosensitiviteitsreactie ^v
Soms	Huiduitslag door geneesmiddel Exfoliatieve huiduitslag Erythema multiforme
Niet bekend	Stevens-Johnsonsyndroom ^{**} Toxische epidermale necrolyse ^{**}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie Rugpijn
Vaak	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Acuut nierletsel Nierfalen Nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid ^w Pyrexie Oedeem ^x
Vaak	Pijn op de borst ^y Pijn
Onderzoeken	
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd ^z Aspartaataminotransferase verhoogd Lipase verhoogd ^{aa} Bloed creatinine verhoogd
Vaak	Amylase verhoogd ^{bb} Bloed creatinefosfokinase verhoogd Bloed bilirubine verhoogd ^{cc} Gamma-glutamyltransferase verhoogd Verlengde QT op electrocardiogram ^{dd}

- a Luchtweginfectie omvat infectie van de lagere luchtwegen, luchtweginfectie, virusinfectie van de luchtwegen, infectie van de bovenste luchtwegen, virusinfectie van de bovenste luchtwegen
- b Influenza omvat influenza H1N1, influenza
- c Pneumonie omvat atypische pneumonie, pneumonie, bacteriële pneumonie, pneumonie door schimmels, necrotiserende pneumonie, streptokokkenpneumonie
- d Trombocytopenie omvat plaatjestelling verlaagd, trombocytopenie
- e Anemie omvat anemie, hemoglobine verlaagd, rodebloedceltelling verlaagd
- f Neutropenie omvat neutropenie, neutrofielentelling verlaagd
- g Leukopenie omvat leukopenie, witte bloedceltelling verlaagd
- h Hypofosfatemie omvat bloedfosfor verlaagd, hypofosfatemie
- i Hyperkaliëmie omvat bloedkalium verhoogd, hyperkaliëmie
- j Hartfalen omvat hartfalen, hartfalen acuut, hartfalen chronisch, hartfalen congestief, cardiogene shock, cardiorenaal syndroom, ejectiefractie verlaagd, falen linkerventrikel
- k Hartischemie omvat acuut coronairsyndroom, acuut myocardinfarct, angina pectoris, angina instabiel, kransslagaderarteriosclerose, kransslagaderaandoening, kransslagaderocclusie, kransslagaderstenose, myocardinfarct, myocardischemie, troponine verhoogd
- l Hypertensie omvat bloeddruk verhoogd, bloeddruk systolisch verhoogd, essentiële hypertensie, hypertensie, hypertensieve crisis
- m Pulmonale hypertensie omvat pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale arteriële druk verhoogd, pulmonale hypertensie
- n Acuut longoedeem omvat acuut longoedeem, longoedeem
- o Buikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, abdominale drukgevoeligheid, pijn in de maag-darmstreek

p	Maag-darmbloeding omvat anale hemorragie, maagbloeding, maag-darmbloeding, intestinale bloeding, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, rectale hemorragie, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal
q	Acute pancreatitis omvat pancreatitis, acute pancreatitis
r	Afwijkende leverfunctie omvat leverenzym verhoogd, afwijkende leverfunctie, leverfunctietest abnormaal, leverfunctietest verhoogd, transaminasen verhoogd
s	Hepatotoxiciteit omvat hepatitis, toxische hepatitis, hepatotoxiciteit, leveraandoening
t	Leverletsel omvat geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, hepatocellulair letsel, leverletsel
u	Huiduitslag omvat huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire uitslag, pruritische huiduitslag
v	Fotosensitiviteitsreactie omvat fotosensitiviteitsreactie, polymorfische lichterruptie
w	Vermoeidheid omvat asthenie, vermoeidheid, malaise
x	Oedeem omvat ooglidooedeem, gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, lokaal oedeem, oedeem, perifeer oedeem, periorbitaal oedeem, periorbitale zwelling, perifere zwelling, zwelling, zwelling van ooglid
y	Pijn op de borst omvat ongemak op de borst, pijn op de borst
z	Alanineaminotransferase verhoogd omvat alanineaminotransferase abnormaal, alanineaminotransferase verhoogd
aa	Lipase verhoogd omvat hyperlipasemie, lipase verhoogd
bb	Amylase verhoogd omvat amylase verhoogd, hyperamylasemie
cc	Bloed bilirubine verhoogd omvat bilirubine geconjugeerd verhoogd, bloed bilirubine verhoogd, bloed bilirubine niet-geconjugeerd verhoogd, hyperbilirubinemie
dd	Verlengde QT op electrocardiogram omvat verlengde QT op electrocardiogram, lange-QT-syndroom

** Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

In totaal ontvingen 55 kinderen van ≥ 1 jaar ten minste één dosis bosutinib in het fase I/II-, multicentrische, internationale, enkelarmige, open-label BCHILD-onderzoek. De mediane behandelduur bedroeg 13,5 maanden (bereik: 0,2 tot 60,9 maanden). Deze patiënten hadden hetzij nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML, hetzij resistente of intolerante Ph+ CML-CF en CML-AF.

Ten minste 1 bijwerking van enige toxiciteitsgraad werd gemeld voor 54 (98,2%) kinderen. De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld waren diarree (82%), buikpijn (65%), braken (56%), misselijkheid (51%), huiduitslag (36%), vermoeidheid (35%), trombocytopenie (35%), hoofdpijn (33%), pyrexie (33%), verhoogd ALAT (29%) en verminderde eetlust (24%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 of graad 4 die werden gemeld waren trombocytopenie (18%), verhoogd ALAT (15%) en diarree (13%).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Voorvallen met betrekking tot het bloed- en lymfestelsel bij 55 kinderen in het BCHILD-onderzoek zijn trombocytopenie bij 19 (34,5%) patiënten, anemie bij 10 patiënten (18,2%) en neutropenie bij 7 patiënten (12,7%). Eén patiënt staakte de behandeling als gevolg van neutropenie van graad 4. Onder de patiënten met voorvallen met betrekking tot het bloed- en lymfestelsel werd 37,5% behandeld met onderbreking van de behandeling en moest bij 16,7% de dosis worden verlaagd. Onder de patiënten met dosisonderbrekingen had geen van de patiënten een positieve rechallenge nadat bosutinib opnieuw was gestart. De mediane tijd tot het eerste voorval was 13 dagen (bereik: 1 tot 757 dagen) en de mediane cumulatieve duur van voorvallen van graad 3/4 was 16,0 (bereik: 4 tot 47) dagen.

Lever- en galaandoeningen

Van de 55 deelnemers was de incidentie gebaseerd op laboratoriumgegevens van verhoogd ALAT en ASAT respectievelijk 67,3% en 63,6%, en 43 (78,2% deelnemers ervaarden een verhoging van ALAT of ASAT). De meeste gevallen van verhoging van transaminase traden vroeg in de behandeling op; van de deelnemers die transaminaseverhogingen van enige graad ervaarden, kreeg 83,7% zijn/haar eerste voorval binnen 3 maanden. De mediane tijd tot aanvang van bijwerkingen van verhoogd ALAT en ASAT was respectievelijk 22,0 dagen (bereik: 9 tot 847 dagen) en 18,5 dagen (bereik: 9 tot

169 dagen). De mediane duur van voorvallen van graad 3/4 was 18,0 dagen (bereik: 2 tot 132 dagen) en 12 dagen (bereik: 5 tot 19 dagen) voor respectievelijk verhoogd ALAT en ASAT.

Maag-darmstelselaandoeningen

Maag-darmstelselaandoeningen van diarree, braken en misselijkheid traden op bij respectievelijk 81,8%, 56,4% en 50,9% van de 55 kinderen die werden behandeld met bosutinib in het BCHILD-onderzoek. Drie (5,5%) patiënten stakten de behandeling met bosutinib als gevolg van diarree (n=3), buikpijn (n=2), misselijkheid (n=1) en/of braken (n=1). Onder de kinderen met maag-darmstelselaandoeningen werden 9 (19%) kinderen behandeld met onderbreking van de behandeling en moest bij 4 (8,3%) kinderen de dosis worden verlaagd. Onder de 9 patiënten bij wie de behandeling moest worden onderbroken, werden 8 (88,9%) kinderen opnieuw behandeld. Van hen werd 55,6% met succes opnieuw behandeld. De mediane tijd tot de aanvang van diarree was 2 dagen en de mediane duur van diarree van enige graad was 2 dagen.

Nieraandoeningen

In het onderzoek bij kinderen hadden 45 (82%) van de in totaal 55 patiënten een normale eGFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) geschat met de 'Bedside Schwartz'-formule bij aanvang. Van deze 45 patiënten vertoonden 19 (34,5%) een daling in de eGFR naar graad 1 ($60 < 90$ ml/min/1,73 m²) en vertoonde 1 (1,8%) patiënt een daling naar graad 2 ($30 < 60$ ml/min/1,73 m²) na 13,47 maanden. Geen enkele deelnemer had na aanvang een eGFR < 45 ml/min/1,73 m², ongeacht de uitgangswaarden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Van de 372 (27,1%) volwassen patiënten met meldingen van bijwerkingen van anemie stakten 6 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van anemie. Maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 95 (25,5%) patiënten, van graad 2 bij 135 (36,3%) patiënten, van graad 3 bij 113 patiënten (30,4%) en van graad 4 bij 29 (7,8%) patiënten. Onder deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 29 dagen (bereik: 1 tot 3.999 dagen) en de mediane duur per voorval was 22 dagen (bereik: 1 tot 3.682 dagen).

Van de 209 (15,2%) volwassen patiënten met meldingen van bijwerkingen van neutropenie stakten 19 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van neutropenie. Maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 19 patiënten (9,1%), van graad 2 bij 45 (21,5%) patiënten, van graad 3 bij 95 (45,5%) patiënten, en van graad 4 bij 50 (23,9%) patiënten. Onder deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 56 dagen (bereik: 1 tot 1.769 dagen) en de mediane duur per voorval was 15 dagen (bereik: 1 tot 913 dagen).

Van de 472 (34,4%) volwassen patiënten met meldingen van bijwerkingen van trombocytopenie stakten 42 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van trombocytopenie. Maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 114 (24,2%) patiënten, van graad 2 bij 88 (18,6%) patiënten, van graad 3 bij 172 (36,4%) patiënten en van graad 4 bij 98 (20,8%) patiënten. Onder deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 28 dagen (bereik: 1 tot 1.688 dagen) en de mediane duur per voorval was 15 dagen (bereik: 1 tot 3.921 dagen).

Lever- en galaandoeningen

Onder volwassen patiënten met meldingen van bijwerkingen van verhoging van hetzij ALAT hetzij ASAT (alle graden) bedroeg de waargenomen mediane tijd tot aanvang 29 dagen met een bereik bij ontstaan van 1 tot 3.995 dagen voor ALAT en ASAT. De mediane duur van een voorval was 17 dagen (bereik: 1 tot 1.148 dagen), en 15 dagen (bereik: 1 tot 803 dagen) voor respectievelijk ALAT en ASAT.

Twee gevallen overeenkomend met geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (gedefinieerd als gelijktijdige verhogingen van ALAT of ASAT $\geq 3 \times$ ULN met totaal bilirubine $> 2 \times$ ULN en met alkalische fosfatase $< 2 \times$ ULN) zonder andere oorzaken hebben zich voorgedaan bij 2/1.711 (0,1%) volwassen proefpersonen die met bosutinib werden behandeld.

Hepatitis B-reactivering

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

Maag-darmstelselaandoeningen

Van de 1.103 (80,4%) patiënten die diarree ervoerden, staakten 14 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van dit voorval. Bij 756 (68,5%) patiënten werden gelijktijdig geneesmiddelen gegeven voor de behandeling van diarree. Maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 575 (52,1%) patiënten, van graad 2 bij 383 (34,7%) patiënten, van graad 3 bij 144 (13,1%) patiënten; 1 patiënt (0,1%) ervoerde een graad 4 voorval. Onder de patiënten met diarree was de mediane tijd tot het eerste voorval 2 dagen (bereik 1 tot 2.702 dagen) en de mediane duur van elke graad van diarree was 2 dagen (bereik 1 tot 4.247 dagen).

Onder de 1.103 patiënten met diarree werden 218 patiënten (19,8%) behandeld met onderbreking van de behandeling en van deze patiënten werden er 208 (95,4%) opnieuw behandeld met bosutinib. Van degenen die opnieuw werden behandeld, was bij 201 (96,6%) geen sprake van een daaropvolgend voorval of staakten zij het gebruik van bosutinib niet naar aanleiding van een daaropvolgend voorval van diarree.

Hartaandoeningen

Onder de 1.372 patiënten kwam hartfalen voor bij 50 (3,6%) patiënten en voorvallen van hartischemie bij 57 (4,2%) patiënten.

Zeven patiënten (0,5%) ervoerden QTcF-verlenging (langer dan 500 ms). Elf patiënten (0,8%) ervoerden een QTcF-toename ten opzichte van baseline van > 60 ms. Patiënten met ongecontroleerde of significante hartvaatziekte, waaronder verlengd QTc, bij baseline, werden niet in de klinisch onderzoeken opgenomen (zie rubriek 5.1 en 5.3).

Nieraandoeningen

Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML die werden behandeld met 400 mg bedroeg de mediane daling ten opzichte van de uitgangswaarde van de eGFR (geschat met de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)-formule) 11,1 ml/min/1,73 m² na 1 jaar en 14,1 ml/min/1,73 m² na 5 jaar voor patiënten onder behandeling. Nog niet eerder behandelde CML-patiënten die werden behandeld met 500 mg lieten een mediane eGFR-daling zien van 9,2 ml/min/1,73 m² na 1 jaar, 12,0 ml/min/1,73 m² na 5 jaar en 16,6 ml/min/1,73 m² na 10 jaar voor patiënten onder behandeling. Bij eerder behandelde patiënten met CP en CML in een gevorderd stadium die werden behandeld met 500 mg bedroeg de mediane eGFR-daling 7,6 ml/min/1,73 m² na 1 jaar, 12,3 ml/min/1,73 m² na 5 jaar en 15,9 ml/min/1,73 m² na 10 jaar voor patiënten onder behandeling. Bij patiënten met Ph⁺ CML die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI(s) die werden behandeld met 500 mg bedroeg de mediane eGFR-daling ten opzichte van de uitgangswaarde 9,2 ml/min/1,73 m² na 1 jaar en 14,5 ml/min/1,73 m² na 4 jaar voor patiënten onder behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische stoffen, proteïnekinaseremmers, ATC code: L01EA04.

