

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bosutinib STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bosutinib STADA 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bosutinib STADA 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bosutinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg bosutinibia.

Bosutinib Stada 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg bosutinibia.

Bosutinib Stada 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg bosutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Bosutinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltainen, soikea (leveys: 6 mm; pituus:11 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "C18".

Bosutinib Stada 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Oranssi, soikea (leveys: 9 mm; pituus:17 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "C19".

Bosutinib Stada 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, soikea (leveys: 10 mm; pituus:18 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "C20".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu aikuispotilaille:

- äskettäin todetun Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooiden leukemian (Ph+ KML) kroonisen vaiheen hoitoon
- Ph+ KML:n kroonisen vaiheen, akseleraatiovaiheen ja blastikriisivaiheen hoitoon silloin, kun potilas on aiemmin saanut hoitoa yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä (TKI) ja kun imatinibin, nilotinibin ja dasatinibin ei katsota olevan tarkoituksenmukaisia hoitovaihtoehtoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen myeloisen leukemian diagnosointiin ja hoitoon.

Annostus

Äskettäin todetun Ph+ KML:n krooninen vaihe

Bosutinibin suositeltu annos on 400 mg kerran vuorokaudessa.

Ph+ KML:n krooninen vaihe, akseleraatiovaihe tai blastikriisivaihe potilailla, jotka ovat resistenttejä tai intolerantteja aiemmalle hoidolle

Bosutinibin suositeltu annos on 500 mg kerran vuorokaudessa.

Kummankin käyttöaiheen kliinisissä tutkimuksissa bosutinibihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa.

Annoksen muuttaminen

Vaiheen 1/2 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneet KML-potilaat olivat resistenttejä tai intolerantteja aiemmalle hoidolle, annoksen sai suurentaa 500 mg:sta 600 mg:aan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jos potilaalla ei voitu osoittaa täydellistä hematologista vastetta (complete haematological response, CHR) viikkoon 8 mennessä tai täydellistä sytogeneettistä vastetta (complete cytogenetic response, CCyR) viikkoon 12 mennessä. Lisäksi potilaalla sai olla korkeintaan vaikeusasteen 2 haittatapahtumia, jotka saattoivat liittyä tutkimusvalmisteseeseen. Vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa äskettäin todetun KML:n kroonista vaihetta hoidettiin 400 mg:n bosutinibiannoksella, annosta sai suurentaa 100 mg:n lisäyksen enintään 600 mg:aan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jos ei saavutettu ≤ 10 %:a BCR-ABL(breakpoint cluster region-Abelson) -transkriptuja kuukauden 3 kohdalla. Lisäksi potilaalla ei saanut olla vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutusta annoksen suurentamishetkellä ja kaikkien vaikeusasteen 2 ei-hematologisten toksisuuksien tuli olla lievittyneitä vähintään vaikeusasteelle 1. Vaiheen 4 kliinisessä tutkimuksessa Ph+ KML -potilaiden, joita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä, annosta sai suurentaa 500 mg:sta 600 mg:aan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jos potilaiden vaste oli riittämätön tai ilmeni merkkejä taudin etenemisestä ilman mitään vaikeusasteen 3 tai 4 haittatapahtumaa tai ilman pitkittyviä vaikeusasteen 2 haittatapahtumia.

Vaiheen 1/2 tutkimuksessa, johon osallistuneet KML-potilaat olivat resistenttejä tai intolerantteja aiemmalle hoidolle ja joiden hoito aloitettiin ≤ 500 mg:n annoksella, 93 potilaalla 558:sta (16,7 %) annos suurennettiin 600 mg:aan vuorokaudessa.

Vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa äskettäin todetun KML:n kroonisen vaiheen bosutinibihoito aloitettiin 400 mg:n annoksella, yhteensä 58 potilaan (21,6 %) annos suurennettiin 500 mg:aan vuorokaudessa. Lisäksi 10,4 %:lla bosutinibiryhmän potilaista annosta suurennettiin vielä 600 mg:aan vuorokaudessa.

Vaiheen 4 tutkimuksessa, johon osallistuneita Ph+ KML -potilaita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä ja joiden bosutinibihoito aloitettiin annoksella 500 mg vuorokaudessa, yhden potilaan (0,6 %) annos suurennettiin enintään 600 mg:aan vuorokaudessa.

Yli 600 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu eikä niitä pitäisi siksi antaa.

Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Bosutinibihoito tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkittävää keskivaikeaa tai vaikeaa ei-hematologista toksisuutta. Hoitoa voidaan jatkaa 100 mg pienemmällä vuorokausiannoksella, kun toksisuus on korjaantunut. Annoksen suurentamista takaisin pienentämistä edeltäneeseen kerran vuorokaudessa otettavaan annokseen tulee harkita, jos se on kliinisesti

perusteltua (ks. kohta 4.4). Potilaille on käytetty alle 300 mg:n vuorokausiannoksia, mutta tehoa ei ole varmistettu.