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

In een onderzoek onder proefpersonen met leverinsufficiëntie werd een verhoogde frequentie van QTc-verlenging > 450 ms met afnemende leverfunctie waargenomen. In het klinisch fase I/II-onderzoek onder patiënten met eerder behandelde vormen van Ph⁺ leukemie die werden behandeld met bosutinib 500 mg, werd een toename in QTcF van > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde waargenomen bij 9 (1,6%) van de 570 patiënten. In het klinisch fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF CML die werden behandeld met bosutinib 400 mg waren er geen patiënten in de behandelingsgroep met bosutinib (N=268) met een toename in QTcF van > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde. In het klinisch fase III-onderzoek onder patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph⁺ CF CML die werden behandeld met bosutinib 500 mg werd een toename in QTcF van > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde waargenomen bij 2 (0,8%) van de 248 patiënten die bosutinib ontvingen. In het klinische fase IV-onderzoek bij patiënten met Ph⁺ CML die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI('s) die werden behandeld met bosutinib 500 mg (N=163) waren er geen patiënten met een toename in QTcF van > 60 ms ten opzichte van uitgangswaarde. Een pro-aritmisch potentieel van bosutinib kan niet worden uitgesloten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch onderzoek bij niet eerder behandelde CF CML bij volwassen patiënten

Onderzoek naar bosutinib 400 mg

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

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage met een aangetoonde majeure moleculaire respons (MMR) na 12 maanden (48 weken) in de behandelingsgroep met bosutinib vergeleken met het percentage in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie. MMR was gedefinieerd als $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met ≥ 3 log reductie van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van 3.000 ABL- transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium.

Belangrijke secundaire eindpunten waren complete cytogenetische respons (CCyR) bij 12 maanden, duur van CCyR, duur van MMR, voorvalvrije overleving (EFS, *event-free survival*) en algehele overleving (OS, *overall survival*). CCyR in maand 12 was gedefinieerd als de afwezigheid van Ph+-metafasen in de analyse van chromosomale bandenpatronen van ≥ 20 metafasen verkregen uit beenmergaspiraats of MMR indien een adequate cytogenetische beoordeling niet beschikbaar was. De p-waarden voor andere eindpunten dan MMR na 12 maanden en CCyR na 12 maanden werden niet gecorrigeerd voor meerdere vergelijkingen.

De aanvangskenmerken voor de mITT-populatie waren voor de 2 behandelingsgroepen goed in evenwicht qua leeftijd (mediane leeftijd was 52 jaar voor de bosutinib-groep en 53 jaar voor de imatinib-groep met respectievelijk 19,5% en 17,4% van de patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder); geslacht (respectievelijk 42,3% en 44,0% vrouwen); etnische herkomst (respectievelijk 78,0% en 77,6% Kaukasisch, 12,2% en 12,4% Aziatisch, 4,1% en 4,1% negroïde of Afro-Amerikaans, 5,7% en 5,4% overig en 1 onbekende herkomst in de imatinib-groep); en Sokal-risicoscore (respectievelijk laag risico 35,0% en 39,4%, intermediair risico 43,5% en 38,2%, hoog risico 21,5% en 22,4%).

Na 60 maanden follow-up in de mITT-populatie kreeg 60,2% van de patiënten die werden behandeld met bosutinib (N=246) en 59,8% van de patiënten die werden behandeld met imatinib (N=239) nog steeds eerstelijnsbehandeling.

Na 60 maanden follow-up in de mITT-populatie bedroeg het percentage stopzettingen vanwege ziekteprogressie naar AF CML of BF CML voor met bosutinib behandelde patiënten 0,8% vergeleken met 1,7% voor met imatinib behandelde patiënten. Bij 6 (2,4%) bosutinib-patiënten en 7 (2,9%) imatinib-patiënten deed zich een transformatie naar AF CML of BF CML voor. Stopzettingen vanwege een suboptimale respons of niet-aanslaan van de behandeling zoals beoordeeld door de onderzoeker deden zich voor bij 5,3% van de patiënten in de met bosutinib behandelde groep vergeleken met 15,5% van de patiënten in de met imatinib behandelde groep. Twaalf (4,9%) patiënten die bosutinib kregen en 14 (5,8%) patiënten die imatinib kregen, overleden tijdens het onderzoek. In de ITT-populatie deden zich geen bijkomende transformaties voor, er waren 2 extra sterfgevallen in de bosutinib-groep in de ITT-populatie.

De werkzaamheidsresultaten met betrekking tot MMR en CCyR worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5 – Samenvatting van MMR in maand 12 en maand 18 en CCyR in maand 12 per behandelingsgroep in de mITT-populatie

Reactie	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Oddsratio (95%-BI) ^a
Majeure moleculaire respons			
MMR in maand 12, n (%) (95%-BI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1-zijdige p-waarde	0,0100 ^b		
MMR in maand 18, n (%) (95%-BI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1-zijdige p-waarde	0,0208 ^c		
Complete cytogenetische respons			
CCyR in maand 12, n (%) (95%-BI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1-zijdige p-waarde	0,0037 ^b		

Noot: MMR was gedefinieerd als $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met ≥ 3 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium. Complete cytogenetische respons was gedefinieerd als de afwezigheid van Ph+-metafasen in de analyse van chromosomale bandenpatronen van ≥ 20 metafasen verkregen uit beenmergaspiraats of MMR indien een adequate cytogenetische beoordeling niet beschikbaar was. Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=complete cytogenetische respons; mITT=gemodificeerde intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire respons; N/n=aantal patiënten; Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief.

^a Gecorrigeerd voor geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

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

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

In maand 12 was het percentage MR⁴ (gedefinieerd als $\leq 0,01\%$ BCR-ABL [overeenkomend met ≥ 4 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde] met een minimum van 9.800 ABL-transcripten) in de behandelingsgroep met bosutinib hoger dan in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie (respectievelijk 20,7% [95%-BI: 15,7%, 25,8%] versus 12,0% [95%-BI: 7,9%, 16,1%], oddsratio (OR) 1,88 [95%-BI: 1,15, 3,08], 1-zijdige p-waarde=0,0052).

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

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

Tijdstip	Aantal (%) proefpersonen met MMR		Oddsratio (95%-BI) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Maand 3 (95%-BI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1-zijdige p-waarde ^b	0,0578		
Maand 6 (95%-BI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1-zijdige p-waarde ^b	< 0,0001		
Maand 9 (95%-BI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1-zijdige p-waarde ^b	0,0015		

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

beoordeeld door het centraal laboratorium.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval;

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; mITT=gemodificeerde intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire respons; N=aantal patiënten.

^a Gecorrigeerd voor geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

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

In maand 60 was het percentage patiënten met MMR, MR⁴ en MR^{4,5} in de mITT-populatie hoger in de met bosutinib behandelde groep vergeleken met de met imatinib behandelde groep (tabel 7). De MMR-percentages in maand 60 in de Sokal-risicosubgroepen zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 7 – Samenvatting van moleculaire respons in maand 60 in de mITT-populatie

Reactie	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Oddsratio (95%-BI) ^a
Moleculaire respons in maand 60, n (%) (95%-BI)			
MMR	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
MR ⁴	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
MR ^{4,5}	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Noot: MMR/MR⁴/MR^{4,5} waren gedefinieerd als $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ BCR-ABL/ABL-ratio op de internationale schaal (overeenkomend met $\geq 3/4/4,5$ log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van 3.000/9.800/30.990 ABL-transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; mITT=gemodificeerde intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire respons; MR=moleculaire respons; N/n=aantal patiënten.

^a Gecorrigeerd voor geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

Tabel 8 – Samenvatting van MMR in maand 60 volgens Sokal-risicoscore in de mITT-populatie

Respons	Bosutinib	Imatinib	Oddsratio (95%-BI)
Laag Sokal-risico MMR, n (%) (95%-BI)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Intermediair Sokal-risico MMR, n (%) (95%-BI)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Hoog Sokal-risico MMR, n (%) (95%-BI)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

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

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; mITT=gemodificeerde intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire respons; N/n=aantal patiënten.

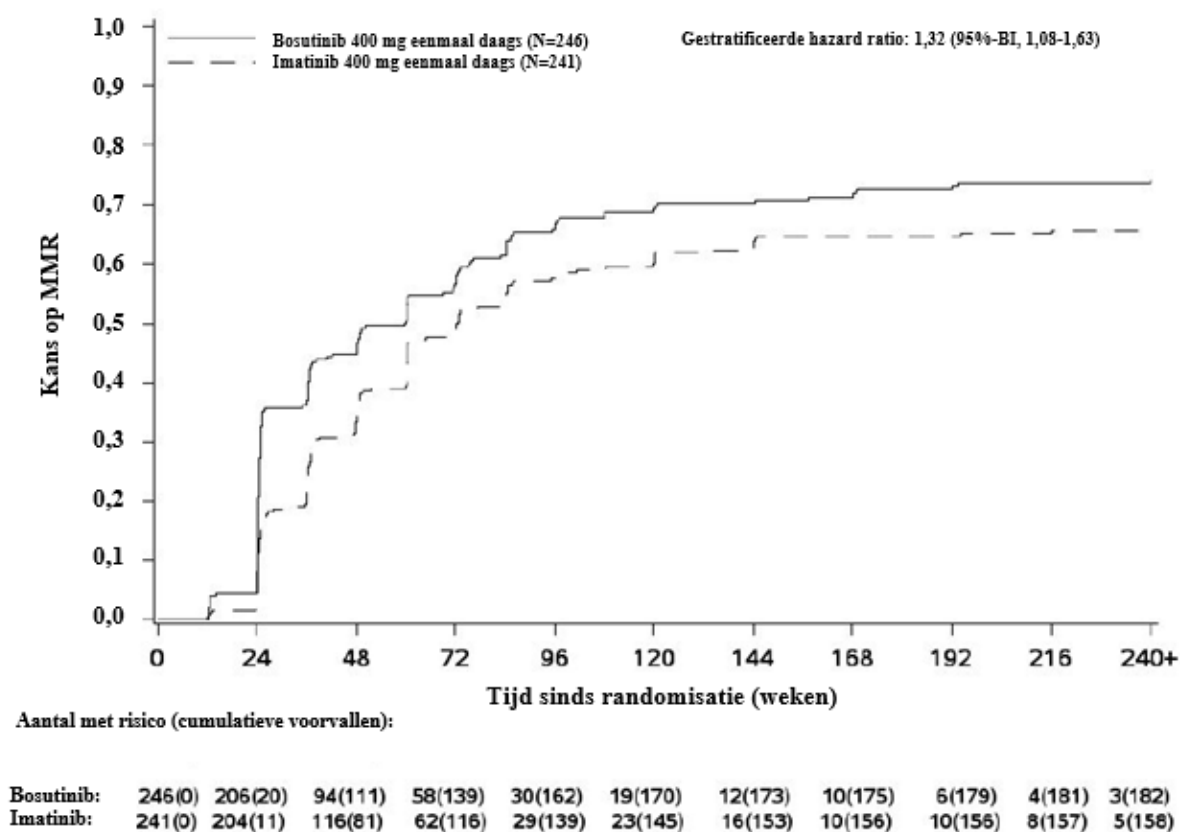
De cumulatieve incidentie van CCyR gecorrigeerd voor concurrerend risico op stopzetting van de behandeling zonder CCyR was in de behandelingsgroep met bosutinib hoger dan in de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie (83,3% [95%-BI: 78,1%, 87,4%] versus 76,8% [95%-BI: 70,9%, 81,6%] in maand 60; hazardratio [HR] van een gestratificeerd proportioneel subdistributioneel hazardmodel: 1,35, [95%-BI: 1,11, 1,64]). De mediane tijd tot CCyR (alleen

respondenten) bedroeg 24,0 weken (bereik: 11,4 tot 120,7) in de behandelingsgroep met bosutinib vergeleken met 24,3 weken (bereik: 11,4 tot 96,6) in de imatinib-groep.

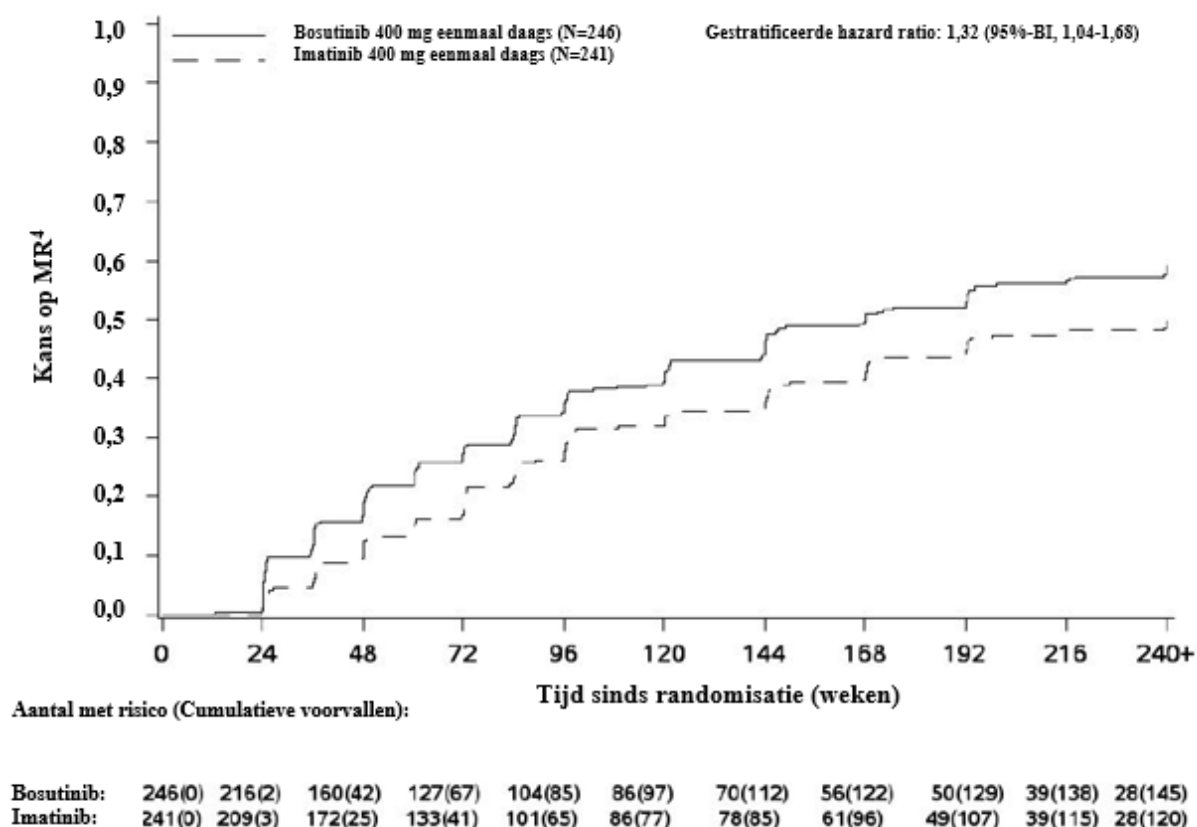
De mediane tijd tot MMR, MR⁴ en MR^{4.5} (alleen respondenten) bedroeg respectievelijk 36,1 weken (bereik: 11,9 tot 241,9), 83,7 weken (bereik: 12,4 tot 244,3) en 108,0 weken (bereik: 24,1 tot 242,1) voor de behandelingsgroep met bosutinib vergeleken met respectievelijk 47,7 weken (bereik: 12,1 tot 216,1), 84,4 weken (bereik: 23,6 tot 241,9) en 120,4 weken (bereik: 24,6 tot 240,7) voor de behandelingsgroep met imatinib in de mITT-populatie.

De cumulatieve incidentie van MMR, MR⁴ en MR^{4.5} gecorrigeerd voor concurrerend risico op stopzetting van de behandeling zonder het voorval was hoger met bosutinib dan met imatinib zoals weergegeven in figuur 1 tot en met 3.

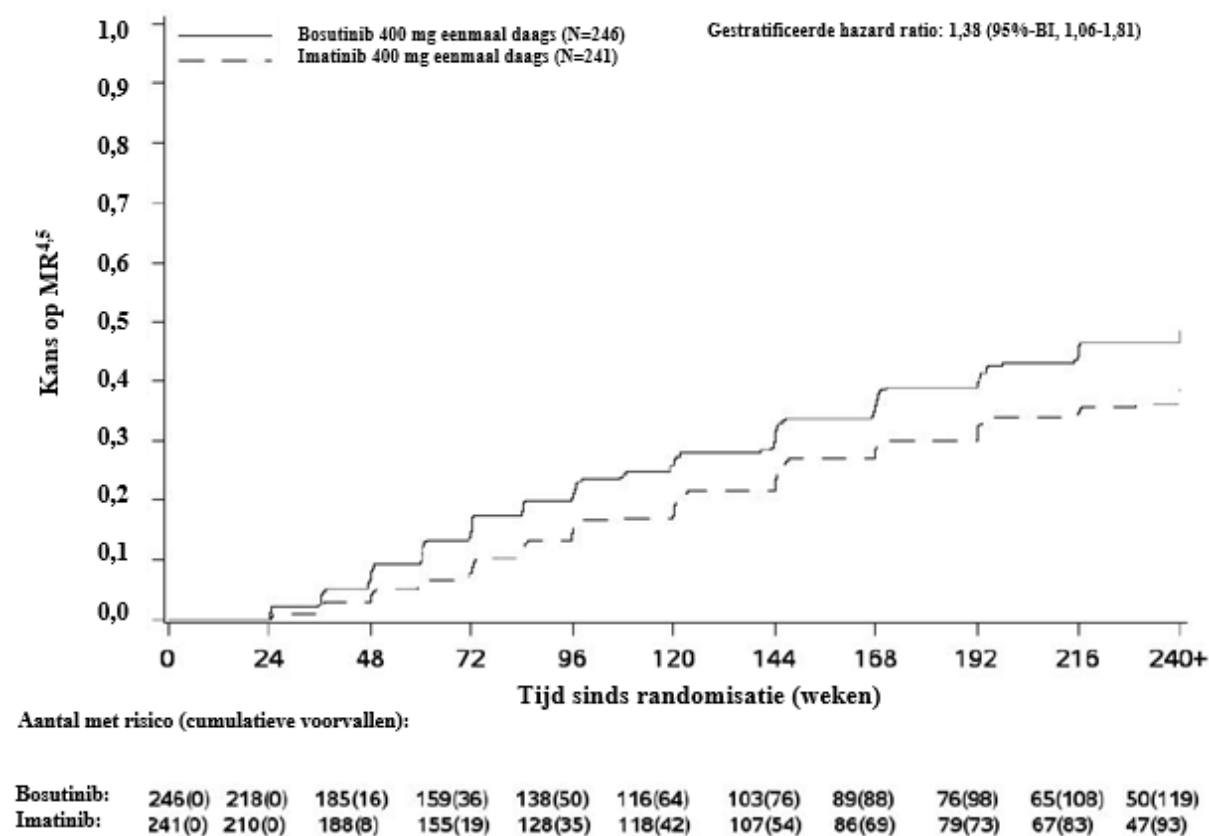
Figuur 1 - Cumulatieve incidentie van MMR (mITT-populatie)



Figuur 2 - Cumulatieve incidentie van MR⁴ (mITT-populatie)



Figuur 3 - Cumulatieve incidentie van MR^{4,5} (mITT-populatie)



In de mITT-populatie bij patiënten die CCyR bereikten, bedroeg de Kaplan-Meier-schatting van het behouden van een respons in jaar 4 97,4% (95%-BI: 93,9%, 98,9%) en 93,7% (95%-BI: 88,9%, 96,5%) in respectievelijk de bosutinib- en de imatinib-groep (HR 0,39 [95%-BI: 0,14, 1,13]). Bij patiënten die MMR bereikten, bedroeg de Kaplan-Meier-schatting van het behouden van een respons in jaar 4 92,2% (95%-BI: 86,8%, 95,4%) en 92,0% (95%-BI: 85,9%, 95,5%) in respectievelijk de bosutinib- en de imatinib-groep (HR 1,09 [95%-BI: 0,49, 2,44]).

In maand 60 hadden 43,9% (95%-BI: 37,7%, 50,1%) en 38,6% (95%-BI: 32,4%, 44,7%) van de met respectievelijk bosutinib en imatinib behandelde patiënten (OR 1,24 [95%-BI: 0,87, 1,78]) in de mITT-populatie een aanhoudende MR⁴, gedefinieerd aan de hand van de volgende criteria: behandeling gedurende ten minste 3 jaar met ten minste MR⁴ bij alle beoordelingen gedurende een periode van 1 jaar.

De cumulatieve incidentie van EFS-voorvallen tijdens de behandeling in maand 60 in de mITT-populatie bedroeg 6,9% (95%-BI: 4,2%, 10,5%) in de bosutinib-groep en 10,4% (95%-BI: 6,9%, 14,6%) in de imatinib-groep (HR 0,64, 95%-BI: 0,35, 1,17).

De Kaplan-Meier-schattingen van de OS in maand 60 voor bosutinib- en imatinib-patiënten in de mITT-populatie bedroegen respectievelijk 94,9% (95%-BI: 91,1%, 97,0%) en 94,0% (95%-BI: 90,1%, 96,4%) (HR 0,80, 95%-BI: 0,37, 1,73).

In een retrospectieve analyse onder evalueerbare patiënten in de ITT-populatie bereikten meer patiënten in de bosutinib-groep (200/248 (80,6%)) een vroege moleculaire respons (BCR-ABL-transcripten $\leq 10\%$ na 3 maanden) vergeleken met patiënten in de imatinib-groep (153/253 (60,5%)), OR 2,72 (95%-BI: 1,82, 4,08). MMR en EFS in maand 60 bij bosutinib-patiënten met en zonder vroege moleculaire respons worden samengevat in tabel 9.

Tabel 9 – Uitkomsten in maand 60 bij bosutinib-patiënten met BCR-ABL $\leq 10\%$ vs. $>10\%$ in maand 3 in de ITT-populatie

Bosutinib (N=248)	Patiënten met BCR-ABL $\leq 10\%$ bij 3 maanden (N=200)	Patiënten met BCR-ABL $>10\%$ bij 3 maanden (N=48)	Hazardratio (95%-BI)^a
Cumulatieve incidentie van MMR, % (95%-BI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Cumulatieve incidentie van EFS-voorvallen, % (95%-BI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; ITT=intent-to-treat; MMR=majeure moleculaire respons; EFS=voorvalvrije overleving; N=aantal patiënten met ≥ 3.000 ABL-kopieën bij maand 3.

^a Gecorrigeerd voor geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

Minder patiënten in de bosutinib-groep [6 (2,4%) bosutinib en 12 (5,0%) imatinib] hadden nieuw detecteerbare mutaties bij 60 maanden in de mITT-populatie.

Klinisch fase I/II-onderzoek naar imatinib-resistente of -intolerante CML in CF, AF en BF

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

In dit onderzoek werden 570 proefpersonen behandeld met bosutinib, onder wie CF-CML-patiënten die waren behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib), CF CML-patiënten die eerder waren behandeld met imatinib en minstens 1 aanvullende TKI (dasatinib en/of nilotinib), CML-patiënten in de acceleratiefase of blastaire fase die eerder werden behandeld met minstens 1 TKI (imatinib) en patiënten met Ph+ ALL die eerder werden behandeld met minstens 1 TKI (imatinib).

Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was het majeure cytogenetische respons-(MCyR)-percentage in Week 24 bij patiënten met imatinib-resistente CF CML die werden behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib). Andere werkzaamheidseindpunten waren de percentages cumulatieve cytogenetische en moleculaire respons, tijd tot en duur van de cytogenetische en moleculaire respons, respons bij mutaties bij aanvang, transformatie tot acceleratiefase/blastaire fase, progressievrije overleving en OS voor alle cohorten.

Patiënten die aan het einde van het fase I/II-onderzoek nog steeds bosutinib kregen en naar het oordeel van de onderzoeker baat hadden bij de behandeling met bosutinib, evenals patiënten die al waren gestopt met het gebruik van bosutinib als onderdeel van het fase I/II-onderzoek en in de periode van de langetermijnfollow-up voor overleving waren of het fase I/II-onderzoek hadden voltooid, kwamen in aanmerking voor deelname aan het vervolgonderzoek. Iedere patiënt bleef in het vervolgonderzoek, hetzij op behandeling met bosutinib hetzij in de langetermijnfollow-up voor overleving, totdat de laatste patiënt 10 jaar follow-up had bereikt, berekend vanaf de datum van zijn/haar eerste dosis bosutinib die werd toegediend in het fase I/II-onderzoek.

De werkzaamheidseindpunten in het vervolgonderzoek waren de duur van de cytogenetische en moleculaire respons, transformatie tot AF/BF, progressievrije overleving en OS.

De werkzaamheidsanalyses omvatten gegevens uit dit voltooide vervolgonderzoek.

CF CML-patiënten

De werkzaamheidsresultaten voor Ph+ CF CML-patiënten die eerder werden behandeld met imatinib en minstens 1 aanvullende TKI (minimale follow-up 120 maanden, een mediane behandelduur van 9 maanden (bereik: 0,23 tot 164,28 maanden) en 20,2% en 7,6% nog steeds op behandeling na respectievelijk 60 en 120 maanden) en de resultaten voor Ph+ CF CML-patiënten die eerder werden behandeld met alleen imatinib (minimale follow-up 120 maanden, een mediane behandelduur van 26 maanden (bereik: 0,16 tot 170,49 maanden) en 40,5% en 19,4% nog steeds op behandeling na respectievelijk 60 en 120 maanden) staan gepresenteerd in tabel 9.

AF en BF CML-patiënten

De werkzaamheidsresultaten voor Ph+ CML-patiënten in de AF (minimale follow-up 120 maanden, een mediane behandelduur van 10 maanden (bereik: 0,10 tot 156,15 maanden) en 12,7% en 7,6% nog steeds op behandeling na respectievelijk 60 en 120 maanden) en BF (minimale follow-up 120 maanden, een mediane behandelduur van 2,8 maanden (bereik: 0,03 tot 71,38 maanden) en 3,1% en 0% nog steeds op behandeling na respectievelijk 60 en 120 maanden) staan weergegeven in tabel 10.

Tabel 10 - Werkzaamheidsresultaten bij eerder behandelde patiënten met CML in de chronische en de geavanceerde fase*

	CF Ph+-CML met alleen eerdere behandeling met imatinib	CF Ph+ CML met eerdere behandeling met imatinib en dasatinib of nilotinib	Acceleratiefase met eerdere behandeling met minstens imatinib	Blastaire fase met eerdere behandeling met minstens imatinib
Cumulatieve cytogenetische respons^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95%-BI)	59,9 (53,7; 65,9)	42,0 (32,7; 51,7)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95%-BI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
Cumulatieve moleculaire respons^a	N=197	N=107	N=54	N=48
MMR, % (95%-BI)	42,1 (35,1; 49,4)	17,8 (11,0; 26,3)	16,7 (7,9; 29,3)	10,4 (3,5; 22,7)
MR⁴, % (95%-BI)	37,1 (30,3; 44,2)	15,0 (8,8; 23,1)	13,0 (5,4; 24,9)	10,4 (3,5; 22,7)
Tijd tot MCyR alleen voor respondenten^b, mediaan (bereik), weken	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Duur van MCyR^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M na jaar 5, % (95%-BI)	70,7 (63,1; 78,3)	66,6 (51,5; 81,7)	40,8 (20,9; 60,7)	21,2 (0,1; 42,3)
K-M na jaar 10, % (95%-BI)	65,3 (56,6; 74,0)	55,3 (36,3; 74,4)	40,8 (20,9; 60,7)	N/E 29,1 (11,9; 38,3)
Mediaan, weken (95%-BI)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	
Tijd tot CCyR alleen voor respondenten^b, mediaan (bereik), weken	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
Duur van CCyR^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M na jaar 5, % (95%-BI)	69,7 (61,3; 78,2)	54,4 (36,7; 72,1)	40,0 (18,5; 61,5)	24,9 (0,9; 48,9)
K-M na jaar 10, % (95%-BI)	63,4 (54,0; 72,8)	40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5)	N/E 20,0 (9,1; 29,6)
Mediaan, weken (95%-BI)	N/R	252,0 (24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	
Tijd tot MMR alleen voor respondenten^b, mediaan (bereik), weken	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)

	CF Ph+-CML met alleen eerdere behandeling met imatinib	CF Ph+ CML met eerdere behandeling met imatinib en dasatinib of nilotinib	Acceleratiefase met eerdere behandeling met minstens imatinib	Blastaire fase met eerdere behandeling met minstens imatinib
Duur van MMR^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M na jaar 5, % (95%-BI)	74,1 (64,2; 83,9)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	60,0 (17,1; 100,0)
K-M na jaar 10, % (95%-BI)	63,4 (50,2; 76,6)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	N/E
Mediaan, weken (95%-BI)	N/R	N/R	N/R	N/R
Tiïd tot MR⁴ alleen voor respondenten^b, mediaan (bereik), weken	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Duur van MR^{4b,e}	N=73	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
K-M na jaar 5, % (95%-BI)	74,7 (64,2; 85,2)			
K-M na jaar 10, % (95%-BI)	60,8 (46,1; 75,4)			
Mediaan, weken (95%-BI)	N/R			
Transformatie naar AF/BF^c	N=284	N=119	N=79	N.v.t.
Transformatie tijdens behandeling, n	15	5	3	
Progressievrije overleving^c	N=284	N=119	N=79	N=64
CumInc na jaar 5, % (95%-BI)^d	19,7 (15,6; 24,9)	24,4 (17,8; 33,4)	41,8 (32,2; 54,2)	67,2 (56,6; 79,7)
CumInc na jaar 10, % (95%-BI)^d	23,9 (19,5; 29,5)	26,9 (20,0; 36,2)	41,8 (32,2; 54,2)	NE
Algehele overleving^c	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M na jaar 5, % (95% BI)	83,5 (78,7; 88,3)	74,1 (64,8; 83,4)	58,5 (46,9; 70,2)	22,5 (7,1; 37,9)
K-M na jaar 10, % (95%-BI)	71,5 (64,4; 78,7)	60,4 (47,2; 73,7)	50,7 (36,5; 65,0)	22,5 (7,1; 37,9)
Mediaan, maanden (95%-BI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

Datum van gegevensopname: fase I/II-onderzoek 02okt2015, vervolgonderzoek 02sep2020.