Kohonneet maksan transaminaasiarvot: Maksan transaminaasiarvojen noustessa > 5-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden bosutinibihoito tulee keskeyttää, kunnes transaminaasiarvot laskevat ≤ 2,5-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden. Tämän jälkeen hoitoa voidaan jatkaa annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa. Bosutinibihoidon lopettamista on harkittava, jos transaminaasiarvojen korjaantuminen vie kauemmin kuin 4 viikkoa. Bosutinibihoito tulee lopettaa, jos transaminaasiarvot nousevat ≥ 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden, mikäli tähän liittyy samanaikainen bilirubiiniarvon nousu > 2-kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden ja alkalisen fosfataasin arvo on < 2-kertainen viitevälin ylärajaan nähden (ks. kohta 4.4).

Ripuli: Bosutinibihoito tulee keskeyttää, jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 3–4 ripulia NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -vaikeusasteiluokituksen mukaan. Hoitoa voidaan jatkaa annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun ripuli on lievittänyt vaikeusasteelle ≤ 1 (ks. kohta 4.4).

Hematologiset häirtavaikutukset

Vaikea-asteisessa tai pitkittyvässä neutropeniassa ja trombosytopeniassa annosta suositellaan pienentämään taulukossa 1 kuvatun mukaisesti.

Taulukko 1 –Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian ilmaantuessa

B-Neut < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/tai B-Trom < 50 x 10 ⁹ /l	Keskeytä bosutinibihoito, kunnes B-Neut on ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l ja B-Trom ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Aloita bosutinibihoito uudelleen samalla annoksella, jos arvot korjaantuvat enintään 2 viikon hoitotauon aikana. Jos veriarvot pysyvät alhaisina yli 2 viikkoa, arvojen korjaannuttua aloita hoito uudelleen 100 mg pienemmällä annoksella. Jos sytopenia uusiutuu, aloita hoito uudelleen vielä 100 mg pienemmällä annoksella veriarvojen korjaannuttua. Alle 300 mg:n vuorokausiannoksia on käytetty, mutta tehoa ei ole varmistettu.
---	---

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäät potilaat eivät tarvitse erityisiä annossuosituksia. Koska iäkkäiden hoidosta ei ole riittävästi tietoa, varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa näitä potilaita.

Munuaisten vajaatoiminta

KML-tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli > 1,5 kertaa viitevälin yläraja suurempi. Tutkimuksissa keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin altistuksen (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala [AUC]) suurentumista.

Äskettäin todetun Ph+ KML:n krooninen vaihe

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [ClCr] 30–50 ml/min, laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla), bosutinibin suositeltu annostus on 300 mg vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla), bosutinibin suositeltu annostus on 200 mg vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annoksen suurentamista 400 mg:aan vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 300 mg:aan vuorokaudessa voidaan harkita, jos potilailla ei ole vaikeita eikä pitkään jatkuvia keskivaikeita haittavaikutuksia ja jos heillä ei saavuteta riittävää hematologista, sytogeneettistä tai molekulaarista vastetta.

Ph+ KML:n krooninen vaihe, akseleraatiovaihe tai blastikriisivaihe potilailla, jotka ovat resistenttejä tai intolerantteja aiemmalle hoidolle

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma $[\text{ClCr}] 30\text{--}50 \text{ ml/min}$, laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla) bosutinibin suositeltu annostus on 400 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla) bosutinibin suositeltu annostus on 300 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annoksen suurentamista 500 mg:aan kerran vuorokaudessa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 400 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita, jos potilailla ei ole vaikeita eikä pitkään jatkuvia keskivaikeita haittavaikutuksia ja jos heillä ei saavuteta riittävää hematologista, sytogeneettistä tai molekulaarista vastetta.

Sydänsairaudet

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydänsairaus (esim. äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai epästabili angina pectoris). Varovaisuutta tulee noudattaa potilaalla, jolla on merkittävä sydänsairaus (ks. kohta 4.4).

Äskettäinen tai jatkuva kliinisesti merkittävä maha-suolikanavan toiminnan häiriö

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli äskettäin ollut tai oli parhaillaan kliinisesti merkittäviä maha-suolikanavan toiminnan häiriöitä (esim. vaikea-asteista oksentelua ja/tai ripulia). Varovaisuutta tulee noudattaa potilaalla, jolla on äskettäin ollut tai on edelleen kliinisesti merkittäviä maha-suolikanavan toiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Bosutinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Bosutinib Stada otetaan suun kautta ruoan kanssa kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Jos annos jää ottamatta ja on kulunut yli 12 tuntia tavanomaisesta ottoajankohdasta, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta. Potilaan tulee ottaa tavanomainen lääkärin määräämä annos seuraavana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminnan poikkeavuudet

Bosutinibihoitoon voi liittyä seerumin transaminaasiarvojen (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT]) kohoamista.