Criteria voor cytogenetische respons: MCyR bestond uit complete [0% Ph+-metafasen uit beenmerg of <1% positieve cellen uit fluorescente *in situ* hybridisatie (FISH)] of gedeeltelijke (1%-35%) cytogenetische responsen. Cytogenetische responsen waren gebaseerd op het percentage Ph+ metafasen in ≥ 20 cellen in metafase in elk beenmergmonster. FISH-analyse (≥ 200 cellen) kon worden gebruikt voor cytogenetische beoordelingen post-baseline indien ≥ 20 metafasen niet beschikbaar waren. In het vervolgonderzoek werd CCyR geïmputeerd van MMR indien een valide cytogenetische beoordeling op een specifieke datum niet beschikbaar was.

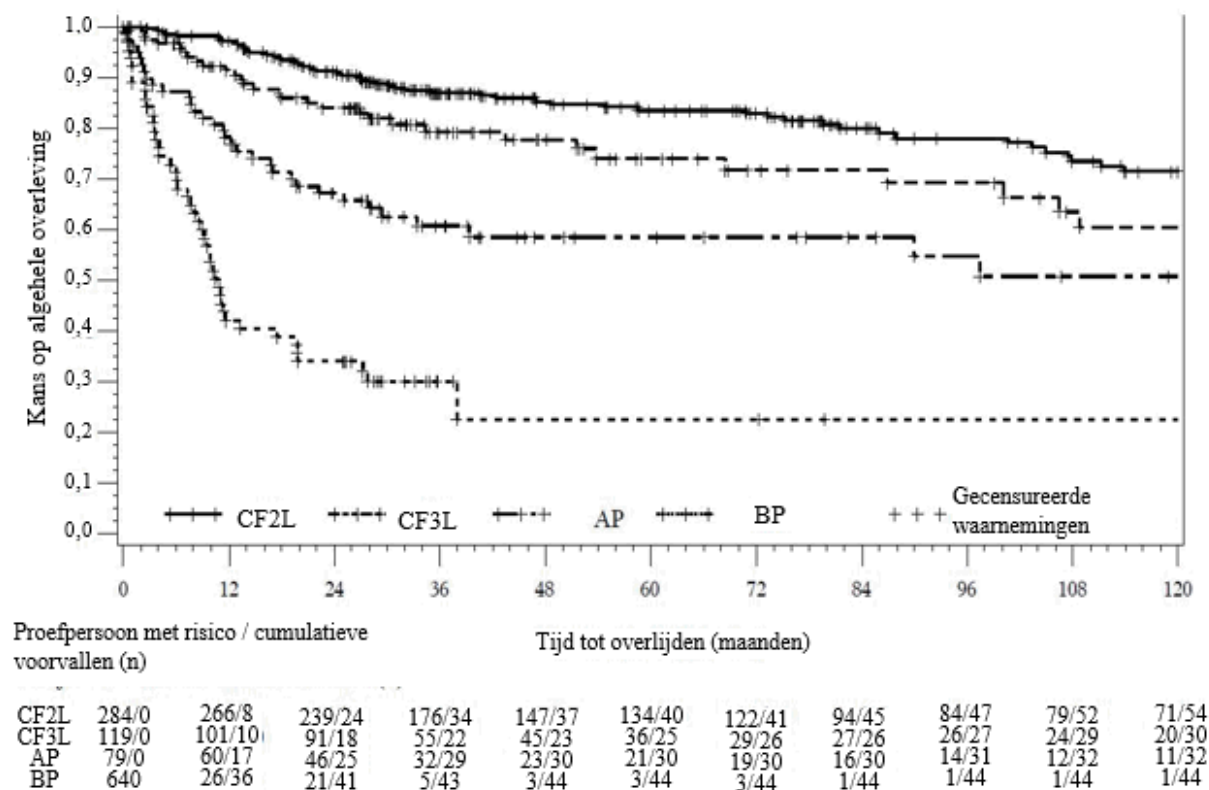
Criteria voor moleculaire respons: in het fase I/II-onderzoek was MMR/MR⁴ gedefinieerd als $\leq 0,1/0,01\%$ BCR-ABL-transcripten zoals beoordeeld door een centraal laboratorium (niet op de internationale schaal). In het vervolgonderzoek werd bij respondenten MMR/MR⁴ op het casusverslagformulier genoteerd zoals beoordeeld door een lokaal laboratorium.

Afkortingen: AF=acceleratiefase; BF=blastaire fase; Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief; CF=chronische fase; CML=chronische myeloïde leukemie; K-M=Kaplan-Meier; N/n=aantal patiënten; N.v.t.=niet van toepassing; N/R=niet bereikt vanaf minimale follow-up; N/E=niet te schatten; BI=betrouwbaarheidsinterval; MCyR=majeure cytogenetische respons; CCyR=complete cytogenetische respons; CumInc=cumulatieve incidentie; MMR=majeure moleculaire respons; BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson.

- Omvat patiënten (N) met een valide beoordeling bij aanvang voor cytogenetica en patiënten niet uit China, Zuid-Afrika, India of Rusland voor moleculair, aangezien de monsters in deze landen niet konden worden geëxporteerd voor moleculaire beoordeling. In deze analyse kunnen respondenten bij aanvang die na aanvang een respons handhaafden als respondenten worden beschouwd. Minimale follow-uptijd (tijd van eerste dosis aan laatste patiënt tot datum van gegevensopname) van 120 maanden.
- Omvat patiënten (N) die een respons bereikten of handhaafden.
- Omvat patiënten (N) die ten minste 1 dosis bosutinib ontvingen..
- Analyse van de cumulatieve incidentie waarbij werd gecorrigeerd voor het concurrerende risico van staken van de behandeling zonder het voorval.
- Niet geanalyseerd voor groepen met een beperkt aantal.

De algehele overleving in de CF-, AF- en BF-cohorten wordt grafisch weergegeven in figuur 4.

Figuur 4 - Kaplan-Meier-schatting van de algehele overleving (OS) in CF2L, CF3L, AF en BF



Op basis van de beperkte klinische informatie uit het fase I/II onderzoek werd enig bewijs van klinische activiteit waargenomen bij patiënten met BCR-ABL-mutaties (zie tabel 11).

Tabel 11 – Respons naar BCR-ABL-mutatiestatus bij baseline bij CF CML evalueerbare populatie: eerder imatinib en dasatinib en/of nilotinib (derdelijns)

BCR-ABL mutatiestatus bij aanvang	Incidentie bij aanvang n (%) ^a	MCyR bereikt of volgehouden Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutatie bepaald	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Geen mutatie	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Minstens één mutatie	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinib-resistente mutaties	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinib-resistente mutaties ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Datum van gegevensopname: fase I/II-onderzoek 02okt2015, vervolgonderzoek 02sep2020

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

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

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

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

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

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

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

Klinisch fase IV-onderzoek bij patiënten met Ph+ CML die eerder zijn behandeld met 1 of meer TKI('s)

Een enkelarmig, open-label, niet-gerandomiseerd, multicentrisch fase IV-onderzoek is uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van 500 mg bosutinib eenmaal daags bij patiënten met TKI-resistente of -intolerante CML met aparte cohorten voor CF-, AF- of BF-ziekte die waren behandeld met 1 of meer eerdere TKI's.

In dit onderzoek werden 163 patiënten behandeld met bosutinib, onder wie 46 patiënten met CF Ph+ CML en behandeld met 1 eerdere TKI (imatinib of dasatinib of nilotinib), 61 CF Ph+ CML-patiënten die waren behandeld met 2 eerdere TKI's (imatinib en/of dasatinib en/of nilotinib), 49 CF Ph+ CML-patiënten die waren behandeld met 3 eerdere TKI's (imatinib en dasatinib en nilotinib), 4 patiënten met AF Ph+ CML die waren behandeld met ten minste 1 TKI (2 patiënten behandeld met 2 eerdere TKI's en 2 patiënten behandeld met 3 eerdere TKI's) en 3 patiënten met Ph- CML behandeld met ten minste 1 eerdere TKI.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was cumulatieve bevestigde MCyR na 1 jaar (week 52) bij patiënten met CF Ph+ CML die waren behandeld met 1 of 2 eerdere TKI('s) en patiënten met CF Ph+ CML die waren behandeld met 3 eerdere TKI's. Voor patiënten met AF en BF Ph+ CML met een eerdere TKI-behandeling was het primaire werkzaamheidseindpunt cumulatieve bevestigde algehele hematologische respons (OHR) na 1 jaar (week 52). Andere werkzaamheidseindpunten bij Ph+ CF CML-patiënten zijn cumulatieve cytogenetische en moleculaire respons, de duur van de

cytogenetische en moleculaire respons, respons bij mutaties bij aanvang, transformatie naar AF/BF, PFS en OS. Aanvullende eindpunten in het Ph+ AF/BF-cohort zijn de percentages cumulatieve cytogenetische en moleculaire respons, PFS en OS.

CF CML-patiënten

Het primaire eindpunt van percentage cumulatieve bevestigde MCyR (95%-BI) na 1 jaar (52 weken) bedroeg 76,5% (66,9; 84,5) bij patiënten behandeld met 1 of 2 eerdere TKI('s) en 62,2% (46,5; 76,2) bij patiënten behandeld met 3 eerdere TKI's.

Aanvullende werkzaamheidsresultaten bij afsluiting van het onderzoek, na een minimale follow-up van 3 jaar, bij Ph+ CF CML-patiënten behandeld met 1 (mediane behandelduur 47,5 maanden (bereik: 0,9 tot 50,1 maanden) en 60,9% nog steeds op behandeling), 2 (mediane behandelduur 41,9 maanden (bereik: 0,4 tot 48,9 maanden) en 45,9% nog steeds op behandeling) en 3 (mediane behandelduur 20,0 maanden (bereik: 0,2 tot 48,9 maanden) en 38,8% nog steeds op behandeling) eerdere TKI's worden weergegeven in tabel 12.

Tabel 12 – Werkzaamheidsresultaten bij eerder behandelde patiënten met Ph+ CML in de chronische fase

	Ph+ CF CML behandeld met 1 eerdere TKI	Ph+ CF CML behandeld met 2 eerdere TKI's	Ph+ CF CML behandeld met 3 eerdere TKI's	Totale Ph+ CF CML-cohort
Cumulatieve bevestigde MCyR^a na jaar 1, % (95%-BI)	N=43 83,7 (69,3; 93,2)	N=55 70,9 (57,1; 82,4)	N=45 62,2 (46,5; 76,2)	N=143 72,0 (63,9; 79,2)
Cumulatieve cytogenetische respons^{a,b}	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95%-BI)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95%-BI)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Cumulatieve moleculaire respons^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95%-BI)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
MR⁴, % (95%-BI)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
MR^{4,5}, % (95%-BI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Tijd tot cytogenetische respons alleen voor respondenten^b, mediaan (bereik), maanden				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)

	Ph+ CF CML behandeld met 1 eerdere TKI	Ph+ CF CML behandeld met 2 eerdere TKI's	Ph+ CF CML behandeld met 3 eerdere TKI's	Totale Ph+ CF CML-cohort
Duur van de cytogenetische respons^b				
MCyR, K-M na jaar 3, % (95%-BI)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, K-M na jaar 3, % (95%-BI)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Tiid tot moleculaire respons alleen voor respondenten, mediaan (bereik), maanden				
MMR	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
MR^{4,5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
Duur van de moleculaire respons^b				
MMR, K-M na jaar 3, % (95%-BI)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, K-M na jaar 3, % (95%-BI)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Datum van gegevensopname: 23nov2020.

Afkortingen: Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief; CF=chronische fase; CML=chronische myeloïde leukemie; K-M=Kaplan-Meier; N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; MCyR=majeure cytogenetische respons; CCyR=complete cytogenetische respons; MMR=majeure moleculaire respons; MR⁴=≥4 log reductie in BCR-ABL-transcripten ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde; MR^{4,5}=≥4,5 log reductie in BCR-ABL-transcripten ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde.

Criteria voor cumulatieve bevestigde MCyR: de respons wordt bevestigd met 2 opeenvolgende evaluaties met ten minste 28 dagen ertussen. Om als respondent te worden beschouwd moet de patiënt een uitgangrespons hebben gehandhaafd gedurende ten minste 52 weken of moet die zijn verbeterd ten opzichte van de uitgangswaarde. Patiënten met een gedeeltelijke cytogenetische respons (PCyR) bij aanvang moeten tijdens de behandeling CCyR bereiken om te worden geteld als cytogenetische respondent. Patiënten met ten minste MMR en een diepere moleculaire respons dan bij aanvang worden geteld als bevestigde CCyR.

Criteria voor cumulatieve cytogenetische respons: majeure cytogenetische respons omvatte complete [0% Ph+-metafasen uit beenmerg of <1% positieve cellen uit fluorescente *in situ* hybridisatie (FISH)] of gedeeltelijke (1%-35%) cytogenetische responsen. Cytogenetische responsen werden gebaseerd op het percentage Ph+-metafasen in ≥20 cellen in metafase in elk beenmergmonster. FISH-analyse (≥200 cellen) kon worden gebruikt voor de beoordeling van CCyR indien ≥20 metafasen niet beschikbaar waren. Patiënten zonder geldige beenmerg- of FISH-beoordeling en met ten minste MMR worden geteld als CCyR.

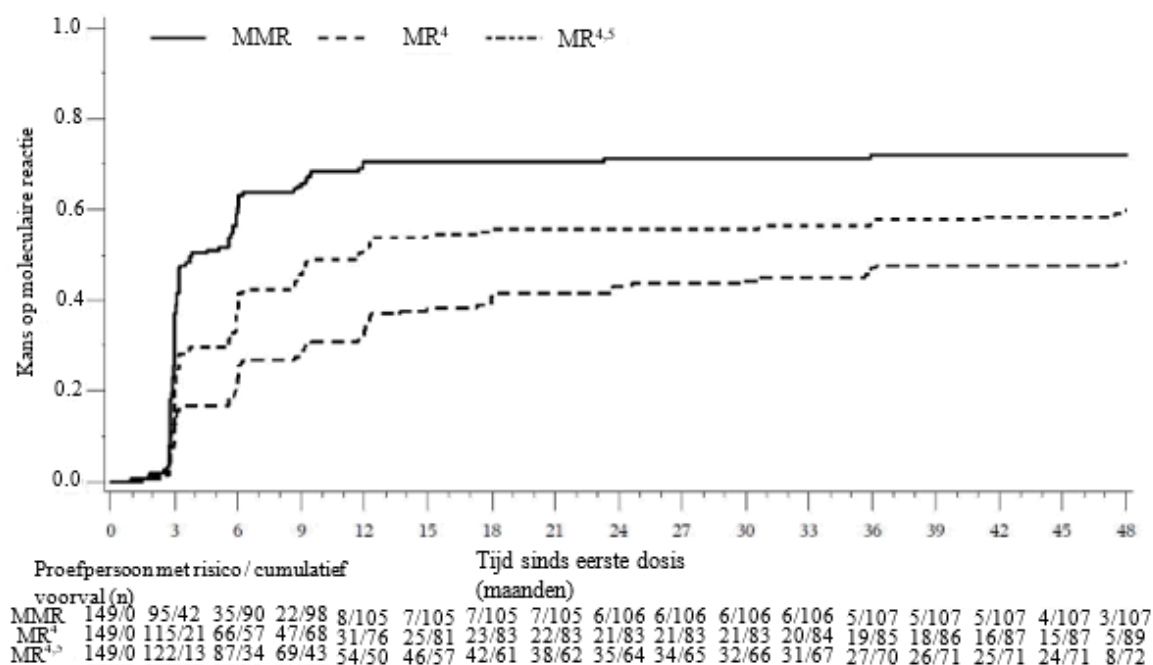
Criteria voor cumulatieve moleculaire respons: MMR, MR⁴ en MR^{4,5} werden gedefinieerd als respectievelijk ≤0,1%, ≤0,01% en ≤0,0032% BCR-ABL/ABL-ratio op de internationale schaal (overeenkomend met ≥3, ≥4 en ≥4,5 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van respectievelijk 10.000, 10.000 en 32.000 ABL-transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium.

^a Omvat patiënten (N) met een geldige beoordeling bij aanvang. Minimale follow-up tijd (tijd van eerste dosis aan laatste patiënt tot datum van gegevensopname) van 36 maanden.

^b Omvat patiënten (N) die een respons bereikten of handhaafden.

De cumulatieve incidentie van MMR, MR⁴ en MR^{4,5} waarbij werd gecorrigeerd voor het concurrerende risico van staken van de behandeling zonder het voorval, wordt weergegeven in figuur 5.

Figuur 5 - Cumulatieve incidentie van moleculaire respons (CF evalueerbare populatie)



Bereikte moleculaire responsen per behandelingslijn worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 13 – Bereikte moleculaire responsen

	Ph+ CF CML behandeld met 1 eerdere TKI	Ph+ CF CML behandeld met 2 eerdere TKI's	Ph+ CF CML behandeld met 3 eerdere TKI's	Totale Ph+ CF CML-cohort
Patiënten zonder MMR bij aanvang^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95%-BI)	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
Patiënten zonder MR⁴ bij aanvang^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95%-BI)	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
Patiënten zonder MR^{4,5} bij aanvang^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4,5}, % (95%-BI)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
Patiënten met MMR bij aanvang^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Diepere MR, % (95%-BI)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)

Datum van gegevensopname: 23nov2020.

Afkortingen: Ph+=Philadelphia-chromosoom-positief; CF=chronische fase; CML=chronische myeloïde leukemie; N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; MMR=majeure moleculaire respons; MR=moleculaire respons; MR⁴≥4 log reductie in BCR-ABL-transcripten ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde; MR^{4,5}≥4,5 log reductie in BCR-ABL-transcripten ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde.

^a Omvat patiënten (N) met een valide beoordeling bij aanvang. Om als respondent te worden beschouwd, moeten patiënten een verbeterde respons ten opzichte van de uitgangswaarde hebben bereikt. Criteria voor moleculaire respons: MMR, MR⁴ en MR^{4,5} werden gedefinieerd als respectievelijk ≤0,1%, ≤0,01% en ≤0,0032% BCR-ABL/ABL-ratio op de internationale schaal (overeenkomend met ≥3, ≥4 en ≥4,5 log reductie ten opzichte van de gestandaardiseerde uitgangswaarde) met een minimum van respectievelijk 10.000, 10.000 en 32.000 ABL-transcripten zoals beoordeeld door het centraal laboratorium.

Bij CF-patiënten werd tijdens de behandeling geen progressie naar AF of BF CML waargenomen.

AF CML-patiënten

Bij patiënten met Ph+ AF CML bedroeg de mediane behandelduur 22,1 maanden (bereik: 1,6 tot 50,1 maanden), bedroeg de cumulatieve bevestigde OHR na jaar 1 (52 weken) 75,0% (95%-BI: 19,4; 99,4), net zoals het cumulatieve CCyR-percentage, alle 3 patiënten handhaafden hun CCyR op de behandeling.

Respons naar BCR-ABL-mutaties bij aanvang

Tien patiënten in het CF-cohort hadden mutaties bij aanvang (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 elk], Y253F en G250E [n=2 elk]). Bij één patiënt in het CF-cohort werd op onderzoeksdag 8 een F359I-mutatie vastgesteld. Eén patiënt in het AF-cohort had 2 mutaties (F311L en L387F) bij aanvang. In het CF-cohort werden onder patiënten met mutaties moleculaire responsen waargenomen bij 4/11 (36,4%) patiënten, 1 patiënt met een E255V-mutatie bereikte MMR en 3 patiënten met respectievelijk F359I, Y253F en A365V bereikten MR^{4,5}. De patiënt met mutaties in het AF-cohort bereikte geen enkele respons.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Bosulif bij kinderen werd geëvalueerd als onderdeel van het BCHILD-onderzoek “Een fase I/II-onderzoek naar bosutinib bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde CF of resistente/intolerante Ph+ CML”.

Het BCHILD-onderzoek is een multicentrisch, internationaal, enkelarmig, open-label fase I/II-onderzoek, dat werd uitgevoerd ter bepaling van een aanbevolen dosis bosutinib eenmaal daags oraal toegediend bij kinderen (1 tot <18 jaar oud) met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML (NG CML) in de chronische fase of Ph+ CML die ten minste één eerdere behandeling met een TKI (R/I CML) hadden gekregen, en ter beoordeling van een voorlopige schatting van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid, en om de farmacokinetiek van bosutinib in deze patiëntenpopulatie te evalueren.

Pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML

De werkzaamheid van Bosulif bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde CF Ph+ CML (CP1L) werd geëvalueerd als onderdeel van het BCHILD-onderzoek. In het dosisuitbreidingsgedeelte van fase II ontvingen 30 patiënten met NG CML bosutinib in een dosis van 300 mg/m² eenmaal daags. De mediane duur van de follow-up voor de algehele overleving in de totale cohort (N=30) was 21,91 (1,08; 45,11) maanden bij patiënten met NG CML, en de mediane behandelduur was 13,68 (0,20; 43,70). Een samenvatting van de cumulatieve cytogenetische en moleculaire respons op elk tijdstip bij patiënten met NG CML wordt weergegeven in tabel 15. Onder de responders verloor één patiënt de CCyR en MCyR.

Onder de evalueerbare NG-patiënten (ABL-kopieën ≥ 10.000) had 81,08% (95%-BI: 64,2; 97,7) een BCR-ABL-ratio $\leq 10\%$ bij 3 maanden en had 62,5% (95%-BI: 38,8; 86,2) een BCR-ABL-ratio $\leq 1\%$ bij 6 maanden.

Er waren geen sterfgevallen in de NG-cohort en er was geen progressie naar AF of BF.

Pediatrische patiënten met imatinib-resistente of -intolerante Ph+ CML in CF

De werkzaamheid van Bosulif bij kinderen met resistente of intolerante Ph+ CML werd geëvalueerd als onderdeel van het BCHILD-onderzoek.

In het dosisescalatiegedeelte van fase I ontvingen 28 patiënten met R/I CML bosutinib in doses van 300 tot 400 mg/m² eenmaal daags. Er werden 6 patiënten ingeschreven in het fase II-gedeelte (400 mg/m²).

Tabel 14 – Demografische kenmerken van CML-patiënten

	Fase 1 (300 mg/m²) (N=6)	Fase 1 (350 mg/m²) (N=11)	Fase 1 (400 mg/m²) (N=11)	Fase 2 CP1L (300 mg/m²) (N=30)	Fase 2 R/I (400 mg/m²) (N=6)
Leeftijd (in jaren), n(%)					
$\geq 1 < 6$	2 (33,3)	2 (18,2)	0	2 (6,7)	0
$\geq 6 < 12$	3 (50,0)	4 (36,4)	3 (27,3)	10 (33,3)	1 (16,7)
$\geq 12 < 18$	1 (16,7)	5 (45,5)	8 (72,7)	18 (60,0)	5 (83,3)
Mediaan (bereik)	8,50 (1; 17)	11,00 (; 17)	15,00 (6; 17)	12,50 (5; 17)	14,50 (11; 16)
Geslacht, n (%)					
Mannelijk	5 (83,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	18 (60,0)	4 (66,7)
Vrouwelijk	1 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	12 (40,0)	2 (33,3)

	Fase 1 (300 mg/m²) (N=6)	Fase 1 (350 mg/m²) (N=11)	Fase 1 (400 mg/m²) (N=11)	Fase 2 CP1L (300 mg/m²) (N=30)	Fase 2 R/I (400 mg/m²) (N=6)
Etnische herkomst (%)					
Kaukasisch	0	5 (45,5)	7 (63,6)	22 (73,3)	4 (66,7)
Negroïde of Afro- Amerikaans	0	1 (9,1)	1 (9,1)	5 (16,7)	1 (16,7)
Aziatisch	0	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (3,3)	1 (16,7)
Amerikaans- Indiaans of inheems Alaskaans	0	0	0	0	0
Inheems Hawaïaans of Andere inwoners van de eilanden van de Stille Oceaan	0	0	0	2 (6,7)	0
Niet bekend	6 (100,0)	4 (36,4)	0	0	0
Etniciteit, n (%)					
Spaans/Portu- gees of Latijns- Amerikaans	0	0	2 (18,2)	7 (23,3)	0
Niet Spaans- Portugees of Latijns- Amerikaans	0	8 (72,7)	9 (81,8)	23 (76,7)	6 (100,0)
Niet bekend	6 (100,0)	3 (27,3)	0	0	0

De mediane duur van de follow-up voor de algehele overleving was in het totale fase 1-gedeelte (N=28) 29,27 maanden (15,21; 85,88) en in het fase 2-gedeelte (N=6) 9,66 (2,00; 15,54). De mediane behandelduur was 17,26 maanden (bereik 0,30 tot 60,85) in het fase 1-gedeelte en 9,64 maanden (1,97; 15,54) in het fase 2-gedeelte.

Een samenvatting van de cumulatieve cytogenetische en moleculaire respons op elk tijdstip bij patiënten met R/I CML wordt weergegeven in tabel 15. In fase I, onder de responders, verloren drie patiënten de CCyR en 2 patiënten de MCyR. In het fase 1-gedeelte was de kans op handhaving van de MMR na 18 maanden 92,3% (95%-BI: 56,6; 98,8).

Er was geen progressie naar AF of BF.

Tabel 15 – Werkzaamheidsresultaten bij kinderen met resistente of intolerante Ph+ CML

	Fase 1 totaal (R/I) (N=28)	Fase 2 CP1L (300 mg/m²) (N=30)	Fase 2 R/I (400 mg/m²) (N=6)
Cumulatieve MCyR, n% (95%-BI)	24 (85,7) (67,3; 96,0)	26 (86,7) (69,3; 96,2)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Cumulatieve CCyR, n% (95%-BI)	23 (82,1) (63,1; 93,9)	25 (83,3) (65,3; 94,4)	6 (100,0) (54,1; 100,0)
Patiënten zonder MCyR bij aanvang, N	4	N.v.t.	1
MCyR, n% (95%-BI)	3 (75,0) (19,4; 99,4)	N.v.t.	1 (100,0) (2,5; 100,0)
Patiënten zonder CCyR bij aanvang, N	9	N.v.t.	2
CCyR n% (95%-BI)	7 (77,8) (40,0; 97,29)	N.v.t.	2 (100,0) (15,8; 100,0)
Cumulatieve MMR, n% (95%-BI)	16 (57,1) (37,2; 75,5)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	4 (66,7) (22,3; 95,7)
Cumulatieve MR ⁴ , n% (95%-BI)	6 (21,4) (8,3; 41,0)	5 (16,7) (5,6; 34,7)	1 (16,7) (0,4; 64,1)
Cumulatieve MR ^{4,5} , n% (95%-BI)	5 (17,9) (6,1; 36,9)	0 (0,0) (0,0; 11,6)	0 (0,0) (0,0; 45,9)

Afkortingen: CCyR=complete cytogenetische respons; BI=betrouwbaarheidsinterval; CML=chronische myeloïde leukemie; CF=chronische fase; MCyR=majeure cytogenetische respons; MMR=majeure moleculaire respons; MR=moleculaire respons; N=aantal patiënten; n=aantal gebeurtenissen; N.v.t.=niet van toepassing; Ph=Philadelphia-chromosoom-positief; R/I=resistent of intolerant.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosutinib werd beoordeeld na orale toediening met voedsel bij volwassen patiënten met CML en werd gepresenteerd als geometrisch gemiddelde (CV%), tenzij anders vermeld.

Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige dosis van bosutinib (500 mg) met voedsel bij gezonde proefpersonen was de absolute biologische beschikbaarheid 34%. Absorptie was relatief traag, en werd na zes uur een mediane tijd-tot-piekconcentratie (t_{max}) bereikt. Bosutinib vertoont dosisproportionele toenames in AUC gemeten over het dosisbereik van 100 tot 600 mg. De farmacokinetische parameters van bosutinib voor volwassenen werden verkregen uit een populatiefarmacokinetische analyse met behulp van gepoolde gegevens uit onderzoeken. De C_{max} van bosutinib bij *steady state* was 127 ng/ml (31%), de C_{dal} was 68 ng/ml (39%) en de AUC was 2.370 ng•u/ml (34%) na meervoudige orale doses Bosulif 400 mg. De C_{max} van bosutinib bij *steady state* was 171 ng/ml (38%), de C_{dal} was 91 ng/ml (42%) en de AUC was 3.150 ng•u/ml (38%) na meervoudige orale doses Bosulif 500 mg.

Geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van bosutinib werden waargenomen na toediening van de bosutinib-doseervormen tablet of intacte harde capsule in dezelfde dosis, onder omstandigheden na voedselinname. De inhoud van bosutinib harde capsule gemengd met appelmoes

of yoghurt vertoonde een farmacokinetiek die vergelijkbaar is met die van bosutinib intacte harde capsules onder omstandigheden na voedselinname bij gezonde volwassen deelnemers.

De oplosbaarheid van bosutinib is pH-afhankelijk en de absorptie wordt verminderd als de maag-pH stijgt (zie rubriek 4.5).