Transaminaasiarvojen kohoamista on tavallisesti esiintynyt hoitajakson alkuvaiheessa (> 80 %:lla niistä potilaista, joilla esiintyi jonkinasteista transaminaasiarvojen kohoamista, arvojen kohoaminen todettiin ensimmäisen kerran 3 kuukauden sisällä bosutinibihoiton aloittamisesta). Bosutinibia saavista potilaista tulee ottaa maksan toimintakokeet ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain 3 ensimmäisen hoitokuukauden ajan sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Transaminaasiarvojen kohoaminen saattaa edellyttää bosutinibihoiton tilapäistä keskeyttämistä (hoidon jatkamista pienemmällä annoksella voidaan harkita, kun arvot ovat korjautuneet vaikeusasteeseen 1 tai lähtötasolle) ja/tai pysyvää lopettamista. Transaminaasiarvojen kohoaminen erityisesti samanaikaisen bilirubiiniarvon nousun kanssa saattaa olla varhainen merkki lääkeaineen aiheuttamasta maksavauriosta. Tällaiset potilaat tulee hoitaa asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Ripuli ja oksentelu

Bosutinibihoitoon voi liittyä ripulia ja oksentelua. Siksi potilaiden, joilla on äskettäin ollut tai on parhaillaan kliinisesti merkittäviä maha-suolikanavan toiminnan häiriöitä, tulee käyttää tätä lääkevalmistetta varoen ja ainoastaan huolellisen hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen, koska tällaisia potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Potilaita, joilla ilmenee ripulia ja oksentelua, tulee hoitaa tavanomaisin keinoin, kuten ripuli- tai pahoinvointilääkevalmisteella ja/tai nestekorvaushoidolla. Lisäksi ripulin ja oksentelun hoito voi edellyttää bosutinibihoiton tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä ja/tai hoidon lopettamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Pahoinvointilääke domperidoni voi voimistaa QT-ajan (QTc) pitenemistä ja aiheuttaa kääntyvien kärkien (torsade de pointes) takykardiaa, joten domperidonin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Sitä tulee käyttää vain, jos muut lääkkeet eivät tehoa. Tällaisissa tilanteissa riskien ja hyötyjen tapauskohtainen arviointi on välttämätöntä ja potilasta on seurattava QTc-ajan pitenemisen havaitsemiseksi.

Myelosuppressio

Bosutinibihoitoon voi liittyä myelosuppressiota, jolle tyypillistä on anemia, neutropenia ja trombositopenia. Täydellinen verenkuva tulee ottaa viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain, tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppression hoito saattaa edellyttää bosutinibihoiton tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä ja/tai hoidon lopettamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Nesteretentio

Bosutinibihoitoon saattaa liittyä nesteen kerääntymistä elimistöön, mukaan lukien perikardiumeffuusio, pleuraeffuusio, keuhkoödeema ja/tai perifeerinen edeema. Potilaita tulee seurata ja hoitaa tavanomaisilla menetelmillä. Nesteretention hoito saattaa lisäksi edellyttää bosutinibihoiton tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä ja/tai hoidon lopettamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Seerumin lipaasi

Kohonnutta seerumin lipaasia on havaittu. Varovaisuutta suositellaan noudattamaan hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus. Jos kohonneeseen lipaasiin liittyy vatsaoireita, bosutinibihoito tulee keskeyttää ja harkita asianmukaisia diagnostisia toimenpiteitä haimatulehduksen poissulkemiseksi (ks. kohta 4.2).

Infektiot

Bosutinibi saattaa altistaa potilaan bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioille.

Rytmihäiriöitä aiheuttava potentiaali

Automaattisesti analysoitua QTc-ajan pitenemistä ilman siihen liittyviä rytmihäiriöitä on havaittu. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa bosutinibia potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt QTc-ajan pitenemistä tai joilla on alttius QTc-ajan pitenemiseen, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai

merkittävä sydänsairaus, kuten äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkittävä bradykardia, tai jotka käyttävät QTc-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita (esim. rytmihäiriölääkkeitä ja muita QTc-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä, ks. kohta 4.5). Hypokalemia ja hypomagnesemia saattavat voimistaa tätä vaikutusta.

QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia tulee seurata ja lähtötilanteen sydänfilmi (EKG) on suositeltavaa rekisteröidä ennen bosutinibihoidon aloittamista sekä kliinisen tarpeen mukaan. Hypokalemia tai hypomagnesemia on korjattava ennen bosutinibin antoa, ja kalium- ja magnesiumarvoja tulee seurata määrääjain hoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Bosutinibihoito voi aiheuttaa munuaisten toiminnan kliinisesti merkittävän heikentymisen kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavilla potilailla. Kliinisissä lääketutkimuksissa bosutinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu laskennallisen glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR) pienenemistä ajan kuluessa. Potilailla, joiden äskettäin todetun KML:n kroonista vaihetta hoidettiin 400 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani lähtötilanteesta oli 11,1 ml/min/1,73 m² 1 vuoden kohdalla ja 14,1 ml/min/1,73 m² 5 vuoden kohdalla hoidossa olevilla potilailla. Aiemmin hoitamattomilla KML-potilailla, joita hoidettiin 500 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani oli 9,2 ml/min/1,73 m² 1 vuoden kohdalla, 12,0 ml/min/1,73 m² 5 vuoden kohdalla ja 16,6 ml/min/1,73 m² 10 vuoden kohdalla hoidossa olevilla potilailla. Aiempaa hoitoa saaneilla KML:n kroonista vaihetta ja pitkälle edennyttä KML:ää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani oli 7,6 ml/min/1,73 m² 1 vuoden kohdalla, 12,3 ml/min/1,73 m² 5 vuoden kohdalla ja 15,9 ml/min/1,73 m² 10 vuoden kohdalla hoidossa olevilla potilailla. Aiempaa hoitoa yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä saaneilla Ph+ KML-potilailla, joita hoidettiin 500 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani lähtötilanteesta oli 9,2 ml/min/1,73 m² 1 vuoden kohdalla ja 14,5 ml/min/1,73 m² 4 vuoden kohdalla hoidossa olevilla potilailla.