Effect van voedsel

De $C_{\max}$ van bosutinib was 1,8 keer hoger en de AUC was 1,7 keer groter wanneer bosutinib tabletten werden toegediend met een vetrijke maaltijd aan gezonde proefpersonen vergeleken met toediening onder nuchtere omstandigheden. In een afzonderlijk onderzoek leidde de toediening van harde capsules bosutinib onder omstandigheden na voedselinname tot ongeveer 1,5–1,6 keer hogere blootstellingen dan bij toediening onder nuchtere omstandigheden.

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers aan wie een enkelvoudige intraveneuze dosis van 120 mg bosutinib werd toegediend, bedroeg de gemiddelde (%CV) terminale eliminatiehalfwaardetijd 35,5 (24) uur en de gemiddelde (%CV) klaring bedroeg 61,9 (26) l/u. In een massabalans-onderzoek met oraal bosutinib, werd een gemiddelde van 94,6% van de totale dosis in negen dagen teruggevonden; feces (91,3%) was de belangrijkste excretieroute, en 3,29% van de dosis werd via de urine uitgescheiden. Vijfenzeventig procent van de dosis werd binnen 96 uur uitgescheiden. Excretie van ongewijzigd bosutinib in de urine was laag, met circa 1% van de dosis, zowel bij gezonde proefpersonen als bij personen met gevorderde maligne solide tumoren.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Een 200 mg dosis bosutinib toegediend met voedsel werd beoordeeld in een cohort van achttien proefpersonen met leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen A, B en C) en negen overeenstemmende

gezonde proefpersonen. $C_{\max}$ van bosutinib in plasma nam toe met respectievelijk een factor 2,4, 2 en 1,5 bij Child-Pugh-klassen A, B en C; en bosutinib AUC in plasma nam toe met respectievelijk een factor 2,3, 2 en 1,9. De $t_{1/2}$ van bosutinib nam toe bij patiënten met leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

In een onderzoek naar nierinsufficiëntie werd een enkelvoudige dosis van 200 mg bosutinib toegediend met voedsel aan 26 proefpersonen met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie en aan 8 vergelijkbare, gezonde vrijwilligers. De mate van nierinsufficiëntie werd gebaseerd op CL_{Cr} (berekend met de formule van Cockcroft-Gault) van <30 ml/min (ernstige nierinsufficiëntie), $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ ml/min (matig ernstige nierinsufficiëntie) of $50 < CL_{Cr} \leq 80$ ml/min (lichte nierinsufficiëntie). Proefpersonen met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie hadden een verhoging in AUC van respectievelijk 35% en 60% ten opzichte van gezonde vrijwilligers. De maximale blootstelling $C_{\max}$ nam toe met 28% en 34% voor respectievelijk de groep met matig ernstige en de groep met ernstige nierinsufficiëntie. De blootstelling aan bosutinib nam niet toe bij proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie. De eliminatiehalfwaardetijd van bosutinib voor proefpersonen met nierinsufficiëntie was vergelijkbaar met die voor gezonde proefpersonen.

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

Leeftijd, geslacht en etnische herkomst

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de effecten van deze demografische factoren te beoordelen. Uit farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met Ph+ leukemie of maligne solide tumor en bij gezonde proefpersonen blijkt dat er geen klinisch relevante effecten zijn voor wat betreft leeftijd, geslacht of lichaamsgewicht. Farmacokinetische populatieanalyses wezen uit dat mensen van Aziatische herkomst een 18% lagere klaring hadden, overeenkomend met ongeveer 25% toename in de blootstelling aan bosutinib (AUC).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van bosutinib werd geëvalueerd bij 41 nieuw gediagnosticeerde of resistente/intolerante kinderen van 1 tot <18 jaar over het dosisbereik van 300 mg/m^2 tot 400 mg/m^2 eenmaal daags oraal toegediend met voedsel. Bij kinderen werd de mediane $T_{\max}$ ongeveer 3 uur na de dosis bereikt (bereik 1 tot 8 uur na de dosis). De blootstellingen namen op een dosisproportionele manier toe tussen 100 en 600 mg. De geometrisch gemiddelde AUC_{τ} in het cohort met 300 mg/m^2 en het cohort met 400 mg/m^2 was binnen het bereik ($\pm 20\%$) van de geometrisch gemiddelde AUC_{τ} voor het dosisniveau voor volwassenen bij de respectievelijke indicaties van nieuw gediagnosticeerde en resistente of intolerante Ph+ CML, hoewel de $C_{\max}$ en de klaring hoger en de $C_{\min}$ bij kinderen lager waren dan bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Veiligheidsfarmacologie

Bosutinib had geen effecten op de respiratoire functies. In een onderzoek naar het centraal zenuwstelsel (CZS) vertoonden met bosutinib behandelde ratten een verkleinde pupilgrootte en een gebrekkige loop. Er werd geen NOEL ("no observed effect level") vastgesteld voor pupilgrootte, maar de NOEL voor gebrekkige loop deed zich voor bij blootstellingen van ongeveer 11 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 8 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden $C_{\max}$ in de respectievelijke soort). De activiteit van bosutinib *in vitro* in hERG-testen duidde op een potentieel voor het verlengen van de ventriculaire repolarisatie van het hart (QTc). In een oraal onderzoek naar bosutinib bij honden leidde bosutinib niet tot wijzigingen in de bloeddruk, abnormale aritmie in atria of ventrikels of verlenging

van PR-, QRS- of QTc van het ECG bij blootstellingen tot 3 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 2 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden C_{max} in de respectievelijke soort). Er werd een vertraagde toename van de hartfrequentie waargenomen. In een intraveneus onderzoek bij honden werden voorbijgaande stijgingen in de hartfrequentie en dalingen van de bloeddruk en minimale verlenging van de QTc (< 10 msec) waargenomen bij blootstellingen die uiteenliepen van ongeveer 6 keer tot 20 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 4 keer tot 15 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (gebaseerd op ongebonden C_{max} in de respectievelijke soort). De relatie tussen de waargenomen effecten en medicamenteuze behandeling was niet te duiden.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

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

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

Genotoxiciteit

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

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

De foetale blootstelling aan bosutinibafgeleide radioactiviteit tijdens de zwangerschap werd aangetoond in een placentair overdrachtsonderzoek in drachtige Sprague-Dawleyratten. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd een lager aantal jongen geboren bij ≥ 30 mg/kg/dag en was er sprake van een verhoogde incidentie van totaal nestverlies en een afgenomen groei van de nakomelingen na de geboorte bij 70 mg/kg/dag. De dosis waarbij geen schadelijke effecten op de ontwikkeling werden waargenomen (10 mg/kg/dag) leidde tot blootstellingen die gelijk waren aan 1,3 keer en 1,0 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 mg en 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectievelijke soort). In een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen bij de matернаal

toxische dosis werden er foetale afwijkingen waargenomen (versmolten sternbrae, en 2 foetussen hadden diverse viscerale waarnemingen) en een lichte daling van foetaal lichaamsgewicht. De blootstelling aan de hoogste bij konijnen geteste dosis (10 mg/kg/dag) die niet tot negatieve foetale effecten leidde, was 0,9 keer en 0,7 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 mg of 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectievelijke soort).

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

Carcinogeen potentieel

Bosutinib was niet carcinogeen in het tweejarig onderzoek naar carcinogeen potentieel bij ratten en in het zes maanden durende onderzoek naar carcinogeen potentieel bij rasH2-muizen.

Fototoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellosextrakt (E468)
Poloxameren 188
Povidon (E1201)
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
Rood ijzeroxide (E172)

Bosulif harde capsules

Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellosextrakt (E468)
Poloxameren 188
Povidon (E1201)
Magnesiumstearaat (E470b)

Bosulif harde capsule-omhulsels

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt harde capsules

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Ammoniakoplossing, geconcentreerd (E527)
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Filmomhulde tabletten:
4 jaar.

Harde capsules:
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Filmomhulde tabletten
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Harde capsules
Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten

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

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

Elk doosje bevat 28, 30 of 112 tabletten.

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

Elk doosje bevat 28 of 30 tabletten.

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

Elk doosje bevat 28 of 30 tabletten.

Harde capsules

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE)-fles en polypropyleen (PP)-sluiting met hitte-geïnduceerde verzegeling (HIS).

Bosulif 50 mg harde capsules

Dozen met één fles met daarin 30 harde capsules.

Bosulif 100 mg harde capsules

Dozen met één fles met daarin 150 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

Bosulif 50 mg harde capsules

EU/1/13/818/008

Bosulif 100 mg harde capsules

EU/1/13/818/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2013

Datum van laatste verlenging: 31 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten.
30 filmomhulde tabletten.
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig al het ongebruikte geneesmiddel overeenkomstig met lokale voorschriften.

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

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

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten.
30 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Vernietig al het ongebruikte geneesmiddel overeenkomstig met lokale voorschriften.

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

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

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten.
30 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig al het ongebruikte geneesmiddel overeenkomstig met lokale voorschriften.

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten
bosutinib

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

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bosulif 50 mg harde capsules
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Verwijderen volgens de lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/13/818/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 50 mg harde capsules
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Verwijderen volgens de lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/13/818/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bosulif 100 mg harde capsules
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

150 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Verwijderen volgens de lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/13/818/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosulif 100 mg harde capsules
bosutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

150 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Verwijderen volgens de lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/13/818/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bosulif 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Bosulif bevat de werkzame stof bosutinib. Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 6 jaar en ouder met een vorm van leukemie die Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph-positieve) chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase (CF) wordt genoemd. U bent of uw kind is nieuw gediagnosticeerd of eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML hebben niet gewerkt of zijn niet geschikt. Het middel wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met Ph+ CML in de acceleratiefase (AF) en in de blastaire fase (BF) voor wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn.

Bij patiënten met Ph-positieve CML veroorzaakt een verandering in het DNA (erfelijk materiaal) een signaal dat het lichaam vertelt om te veel van een bepaald soort witte bloedcellen te produceren die granulocyten worden genoemd. Bosulif blokkeert dit signaal en stopt de productie van deze cellen.

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- **als u leverproblemen heeft of in het verleden heeft gehad.** Vertel het uw arts wanneer u een voorgeschiedenis heeft van leverproblemen, zoals een vorm van hepatitis (infectie of ontsteking van de lever) of een voorgeschiedenis van een van de klachten en verschijnselen van leverproblemen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”) omdat Bosulif uw leverfunctie kan aantasten. Uw arts moet een bloedtest uitvoeren om uw leverfunctie te controleren voordat uw behandeling met Bosulif begint en gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling met Bosulif, en telkens wanneer daarvoor een klinische indicatie (reden) bestaat.
- **als u last heeft van diarree en overgeven.** Vertel het uw arts als u last krijgt van klachten en verschijnselen van maag- of darmproblemen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”). Uw arts kan u een middel tegen diarree of overgeven geven en/of vocht geven om de verschijnselen te verminderen. Uw arts kan het gebruik van Bosulif ook tijdelijk stopzetten, de dosis ervan verlagen of het gebruik helemaal stopzetten (zie rubriek 3 “Hoe neemt u dit middel in?”). U moet uw arts vragen of het gebruik van geneesmiddelen tegen misselijkheid of overgeven samen met Bosulif kan leiden tot een groter risico op hartritmestoornissen.
- **als u last heeft van bloedingsproblemen.** Vertel het uw arts als u last krijgt van klachten en verschijnselen van bloedproblemen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”), omdat Bosulif het vermogen van uw lichaam om bloeden te laten stoppen vermindert. Tijdens de eerste maand zal uw arts wekelijks en daarna maandelijks complete bloedtellingen voor u uitvoeren. Uw arts kan het gebruik van Bosulif ook tijdelijk stopzetten, de dosis ervan verlagen of het gebruik helemaal stopzetten (zie rubriek 3 “Hoe neemt u dit middel in?”).
- **als u last heeft van een infectie.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten en verschijnselen zoals koorts, problemen met plassen zoals een brandend gevoel bij het plassen, een nieuw hoestprobleem of een nieuw geval van keelpijn, omdat Bosulif het vermogen van uw lichaam om zich tegen infecties te verdedigen vermindert..
- **als u last heeft van vochtophoping.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten en verschijnselen van vochtophoping tijdens de behandeling met Bosulif, zoals zwelling van uw enkels, voeten of benen; problemen met ademen, pijn op de borst of hoesten (dit kunnen tekenen zijn van vochtophoping in de longen of in de borstkas). Uw arts zal controleren of u vocht vasthoudt en uw verschijnselen behandelen.
- **als u last heeft van hartproblemen.** Vertel het uw arts als u last heeft van een hartaandoening, zoals hartfalen en verminderde bloedtoevoer naar het hart, wat kan leiden tot een hartaanval. Roep onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van kortademigheid, gewichtstoename, pijn op de borst of zwelling van uw handen, enkels of voeten.
- **als men u heeft verteld dat u een abnormaal hartritme heeft.** Vertel het uw arts als u hartritmestoornissen heeft of een abnormaal elektrisch signaal dat “verlenging van het QT-interval” wordt genoemd. Dit is altijd belangrijk, maar vooral als u vaak of langdurig last heeft van diarree, zoals hierboven beschreven. Als u flauwvalt (het bewustzijn verliest) of last heeft van een onregelmatige hartslag terwijl u Bosulif gebruikt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts, want dit kan een verschijnsel zijn van een ernstige hartaandoening (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”). Uw arts zal een elektrocardiogram (ecg, hartfilmpje) uitvoeren voordat u met de behandeling begint. Uw arts zal een bloedtest uitvoeren vóór en tijdens de behandeling. Als u een laag kalium- of magnesiumgehalte heeft, zal uw arts u een behandeling geven om de lage bloedgehalten te corrigeren.
- **als men u heeft verteld dat u problemen heeft met uw nieren.** Vertel het uw arts als u vaker plast dan gewoonlijk en grotere hoeveelheden urine produceert met een lichte kleur of als u minder vaak plast en kleinere hoeveelheden urine produceert met een donkere kleur. Vertel het uw arts ook als u gewicht verliest of last heeft van zwelling van uw voeten, enkels, benen, handen

of gezicht. Uw arts zal vóór de behandeling beoordelen hoe uw nieren werken en nauwlettend in de gaten houden hoe uw nieren werken tijdens de behandeling met bosutinib.

- **als u ooit een hepatitis B infectie heeft gehad of die nu mogelijk heeft.** Dit is omdat Bosulif er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen dodelijk kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, zal uw arts u op deze infectie testen. Als u deze infectie heeft, zal uw arts u nauwlettend controleren op klachten en verschijnselen van de infectie tijdens de hele behandeling en enkele maanden nadat u met de behandeling bent gestopt.
- **als u problemen met uw alvleesklier heeft of in het verleden heeft gehad.** Vertel het uw arts als u last krijgt van pijn of ongemak in de buik. Als u buikpijn heeft en uw bloedtest hoge gehalten aan lipase, een enzym dat uw lichaam helpt vetten in voedsel af te breken, vertoont, dan kan uw arts uw behandeling onderbreken en tests uitvoeren om problemen met uw alvleesklier uit te sluiten.
- **als u een van deze verschijnselen heeft: ernstige huiduitslag.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten en verschijnselen: pijnlijke rode of paarsachtige huiduitslag die zich verspreidt en blaarvorming en/of andere wondjes die beginnen te verschijnen in het slijmvlies (bijvoorbeeld mond en lippen). Als u tijdens de behandeling een ernstige huidreactie krijgt, zal uw arts de behandeling definitief stopzetten.
- **als u een van deze symptomen opmerkt: pijn in uw zij, bloed in uw urine of een verminderde hoeveelheid urine.** Als uw ziekte zeer ernstig is, is uw lichaam mogelijk niet in staat om alle afvalproducten van de afstervende kankercellen af te voeren. Dit wordt tumorlyssyndroom genoemd en kan binnen 48 uur na de eerste dosis Bosulif nierfalen en hartproblemen veroorzaken. Uw arts is hiervan op de hoogte en kan ervoor zorgen dat u voldoende vocht krijgt en kan u andere geneesmiddelen geven om dit te helpen voorkomen. Uw arts zal een bloedtest uitvoeren om te controleren op hoge urinezuurgehalten en uw arts zal een behandeling geven om de hoge gehalten te corrigeren voordat de behandeling wordt gestart.

Zon/UV-bescherming

U kunt gevoeliger worden voor de zon of UV-straling terwijl u Bosulif inneemt. Het is belangrijk dat u huid die aan zonlicht wordt blootgesteld bedekt en dat u zonnebrand met een hoge beschermingsfactor (SPF) gebruikt.

Patiënten van Aziatische afkomst

Als u van Aziatische afkomst bent, heeft u mogelijk een verhoogd risico op bijwerkingen van Bosulif. Uw arts zal u nauwlettend controleren op ernstige bijwerkingen, vooral bij het verhogen van de dosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bosulif wordt niet aanbevolen voor personen die jonger zijn dan 6 jaar. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen onder de 1 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

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

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

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol en fluconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties;
- claritromycine, telitromycine, erytromycine en ciprofloxacine, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- nefazodon, gebruikt voor de behandeling van depressie;

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

De volgende werkzame stoffen kunnen de werkzaamheid van Bosulif verlagen:

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

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

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

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

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

Zuurremmers

Protonpompremmers (PPI's) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens uw behandeling met Bosulif, omdat ze de effectiviteit van Bosulif kunnen verminderen. Uw arts kan kortwerkende zuurremmers als alternatief voor PPI's overwegen. De toedieningstijden van Bosulif en de zuurremmers moeten indien mogelijk worden gescheiden (dat wil zeggen Bosulif 's ochtends nemen en de zuurremmer 's avonds).

De hier vermelde geneesmiddelen zijn misschien niet de enige geneesmiddelen die een wisselwerking met Bosulif kunnen hebben. Twijfelt u of het bovenstaande op u of uw kind van toepassing is? Vraag het dan aan uw arts.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

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

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

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

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

Vrouwen die Bosulif gebruiken wordt geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis. Braken of diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptie verlagen.

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Bosulif bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet van 100 mg, 400 mg of 500 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

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

Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 400 mg eenmaal daags voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML. De aanbevolen dosis is 500 mg eenmaal daags voor patiënten bij wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn. Als u de aanbevolen dosis niet kunt verdragen of niet goed op Bosulif reageert, kan uw arts uw dosis verder aanpassen.

Kinderen en jongeren (6 jaar en ouder)

De aanbevolen dosis is 300 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal daags voor nieuw gediagnosticeerde kinderen. De aanbevolen dosis is 400 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal daags voor kinderen bij wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn. Het doseringsadvies staat in de onderstaande tabel. Indien nodig kunt u voor het verkrijgen van de aanbevolen dosis verschillende sterkten van bosutinib filmomhulde tabletten en/of harde capsules combineren (zie de bijsluiter voor harde capsules).

Bosutinib dosis bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde (NG) of met resistentie of intolerantie tegen eerdere therapie (R/I)

BSA	Aanbevolen dosis bij NG	Aanbevolen dosis bij R/I
0,55 – <0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 – <0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 – <0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9 – <1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* maximale startdosering (overeenkomend met de maximale startdosering bij de indicatie voor volwassenen)

Als u de aanbevolen dosis niet kunt verdragen of niet goed op Bosulif reageert, kan uw arts uw dosis verder aanpassen.

Neem de tablet(ten) eenmaal daags in met voedsel. Slik de tablet(ten) in zijn geheel door met water.

Voor patiënten die geen hele tablet kunnen doorslikken, is een harde capsule beschikbaar.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

Als u stopt met het innemen van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), rode bloedcellen (anemie) en/of neutrofielen (soort witte bloedcellen) (neutropenie) wat kan leiden tot abnormale bloedingen, koorts of gemakkelijk blauwe plekken krijgen zonder u te hebben verwond (u heeft mogelijk

- een bloed- of lymfestelselaandoening) (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)
- vocht rond de longen (pleura-effusie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- te weinig witte bloedcellen in uw bloed (leukopenie)
- bloeding uit de maag of darmen (gastro-intestinale bloeding), waaronder bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, of zwarte ontlasting (teerachtige ontlasting) (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)
- pijn op de borst
- toxische schade aan de lever (hepatotoxiciteit), abnormale leverfunctie, waaronder leverstoornis (leverfunctie abnormaal) wat gepaard kan gaan met jeuk, gele ogen of huid, donkere urine en pijn of ongemak in het gebied rechtsboven in de maagstreek of koorts (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)
- uw hart pompt het bloed minder goed rond (hartfalen)
- er stroomt te weinig bloed naar uw hart (hartischemie)
- longontsteking
- defect in hartritme (QT op elektrocardiogram verlengd) waardoor u eerder last heeft van flauwvallen, duizeligheid en hartkloppingen
- hoge bloeddruk
- te veel kalium in het bloed (hyperkaliëmie)
- acuut nierfalen, nierfalen (renaal falen), uw nieren werken niet goed (nierinsufficiëntie)
- vocht rond het hart (pericardeffusie)
- allergische reactie (geneesmiddelovergevoeligheid)
- abnormaal hoge bloeddruk in de longslagaderen (longhypertensie)
- acute ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- koorts als gevolg van een laag aantal witte bloedcellen (febriele neutropenie)
- schade aan de lever (leverletsel)
- levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock)
- te veel vocht in de longen (acuut longoedeem)
- huiduitslag (geneesmiddeluitslag)
- schilferige, loslatende huiduitslag (exfoliatieve huiduitslag)
- ontsteking van het zakachtige omhulsel van het hart (pericarditis)
- een duidelijke daling van het aantal granulocyten (een type witte bloedcellen, granulocytopenie)
- ernstige huidaandoening (erythema multiforme)
- misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, spierkrampen, epileptische aanval, troebele urine en vermoeidheid in combinatie met afwijkende laboratoriumtestresultaten (hoge waarden voor kalium, urinezuur en fosfor en lage waarden voor calcium in het bloed) die kunnen leiden tot veranderingen in de werking van de nieren en acuut nierfalen (tumorlyssyndroom)
- ademhalingsfalen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige huidaandoening (Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse), waaronder pijnlijke rode of paarsachtige huiduitslag die zich verspreidt en blaarvorming en/of andere wondjes die beginnen te verschijnen in het slijmvlies (bijvoorbeeld mond en lippen) als gevolg van een allergische reactie
- interstitiële longziekten (aandoeningen die littekenvorming in de longen veroorzaken): tekenen hiervan zijn onder meer hoesten, ademhalingsproblemen en een pijnlijke ademhaling
- opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad

Andere bijwerkingen van Bosulif zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree, braken, maagpijn (buikpijn), misselijkheid
- koorts (pyrexie), opgezwollen handen, voeten of gezicht (oedeem), vermoeidheid, zwakte.
- luchtweginfectie
- verkoudheid (nasofaryngitis)
- veranderingen in de bloedtest waarmee wordt bepaald of Bosulif van invloed is op uw lever (alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd) en/of alvleesklier (lipase verhoogd), nieren (bloed creatinine verhoogd)
- verminderde eetlust
- gewrichtspijn (artralgie), rugpijn
- hoofdpijn
- huiduitslag, die kan jeuken en/of over het hele lichaam aanwezig is
- hoesten
- moeite met ademen (dyspneu)
- instabiel gevoel (duizeligheid)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ontsteking van de maag (gastritis)
- pijn
- griep, bronchitis
- veranderingen in de bloedtest waarmee wordt bepaald of Bosulif van invloed is op uw hart (bloed creatinefosfokinase verhoogd), lever (bloed bilirubine verhoogd, gamma-glutamyltransferase (GGT) verhoogd) en/of alvleesklier (amylase verhoogd)
- laag gehalte fosfor in het bloed (hypofosfatemie), overmatig verlies van lichaamsvocht (uitdroging)
- pijn in de spieren (myalgie)
- eten en drinken smaakt u anders dan normaal (dysgeusie)
- oorsuizen (tinnitus)
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos, urticaria) , acne
- uw huid is te gevoelig voor licht en verbrandt snel door de zon (fotosensitiviteit)
- jeuk (pruritus)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bosutinib. Bosulif filmomhulde tabletten zijn in verschillende sterktes verkrijgbaar.
Bosulif 100 mg: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).
Bosulif 400 mg: elke filmomhulde tablet bevat 400 mg bosutinib (als monohydraat).
Bosulif 500 mg: elke filmomhulde tablet bevat 500 mg bosutinib (als monohydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), poloxameren 188, povidon (E1201) en magnesiumstearaat (E470b). De tabletomhulling bevat polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talk (E553b) en geel ijzeroxide (E172, voor Bosulif 100 mg en 400 mg) of rood ijzeroxide (E172, voor Bosulif 400 mg en 500 mg) (zie rubriek 2 “Bosulif bevat natrium”).

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

Bosulif 100 mg filmomhulde tabletten zijn geel, ovaal, biconvex (dubbelbol) met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “100” op de andere zijde.

Bosulif 100 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 15 filmomhulde tabletten. Elk doosje bevat 28, 30 of 112 filmomhulde tabletten.

Bosulif 400 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ovaal, biconvex (dubbelbol) met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “400” op de andere zijde.

Bosulif 400 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 15 filmomhulde tabletten. Elk doosje bevat 28 of 30 filmomhulde tabletten.

Bosulif 500 mg filmomhulde tabletten zijn rood, ovaal, biconvex (dubbelbol) met het opschrift “Pfizer” op de ene zijde en “500” op de andere zijde.

Bosulif 500 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 15 filmomhulde tabletten. Elk doosje bevat 28 of 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Duitsland

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

België / Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

България

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

Česká republika

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

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 Α.Ε.
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 Unlimited Company
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija**Magyarország**

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer 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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bosulif 50 mg harde capsules Bosulif 100 mg harde capsules bosutinib

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Bosulif bevat de werkzame stof bosutinib. Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 6 jaar en ouder met een vorm van leukemie die Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph-positieve) chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase (CF) wordt genoemd. U bent of uw kind is nieuw gediagnosticeerd of eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML hebben niet gewerkt of zijn niet geschikt. Het middel wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met Ph+ CML in de acceleratiefase (AF) en in de blastaire fase (BF) voor wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn.

Bij patiënten met Ph-positieve CML veroorzaakt een verandering in het DNA (erfelijk materiaal) een signaal dat het lichaam vertelt om te veel van een bepaald soort witte bloedcellen te produceren die granulocyten worden genoemd. Bosulif blokkeert dit signaal en stopt de productie van deze cellen.

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- **als u leverproblemen heeft of in het verleden heeft gehad.** Vertel het uw arts wanneer u een voorgeschiedenis heeft van leverproblemen, zoals een vorm van hepatitis (infectie of ontsteking van de lever) of een voorgeschiedenis van een van de klachten en verschijnselen van leverproblemen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”) omdat Bosulif uw leverfunctie kan aantasten. Uw arts moet een bloedtest uitvoeren om uw leverfunctie te controleren voordat uw behandeling met Bosulif begint en gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling met Bosulif, en telkens wanneer daarvoor een klinische indicatie (reden) bestaat.
- **als u last heeft van diarree en overgeven.** Vertel het uw arts als u last krijgt van klachten en verschijnselen van maag- of darmproblemen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”). Uw arts kan u een middel tegen diarree of overgeven geven en/of vocht geven om de verschijnselen te verminderen. Uw arts kan het gebruik van Bosulif ook tijdelijk stopzetten, de dosis ervan verlagen of het gebruik helemaal stopzetten (zie rubriek 3 “Hoe neemt u dit middel in?”). U moet uw arts vragen of het gebruik van geneesmiddelen tegen misselijkheid of overgeven samen met Bosulif kan leiden tot een groter risico op hartritmestoornissen.
- **als u last heeft van bloedingsproblemen.** Vertel het uw arts als u last krijgt van klachten en verschijnselen van bloedproblemen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”), omdat Bosulif het vermogen van uw lichaam om bloeden te laten stoppen vermindert. Tijdens de eerste maand zal uw arts wekelijks en daarna maandelijks complete bloedtellingen voor u uitvoeren. Uw arts kan het gebruik van Bosulif ook tijdelijk stopzetten, de dosis ervan verlagen of het gebruik helemaal stopzetten (zie rubriek 3 “Hoe neemt u dit middel in?”).
- **als u last heeft van een infectie.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten en verschijnselen koorts, problemen met plassen zoals een brandend gevoel bij het plassen, een nieuw hoestprobleem of een nieuw geval van keelpijn, omdat Bosulif het vermogen van uw lichaam om zich tegen infecties te verdedigen vermindert..
- **als u last heeft van vochtophoping.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten en verschijnselen van vochtophoping tijdens de behandeling met Bosulif, zoals zwelling van uw enkels, voeten of benen; problemen met ademen, pijn op de borst of hoesten (dit kunnen tekenen zijn van vochtophoping in de longen of in de borstkas). Uw arts zal controleren of u vocht vasthoudt en uw verschijnselen behandelen.
- **als u last heeft van hartproblemen.** Vertel het uw arts als u last heeft van een hartaandoening, zoals hartfalen en verminderde bloedtoevoer naar het hart, wat kan leiden tot een hartaanval. Roep onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van kortademigheid, gewichtstoename, pijn op de borst of zwelling van uw handen, enkels of voeten.
- **als men u heeft verteld dat u een abnormaal hartritme heeft.** Vertel het uw arts als u hartritmestoornissen heeft of een abnormaal elektrisch signaal dat “verlenging van het QT-interval” wordt genoemd. Dit is altijd belangrijk, maar vooral als u vaak of langdurig last heeft van diarree, zoals hierboven beschreven. Als u flauwvalt (het bewustzijn verliest) of last heeft van een onregelmatige hartslag terwijl u Bosulif gebruikt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts, want dit kan een verschijnsel zijn van een ernstige hartaandoening (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”). Uw arts zal een elektrocardiogram (ecg, hartfilmpje) uitvoeren voordat u met de behandeling begint. Uw arts zal een bloedtest uitvoeren vóór en tijdens de behandeling. Als u een laag kalium- of magnesiumgehalte heeft, zal uw arts u een behandeling geven om de lage bloedgehalten te corrigeren.
- **als men u heeft verteld dat u problemen heeft met uw nieren.** Vertel het uw arts als u vaker plast dan gewoonlijk en grotere hoeveelheden urine produceert met een lichte kleur of als u minder vaak plast en kleinere hoeveelheden urine produceert met een donkere kleur. Vertel het uw arts ook als u gewicht verliest of last heeft van zwelling van uw voeten, enkels, benen, handen of gezicht. Uw arts zal vóór de behandeling beoordelen hoe uw nieren werken en nauwlettend in

de gaten houden hoe uw nieren werken tijdens de behandeling met bosutinib.