On tärkeää arvioida munuaisten toiminta ennen hoidon aloittamista ja seurata sitä tarkoin bosutinibihoidon aikana. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on jo ennalta heikentynyt tai joilla on munuaisten toimintahäiriön riskitekijöitä, mukaan lukien sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, jotka voivat mahdollisesti aiheuttaa munuaistoksisuutta ja joita ovat esimerkiksi diureetit, angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät (ACE:n estäjät), angiotensiinireseptorin salpaajat ja tulehduskipulääkkeet (NSAIDit).

Munuaisten vajaatoimintaa selvittävässä tutkimuksessa bosutinibialtistukset suurensivat tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Annoksen pienentämistä suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

KML-tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli > 1,5 kertaa viitevälin ylärajaa suurempi. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin altistuksen (AUC) suurenemista potilailla, joilla oli tutkimushoitoa aloitettaessa keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisiä tietoja on hyvin niukasti (n = 3) sellaisista KML-potilaista, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat bosutinibia suurennettulla 600 mg:n annostuksella.

Aasialaiset potilaat

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella aasialaisilla puhdistuma oli pienempi, mikä johti suurentuneeseen altistukseen. Siksi näitä potilaita tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta erityisesti, jos annostusta suurennetaan.

Vakavat ihoreaktiot

Bosutinibi voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysia. Bosutinibin käyttö on lopetettava pysyvästi potilaalla, jolla ilmenee vakava ihoreaktio hoidon aikana.

Tuumorilyysioireyhtymä

Koska tuumorilyysioireyhtymän kehittyminen on mahdollista, on suositeltavaa, että kliinisesti merkittävä nestevajaus ja suurentuneet virtsahappopitoisuudet korjataan ennen bosutinibihoiton aloittamista (ks. kohta 4.8).

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n (HBV) uudelleenaktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvästi kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinkinasiin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa akuuttia maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan.

Potilaat on testattava HBV-infektion varalta ennen bosutinibihoiton aloittamista. Maksasairauksien ja HBV:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan HBV-serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) tai jos potilas saa positiivisen HBV-testituloksen hoidon aikana. HBV:n kantajia, jotka tarvitsevat bosutinibihoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen HBV-infektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Valoherkkyys

Altistumista suoralle auringonvalolle tai ultraviolettia (UV) -säteilylle tulisi välttää tai minimoida, koska bosutinibihoitoon liittyy valoherkkyuden riski. Potilaita tulee neuvoa käyttämään peittävää vaatekangasta ja aurinkovoidetta, jossa on korkea aurinkosuojakerroin (SPF, Sun Protection Factor).

Sytokromi P450 (CYP) 3A:n estäjät

Bosutinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa tulee välttää, koska bosutinibihoitoisuus plasmassa suurenee (ks. kohta 4.5).

Jos mahdollista, samanaikaiseen käyttöön suositellaan valitsemaan lääkevalmiste, joka ei estä CYP3A:ta tai estää sitä mahdollisimman vähän.

Jos bosutinibihoiton aikana on välttämätöntä käyttää voimakasta tai kohtalaista CYP3A:n estäjää, bosutinibihoiton keskeyttämistä tai sen annoksen pienentämistä tulisi harkita.

CYP3A:n induktorit

Bosutinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n induktorien kanssa tulee välttää, koska bosutinibihoitoisuus plasmassa pienenee (ks. kohta 4.5).

Ruoan vaikutus

Greippiä sisältäviä tuotteita, kuten greippimehua, ja muita CYP3A:ta tunnetusti estäviä ruoka-aineita tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg:n, 400 mg:n tai 500 mg:n tabletti. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus bosutinibiin

CYP3A:n estäjät

Bosutinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni, mibefradiili, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, bosepreviiri, telapreviiri, greippihedelmävalmisteet, mukaan lukien greippimehu) tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien (mm. flukonatsoli, siprofloksasiini, erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili, amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri/ritonaviiri, fosamprenaviiri, aprepitantti, kritsotinibi, imatinibi) kanssa tulisi välttää, koska bosutinibipitoisuus plasmassa suurenee.

Varovaisuutta on noudatettava heikkojen CYP3A:n estäjien ja bosutinibin samanaikaisessa käytössä.

Jos mahdollista, samanaikaiseen käyttöön suositellaan valitsemaan lääkevalmiste, joka ei estä CYP3A-entsyymejä tai estää niitä mahdollisimman vähän.

Jos bosutinibihoidon aikana on välttämätöntä käyttää voimakasta tai kohtalaista CYP3A:n estäjää, bosutinibin annon keskeyttämistä tai sen annoksen pienentämistä tulisi harkita.

Kun tutkimuksessa 24 terveelle tutkittavalle annettiin paastotilassa viisi 400 mg:n vuorokausiannosta ketokonatsolia (voimakas CYP3A:n estäjä) samanaikaisesti yhden 100 mg:n bosutinibikerta-annoksen kanssa, ketokonatsoli suurensi bosutinibin huippupitoisuuden (C_{max}) 5,2-kertaiseksi ja bosutinibin AUC-arvon plasmassa 8,6-kertaiseksi verrattuna bosutinibin käyttöön yksinään.

Kun tutkimuksessa 20 terveelle tutkittavalle annettiin aterian jälkeen yksi 125 mg:n kerta-annos aprepitanttia (kohtalainen CYP3A:n estäjä) samanaikaisesti yhden 500 mg:n bosutinibikerta-annoksen kanssa, aprepitantti suurensi bosutinibin huippupitoisuuden (C_{max}) 1,5-kertaiseksi ja bosutinibin AUC-arvon plasmassa 2,0-kertaiseksi verrattuna bosutinibin käyttöön yksinään.

CYP3A:n induktorit

Bosutinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n induktorien (mm. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma) tai kohtalaisten CYP3A:n induktorien (mm. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) kanssa tulisi välttää, koska bosutinibin pitoisuus plasmassa pienenee.

Kun bosutinibia annettiin samanaikaisesti rifampisiin kanssa, bosutinibialtistus pieni huomattavasti. Siksi bosutinibin annoksen suurentaminen samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A-induktorien kanssa ei todennäköisesti kompensoi riittävästi pienentyntä altistusta.

Varovaisuutta on noudatettava heikkojen CYP3A:n induktorien ja bosutinibin samanaikaisessa käytössä.

Kun bosutinibikerta-annos annettiin samanaikaisesti kuuden rifampisiin 600 mg:n vuorokausiannoksen kanssa, 24 terveen tutkittavan ruokailun jälkeinen bosutinibialtistus (C_{max} ja AUC plasmassa) pieneni 14 %:iin (C_{max}) ja 6 %:iin (AUC) arvoista, jotka todettiin annettaessa 500 mg:n bosutinibiannoksia yksinään.

Protonipumpun estäjät

Bosutinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Vaihtoehtoina protonipumpun estäjille tulee harkita lyhytvaikutteisia antasideja. Lisäksi bosutinibi ja antasidit tulee ottaa eri aikaan (esim. bosutinibi otetaan aamulla ja antasidit illalla) aina, kun mahdollista. Bosutinibin vesiliukoisuus on pH-riippuvainen *in vitro*. Kun tutkimuksessa annettiin 24 terveelle tutkittavalle paastotilassa suun kautta kerta-annos bosutinibia (400 mg) samanaikaisesti suun kautta annettujen toistuvien lansopratsoliannosten (60 mg) kanssa, bosutinibin C_{max} pieneni 54 %:iin ja AUC pieneni 74 %:iin arvoista, jotka todettiin annettaessa bosutinibia (400 mg) yksinään.

Bosutinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kun tutkimuksessa 27 terveelle tutkittavalle annettiin aterian jälkeen yksi 500 mg:n kerta-annos bosutinibia samanaikaisesti yhden 150 mg:n dabigatraanieteksilaaattimesilaattikerta-annoksen (P-glykoproteiinin [P-gp:n] substraatti) kanssa, bosutinibi ei suurentanut dabigatraanin huippupitoisuutta (C_{max}) tai AUC-arvoa plasmassa verrattuna dabigatraanieteksilaaattimesilaatin käyttöön yksinään. Tutkimustulokset osoittavat, että bosutinibilla ei ole kliinisesti merkittävää P-gp:n estovaikutusta.

In vitro -tutkimuksen perusteella on epätodennäköistä, että bosutinibi aiheuttaisi terapeuttisina annoksina yhteisvaikutuksia, jotka johtuvat siitä, että bosutinibi indusoi sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka ovat CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n substraatteja.

In vitro -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että bosutinibi aiheuttaisi terapeuttisina annoksina yhteisvaikutuksia, jotka johtuvat siitä, että bosutinibi estää sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka ovat CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4/5:n substraatteja.

In vitro -tutkimusten perusteella bosutinibin rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP, systeemisesti), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidia (OATP)1B1, OATP1B3:a, orgaanisten anionien kuljettajaa (OAT)1, OAT3:a tai orgaanisten kationien kuljettajaa (OCT)2 estävä potentiaali kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina on vähäinen. Bosutinibi mahdollisesti estää BCRP:tä maha-suolikanavassa ja OCT1:tä.

Rytmihäiriölääkkeet ja muut QT-aikaa mahdollisesti pidentävät aineet

Bosutinibia tulee käyttää varoen potilailla, joille on kehittynyt tai saattaa kehittyä QT-ajan pitenemistä, mukaan lukien potilaat, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä (esim. amiodaronia, disopyramidia, prokaiiniamidia, kinidiiniä ja sotalolia) tai muita mahdollisesti QT-ajan pitenemistä aiheuttavia lääkevalmisteita (esim. klorokiinia, halofantriinia, klaritromysiinia, domperidonia, haloperidolia, metadonia ja moksifloksasiinia) (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä bosutinibihoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja välttämään raskaaksi tuloa bosutinibihoidon aikana. Lisäksi potilaalle tulee kertoa, että oksentelu tai ripuli saattaa heikentää ehkäisytablettien tehoa, koska ne eivät imeydy täydellisesti.