- **als u ooit een hepatitis B infectie heeft gehad of die nu mogelijk heeft.** Dit is omdat Bosulif er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen dodelijk kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, zal uw arts u op deze infectie testen. Als u deze infectie heeft, zal uw arts u nauwlettend controleren op klachten en verschijnselen van de infectie tijdens de hele behandeling en enkele maanden nadat u met de behandeling bent gestopt.
- **als u problemen met uw alvleesklier heeft of in het verleden heeft gehad.** Vertel het uw arts als u last krijgt van pijn of ongemak in de buik. Als u buikpijn heeft en uw bloedtest hoge gehalten aan lipase, een enzym dat uw lichaam helpt vetten in voedsel af te breken, vertoont, dan kan uw arts uw behandeling onderbreken en tests uitvoeren om problemen met uw alvleesklier uit te sluiten.
- **als u een van deze verschijnselen heeft: ernstige huiduitslag.** Vertel het uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten en verschijnselen: pijnlijke rode of paarsachtige huiduitslag die zich verspreidt en blaarvorming en/of andere wondjes die beginnen te verschijnen in het slijmvlies (bijvoorbeeld mond en lippen). Als u tijdens de behandeling een ernstige huidreactie krijgt, zal uw arts de behandeling definitief stopzetten.
- **als u een van deze symptomen opmerkt: pijn in uw zij, bloed in uw urine of een verminderde hoeveelheid urine.** Als uw ziekte zeer ernstig is, is uw lichaam mogelijk niet in staat om alle afvalproducten van de afstervende kankercellen af te voeren. Dit wordt tumorlyssyndroom genoemd en kan binnen 48 uur na de eerste dosis Bosulif nierfalen en hartproblemen veroorzaken. Uw arts is hiervan op de hoogte en kan ervoor zorgen dat u voldoende vocht krijgt en kan u andere geneesmiddelen geven om dit te helpen voorkomen. Uw arts zal een bloedtest uitvoeren om te controleren op hoge urinezuurgehalten en uw arts zal een behandeling geven om de hoge gehalten te corrigeren voordat de behandeling wordt gestart.

Zon/UV-bescherming

U kunt gevoeliger worden voor de zon of UV-straling terwijl u Bosulif inneemt. Het is belangrijk dat u huid die aan zonlicht wordt blootgesteld bedekt en dat u zonnebrand met een hoge beschermingsfactor (SPF) gebruikt.

Patiënten van Aziatische afkomst

Als u van Aziatische afkomst bent, heeft u mogelijk een verhoogd risico op bijwerkingen van Bosulif. Uw arts zal u nauwlettend controleren op ernstige bijwerkingen, vooral bij het verhogen van de dosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bosulif wordt niet aanbevolen voor personen die jonger zijn dan 6 jaar.

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

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

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

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol en fluconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties;
- claritromycine, telitromycine, erytromycine en ciprofloxacine, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- nefazodon, gebruikt voor de behandeling van depressie;
- mibefradil, diltiazem en verapamil, gebruikt om de bloeddruk te verlagen bij mensen met een

- hoge bloeddruk;
- ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir en darunavir, gebruikt voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirus (hiv)/aids;
- boceprevir en telaprevir, gebruikt voor de behandeling van hepatitis C;
- aprepitant, gebruikt voor het voorkomen en reguleren van misselijkheid en braken;
- imatinib, gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van leukemie;
- crizotinib, gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van longkanker die niet-kleincellige longkanker genoemd wordt.

De volgende werkzame stoffen kunnen de werkzaamheid van Bosulif verlagen:

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

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

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

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

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

Zuurremmers

Protonpompremmers (PPI's) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens uw behandeling met Bosulif, omdat ze de effectiviteit van Bosulif kunnen verminderen. Uw arts kan kortwerkende zuurremmers als alternatief voor PPI's overwegen. De toedieningstijden van Bosulif en de zuurremmers moeten indien mogelijk worden gescheiden (dat wil zeggen Bosulif 's ochtends innemen en de zuurremmer 's avonds).

De hier vermelde geneesmiddelen zijn misschien niet de enige geneesmiddelen die een wisselwerking met Bosulif kunnen hebben. Twijfelt u of het bovenstaande op u of uw kind van toepassing is? Vraag het dan aan uw arts.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

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

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan

contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

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

Vrouwen die Bosulif gebruiken wordt geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis. Braken of diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptie verlagen.

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Bosulif bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule van 50 mg of 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

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

Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 400 mg eenmaal daags voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML. De aanbevolen dosis is 500 mg eenmaal daags voor patiënten bij wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn. Als u de aanbevolen dosis niet kunt verdragen of niet goed op Bosulif reageert, kan uw arts uw dosis verder aanpassen.

Kinderen en jongeren (6 jaar en ouder)

De aanbevolen dosis is 300 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal daags voor nieuw gediagnosticeerde kinderen. De aanbevolen dosis is 400 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal daags voor kinderen bij wie eerdere geneesmiddelen voor de behandeling van CML niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn. Informatie over aanpassingen van de dosis staan in de volgende tabel. Indien nodig kan u voor de aanbevolen dosis verschillende sterkten van bosutinib filmomhulde tabletten en/of harde capsules combineren (zie de bijsluiter voor de filmomhulde tabletten).

Dosering van bosutinib bij nieuw gediagnosticeerde (NG) kinderen of bij kinderen bij wie eerdere geneesmiddelen niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn (R/I)

BSA	Aanbevolen dosis bij NG	Aanbevolen dosis bij R/I
0,55 – <0,63 m ²	200 mg	250 mg
0,63 – <0,75 m ²	200 mg	300 mg
0,75 – <0,9 m ²	250 mg	350 mg
0,9 – <1,1 m ²	300 mg	400 mg
≥1,1 m ²	400 mg*	500 mg*

* maximale startdosering (overeenkomend met de maximale startdosering bij de indicatie voor volwassenen)

Als u de aanbevolen dosis niet kunt verdragen of niet goed op Bosulif reageert, kan uw arts uw dosis verder aanpassen.

Neem de capsule(s) eenmaal daags in met voedsel. De harde capsule kan in zijn geheel worden doorgeslikt.

Instructies voor de bereiding van de dosis bij patiënten die niet kunnen slikken

Voor patiënten die geen hele harde capsule(s) kunnen doorslikken, kan elke harde capsule worden geopend en de inhoud worden gemengd met appelmoes of yoghurt. Het mengen van de inhoud van de harde capsule(s) met appelmoes of yoghurt is geen vervanging voor een goede maaltijd. De dosis moet worden ingenomen met voedsel zodat het maag-darmkanaal deze beter kan verwerken.

Haal het benodigde aantal harde capsules uit de verpakking om de dosis te bereiden volgens de instructies. Giet de hoeveelheid van de appelmoes of yoghurt zoals vermeld in onderstaande tabel op kamertemperatuur in een schone houder. Open elke harde capsule voorzichtig, voeg de hele inhoud van de capsule van elke harde capsule toe aan de appelmoes of yoghurt, meng vervolgens de hele dosis met de appelmoes of yoghurt. U moet het hele mengsel onmiddellijk helemaal opeten, zonder te kauwen. Bewaar het mengsel niet voor later gebruik. Als de hele bereiding niet is doorgeslikt, neem dan geen aanvullende dosis. Wacht tot de volgende dag om de toediening te hervatten. Om de toediening gemakkelijker te maken, wordt de aanbevolen hoeveelheid appelmoes of yoghurt vermeld in onderstaande tabel.

Dosis Bosulif met harde capsules en hoeveelheden zacht voedsel

Dosis	Hoeveelheid appelmoes of yoghurt
200 mg	20 ml (4 theelepels)
250 mg	25 ml (5 theelepels)
300 mg	30 ml (6 theelepels)
350 mg	30 ml (6 theelepels)
400 mg	35 ml (7 theelepels)
500 mg	45 ml (9 theelepels)

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u minder dan 12 uur geleden een dosis heeft overgeslagen, neem dan uw aanbevolen dosis alsnog in. Als u meer dan 12 uur geleden een dosis heeft overgeslagen, neem dan uw volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om de vergeten capsules in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), rode bloedcellen (anemie) en/of neutrofielen (soort witte bloedcellen) (neutropenie) wat kan leiden tot abnormale bloedingen, koorts of gemakkelijk blauwe plekken krijgen zonder u te hebben verwond (u heeft mogelijk een bloed- of lymfestelselaandoening) (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)
- vocht rond de longen (pleura-effusie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- te weinig witte bloedcellen in uw bloed (leukopenie)
- bloeding uit de maag of darmen (gastro-intestinale bloeding), waaronder bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, of zwarte ontlasting (teerachtige ontlasting) (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)
- pijn op de borst
- toxische schade aan de lever (hepatotoxiciteit), abnormale leverfunctie, waaronder leverstoornis (leverfunctie abnormaal) wat gepaard kan gaan met jeuk, gele ogen of huid, donkere urine en pijn of ongemak in het gebied rechtsboven in de maagstreek of koorts (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)
- uw hart pompt het bloed minder goed rond (hartfalen)
- er stroomt te weinig bloed naar uw hart (hartischemie)
- longontsteking
- defect in hartritme (QT op elektrocardiogram verlengd) waardoor u eerder last heeft van flauwvallen, duizeligheid en hartkloppingen
- hoge bloeddruk
- te veel kalium in het bloed (hyperkaliëmie)
- acuut nierfalen, nierfalen (renaal falen), uw nieren werken niet goed (nierinsufficiëntie).
- vocht rond het hart (pericardeffusie)
- allergische reactie (geneesmiddelovergevoeligheid)
- abnormaal hoge bloeddruk in de longslagaderen (longhypertensie)
- acute ontsteking van de alveesklier (acute pancreatitis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- koorts als gevolg van een laag aantal witte bloedcellen (febriele neutropenie)
- schade aan de lever (leverletsel)
- levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock)

- te veel vocht in de longen (acuut longoedeem)
- huiduitslag (geneesmiddelduitslag)
- schilferige, loslatende huiduitslag (exfoliatieve huiduitslag)
- ontsteking van het zakachtige omhulsel van het hart (pericarditis)
- een duidelijke daling van het aantal granulocyten (een type witte bloedcellen, granulocytopenie)
- ernstige huidaandoening (erythema multiforme)
- misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, spierkrampen, epileptische aanval, troebele urine en vermoeidheid in combinatie met afwijkende laboratoriumtestresultaten (hoge waarden voor kalium, urinezuur en fosfor en lage waarden voor calcium in het bloed) die kunnen leiden tot veranderingen in de werking van de nieren en acuut nierfalen (tumorlyssyndroom)
- ademhalingsfalen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige huidaandoening (Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse), waaronder pijnlijke rode of paarsachtige huiduitslag die zich verspreidt en blaarvorming en/of andere wondjes die beginnen te verschijnen in het slijmvlies (bijvoorbeeld mond en lippen) als gevolg van een allergische reactie
- interstitiële longziekten (aandoeningen die littekenvorming in de longen veroorzaken): tekenen hiervan zijn onder meer hoesten, ademhalingsproblemen en een pijnlijke ademhaling
- opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad

Andere bijwerkingen van Bosulif zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree, braken, maagpijn (buikpijn), misselijkheid
- koorts (pyrexie), opgezwollen handen, voeten of gezicht (oedeem), vermoeidheid, zwakte
- luchtweginfectie
- verkoudheid (nasofaryngitis)
- veranderingen in de bloedtest waarmee wordt bepaald of Bosulif van invloed is op uw lever (alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd) en/of alvleesklier (lipase verhoogd), nieren (bloed creatinine verhoogd).
- verminderde eetlust
- gewrichtspijn (artralgie), rugpijn
- hoofdpijn
- huiduitslag, die kan jeuken en/of over het hele lichaam aanwezig is
- hoesten
- moeite met ademen (dyspneu)
- instabiel gevoel (duizeligheid)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ontsteking van de maag (gastritis)
- pijn
- griep, bronchitis
- veranderingen in de bloedtest waarmee wordt bepaald of Bosulif van invloed is op uw hart (bloed creatinefosfokinase verhoogd), lever (bloed bilirubine verhoogd, gamma-glutamyltransferase (GGT) verhoogd) en/of alvleesklier (amylase verhoogd)
- laag gehalte fosfor in het bloed (hypofosfatemie), overmatig verlies van lichaamsvocht (uitdroging)
- pijn in de spieren (myalgie)
- eten en drinken smaakt u anders dan normaal (dysgeusie)
- oorsuizen (tinnitus)
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos, urticaria), acne
- uw huid is te gevoelig voor licht en verbrandt snel door de zon (fotosensitiviteit)
- jeuk (pruritus)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er mee geknoeid is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bosutinib. Bosulif harde capsules zijn in verschillende sterktes verkrijgbaar.
Bosulif 50 mg: elke harde capsule bevat 50 mg bosutinib (als monohydraat).
Bosulif 100 mg: elke harde capsule bevat 100 mg bosutinib (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose natrium (E468), poloxameren 188, povidon (E1201) en magnesiumstearaat (E470b). De harde capsule-omhulsels bevatten gelatine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172). De drukinkt bevat schellak (E904), propyleenglycol (E1520), ammoniakoplossing, geconcentreerd (E527), zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide (E525) (zie rubriek 2 “Bosulif bevat natrium”).

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

Bosulif 50 mg harde capsules hebben een witte romp/oranje dop met de opdruk “BOS 50” op de romp en de opdruk “Pfizer” op de dop in zwarte inkt. Bosulif 50 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in flessen met daarin 30 harde capsules.

Bosulif 100 mg harde capsules hebben een witte romp/bruinrode dop met de opdruk “BOS 100” op de romp en de opdruk “Pfizer” op de dop in zwarte inkt. Bosulif 100 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in flessen met daarin 150 harde capsules.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Duitsland

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

België / Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

España
Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

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