Raskaus

Bosutinibin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Bosutinibin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos bosutinibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö bosutinibi ja sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Rotilla tehty tutkimus [^{14}C]-radioisotooppiemäällä bosutinibilla osoitti bosutinibista peräisin olevaa radioaktiivisuutta erittyneen nisäemaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava bosutinibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Bosutinibi saattaa non-kliinisten löydösten perusteella heikentää ihmisen lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Miehet tulisi ohjeistaa hakeutumaan siemennesteen talteenottoa koskevaan neuvontaan ennen kuin bosutinibihoito aloitetaan, koska hoito voi heikentää hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bosutinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos bosutinibia käyttävällä potilaalla esiintyy huimausta, väsymystä, näkökyvyn heikkenemistä tai muita haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa auton ajamiseen ja koneiden käyttämiseen turvallisesti, hänen on vältettävä näitä toimia kunnes haittavaikutus on hävinnyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhteensä 1 372 leukemiapotilasta sai vähintään yhden bosutinibikerta-annoksen. Hoidon mediaanikesto oli 26,30 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–170,49 kuukautta). Näillä potilailla oli joko äskettäin todetun KML:n krooninen vaihe tai he eivät sietäneet aiempaa KML:n krooniseen vaiheeseen, akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen tai Ph+ akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (ALL) annettua hoitoa tai heidän tautinsa ei vastannut aiempaan hoitoon. Näistä potilaista 268 (aloitusannos 400 mg) ja 248 (aloitusannos 500 mg) oli mukana kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa, jotka tehtiin aiemmin hoitamattomilla KML-potilailla, 60 (aloitusannos 400 mg) oli mukana vaiheen 2 tutkimuksessa, joka tehtiin aiemmin hoitamattomilla KML-potilailla, ja 570 ja 63 potilasta (vaihe 2: aloitusannos 500 mg) oli mukana kahdessa vaiheen 1/2 tutkimuksessa, jotka tehtiin aiemmin hoitoa saaneilla Ph+-leukemiaa sairastavilla potilailla. Lisäksi 163 potilasta (aloitusannos 500 mg) oli mukana vaiheen 4 tutkimuksessa, joka tehtiin aiemmin hoitoa saaneilla KML-potilailla. Hoidon mediaanikesto oli vastaavasti 55,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–60,05 kuukautta), 61,6 kuukautta (0,03–145,86 kuukautta), 15,3 kuukautta (0,3–21,8 kuukautta), 11,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–170,49 kuukautta), 30,2 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–85,6 kuukautta) ja 37,80 kuukautta (vaihteluväli: 0,16–50,0 kuukautta). Turvallisuusanalyysiin sisältyi tietoja päättyneestä jatkotutkimuksesta.

1 349 potilaalla (98,3 %) raportoitiin vähintään yksi minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutus. Yleisimmin (≥ 20 %:lla potilaista) raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (80,4 %), pahoinvointi (41,5 %), vatsakipu (35,6 %), trombositopenia (34,4 %), oksentelu (33,7 %), ihottuma (32,8 %), suurentunut ALAT-arvo (28,0 %), anemia (27,2 %), kuume (23,4 %), suurentunut ASAT-arvo (22,5 %), väsymys (32,0 %) ja päänsärky (20,3 %). 943 potilaalla (68,7 %) raportoitiin vähintään yksi vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutus. Vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksia, joita raportoitiin ≥ 5 %:lla potilaista, olivat trombositopenia (19,7 %), suurentunut ALAT-arvo (14,6 %), neutropenia (10,6 %), ripuli (10,6 %), anemia (10,3 %), suurentunut lipaasiarvo (10,1 %), suurentunut ASAT-arvo (6,7 %) ja ihottuma (5,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu bosutinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla potilailla (taulukko 2). Tiedot perustuvat 1 372 potilaan haittavaikutustietojen arviointiin. Potilaat sairastivat joko äskettäin todettua KML:n kroonista vaihetta tai KML:n kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta tai blastikriisivaihetta, joka ei vastannut aiempaan hoitoon tai potilas ei sietänyt aiemmin saamaansa hoitoa, tai Ph+ ALL:aa. Potilaat olivat saaneet vähintään yhden bosutinibikerta-annoksen. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintymistiheyksiksi on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko2 – Bosutinibin haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleinen	Hengitystieinfektio (mukaan lukien alahengitystieinfektio, hengitysteiden virusinfektio, ylähengitystieinfektio, ylempien hengitysteiden virusinfektio), nasofaryngiitti

Yleinen	Keuhkokuume (mukaan lukien atyyppinen keuhkokuume, bakteerikeuhkokuume, sienikeuhkokuume, nekrotisoiva keuhkokuume, streptokokkikeuhkokuume), influenssa (mukaan lukien H1N1-influenssa), keuhkoputkitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä**
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Trombosytopenia (mukaan lukien trombosyttimäärän pieneneminen), neutropenia (mukaan lukien neutrofiilimäärän pieneneminen), anemia (mukaan lukien hemoglobiiniarvon pieneneminen, punasolujen määrän pieneneminen)
Yleinen	Leukopenia (mukaan lukien valkosolumäärän pieneneminen)
Melko harvinainen	Kuumeinen neutropenia, granulositytopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Lääkeaineyliherkkyys
Melko harvinainen	Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Elimistön kuivuminen, hyperkalemia (mukaan lukien suurentunut veren kaliumpitoisuus), hypofosfatemia (mukaan lukien pienentynyt veren fosforipitoisuus)
Hermosto	
Hyvin yleinen	Huimaus, päänsärky
Yleinen	Makuaistin häiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Tinnitus
Sydän	
Yleinen	Perikardiumeffuusio
Melko harvinainen	Perikardiitti
Verisuonisto	
Yleinen	Hypertensio (mukaan lukien kohonnut verenpaine, kohonnut systolinen verenpaine, primaarinen hypertensio, hypertensiivinen kriisi)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Pleuraeffuusio, hengenahdistus, yskä
Yleinen	Keuhkoverenpainetauti (mukaan lukien keuhkovaltimoiden verenpainetauti, kohonnut keuhkovaltimoiden verenpaine), hengityslama
Melko harvinainen	Akuutti keuhkoedeema (mukaan lukien keuhkoedeema)
Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien epämukava tunne vatsassa, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, ruoansulatuselimistön kipu)
Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien verenvuoto peräaukosta, mahalaukun verenvuoto, suoliston verenvuoto, alemman maha-suolikanavan verenvuoto, peräsuolen verenvuoto, ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto), haimatulehdus (mukaan lukien akuutti haimatulehdus), gastriitti
Maksa ja sappi	
Yleinen	Maksatoksisuus (mukaan lukien hepatiitti, toksinen hepatiitti, maksahäiriö), epänormaali maksan toiminta (mukaan lukien suurentuneet

	maksaentsyymiarvot, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, maksan toimintakoearvojen suureneminen, suurentuneet transaminaasiarvot)
Melko harvinainen	Maksavaurio (mukaan lukien lääkkeen aiheuttama maksavaurio, maksasoluvaurio)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Ihottuma (mukaan lukien makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma), kutina
Yleinen	Valoherkkyysreaktio (mukaan lukien monimuotoinen valoihottuma), urtikaria, akne
Melko harvinainen	Erythema multiforme, hilseilevä ihottuma, lääkeainehottuma
Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä**, toksinen epidermaalinen nekrolyysi**
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu
Yleinen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaisfunktion huononeminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Turvotus (mukaan lukien silmäluomen turvotus, kasvojen turvotus, yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus, raajojen turvotus, periorbitaalinen turvotus, periorbitaalinen turpoaminen, raajojen turpoaminen, turpoaminen, silmäluomen turpoaminen), kuume, väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleinen	Rintakipu (mukaan lukien epämurkava tunne rinnassa), kipu
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Suurentunut lipaasiarvo (mukaan lukien hyperlipasemia), suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (mukaan lukien poikkeava alaniiniaminotransferaasiarvo), suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo, suurentunut veren kreatiniiniarvo
Yleinen	EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika (mukaan lukien pitkän QT-ajan oireyhtymä), suurentunut amylaasiarvo (mukaan lukien hyperamylasemia), suurentunut veren kreatiiniakinaasiarvo, suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo, suurentunut veren bilirubiiniarvo (mukaan lukien hyperbilirubinemia, suurentunut konjugoituneen bilirubiinin arvo, suurentunut veren konjugoitumattoman bilirubiinin arvo)

**Haittavaikutus tunnistettu markkinoilletulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavassa esitetyt kuvaukset perustuvat 1 372 potilaan turvallisuustietoihin. Potilaat saivat vähintään yhden bosutinibiannoksen. Turvallisuustiedoissa on mukana äskettäin todettua KML:n kroonista vaihetta sairastavia potilaita ja KML:n kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta tai blastikriisiva ihetta sairastavia potilaita, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja aiemmalle hoidolle, tai Ph+ ALL:aa sairastavia potilaita.

Veri ja imukudos

Anemiaa raportoitiin haittavaikutuksena 372 potilaalla (27,1 %), joista 6 lopetti bosutinibihoidon anemian vuoksi. Enintään vaikeusasteen 1 toksisuutta esiintyi 95 potilaalla (25,5 %), vaikeusasteen 2 toksisuutta 135 potilaalla (36,3 %), vaikeusasteen 3 toksisuutta 113 potilaalla (30,4 %) ja vaikeusasteen 4 toksisuutta 29 potilaalla (7,8 %). Näillä potilailla mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 29 vuorokautta (vaihteluväli:1–3 999 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 22 vuorokautta (vaihteluväli:1–3 682 vuorokautta).

Neutropeniaa raportoitiin haittavaikutuksena 209 potilaalla(15,2 %), joista 19 lopetti bosutinibihoidon neutropenian vuoksi. Enintään vaikeusasteen 1 toksisuutta esiintyi 19 potilaalla (9,1 %),

vaikeusasteen 2 toksisuutta 45 potilaalla (21, 5%), vaikeusasteen 3 toksisuutta 95 potilaalla (45,5 %) ja vaikeusasteen 4 toksisuutta 50 potilaalla (23,9 %). Näillä potilailla mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 56 vuorokautta (vaihteluväli:1–1 769 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 15 vuorokautta (vaihteluväli:1–913 vuorokautta).

Trombosytopeniaa raportoitiin haittavaikutuksena 472 potilaalla (34,4 %), joista 42 lopetti bosutinibihoidon trombosytopenian vuoksi. Enintään vaikeusasteen 1 toksisuutta esiintyi 114 potilaalla (24,2 %), vaikeusasteen 2 toksisuutta 88 potilaalla (18,6 %), vaikeusasteen 3 toksisuutta 172 potilaalla (36,4 %) ja vaikeusasteen 4 toksisuutta 98 potilaalla (20,8 %). Näillä potilailla mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 28 vuorokautta (vaihteluväli:1–1 688 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 15 vuorokautta (vaihteluväli:1–3 921 vuorokautta).

Maksa ja sappi

Potilailla, joilla raportoitiin haittavaikutuksena minkä tahansa vaikeusasteen ALAT- tai ASAT-arvon kohoamista, mediaaniaika arvon kohoamiseen oli 29 vuorokautta (vaihteluväli molempien osalta 1–3 995 vuorokautta). ALAT-arvot pysyivät koholla 17 vuorokautta (mediaani, vaihteluväli: 1–1 148 vuorokautta) ja ASAT-arvot pysyivät koholla 15 vuorokautta (mediaani, vaihteluväli:1–803 vuorokautta).

Kaksi tapausta, jotka sopivat lääkkeen aiheuttamaan maksavaurioon (määritelmä ALAT- tai ASAT-arvon samanaikainen suureneminen ≥ 3 -kertaiseksi, kokonaisbilirubiiniarvon suureneminen > 2 -kertaiseksi, ja alkalisin fosfataasin arvo < 2 -kertainen viitevälin ylärajaan nähden), on ilmennyt ilman muuta syytä 2 potilaalla 1 711:stä bosutinibia saaneesta potilaasta (0,1 %).

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuselimistö

Ripulin sai 1 103 potilasta (80,4 %), joista 14 lopetti bosutinibihoidon tämän haittatapahtuman vuoksi. Ripulin hoitoon annettiin samanaikaisia lääkevalmisteita 756 potilaalle (68,5 %). Enintään vaikeusasteen 1 toksisuutta esiintyi 575 potilaalla (52,1 %), vaikeusasteen 2 toksisuutta 383 potilaalla (34,7 %), vaikeusasteen 3 toksisuutta 144 potilaalla (13,1 %) ja vaikeusasteen 4 haittatapahtuma yhdellä potilaalla (0,1 %). Mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 2 vuorokautta (vaihteluväli:1–2 702 vuorokautta) ja kaikkien vaikeusasteiden ripulin mediaanikestoaika oli 2 vuorokautta (vaihteluväli:1–4 247 vuorokautta).

Ripulin saaneista 1 103 potilaasta 218 potilaan (19,8 %) ripuli hoidettiin keskeyttämällä hoito, ja näistä 208 potilasta (95,4 %) sai uudelleen bosutinibia. Bosutinibia uudelleen saaneista potilaista 201:llä (96,6 %) ei enää esiintynyt ripulia tai heidän bosutinibihoitoaan ei keskeytetty ripulin uusiutumisen vuoksi.

Sydän

Seitsemällä potilaalla (0,5 %) esiintyi QTcF-ajan pitenemistä (yli 500 ms). Yhdellätoista potilaalla (0,8 %) esiintyi QTcF-ajan pitenemistä lähtötasosta > 60 ms. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten QTc-ajan piteneminen (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemus bosutinibin yliannostuksesta rajoittui kliinisissä tutkimuksissa yksittäisiin tapauksiin. Bosutinibin yliannostustapauksessa potilasta on seurattava ja hänelle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA04.

Vaikutusmekanismi

Bosutinibi kuuluu kinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkevalmisteiden farmakologiseen luokkaan. Bosutinibi estää poikkeavaa BCR-ABL-kinaasia, joka edistää kroonista myelooista leukemiaa. Mallinustutkimukset osoittavat, että bosutinibi sitoo BCR-ABL:n kinaasidomeenin. Bosutinibi on myös Scr-kinaasiperheen (mukaan lukien Scr, Lyn ja Hck) estäjä. Bosutinibi estää hyvin vähäisessä määrin verihiihtalekasvutekijän (PDGF) reseptoria ja KIT-proto-onkogeneenia (c-Kit).

Bosutinibi esti *in vitro* -tutkimuksissa todennettujen KML-solulinjojen, Ph+ ALL -solulinjojen ja potilaasta peräisin olevien primaaristen primateivisten KML-solujen proliferaatiota ja eloonjääntiä. Bosutinibi esti 16:ta hiiren myelooisissa solulinjoissa ilmentyvää imatinibille resistenttiä BCR-ABL-muotoa kaikkiaan 18:sta tällaisesta BCR-ABL-muodosta. Bosutinibi pienensi nude-hiirten KML-kasvainten kokoa ja esti imatinibille resistenttiä BCR-ABL-muotoa ilmentävien hiiren myelooisten kasvainten kasvua. Bosutinibi estää myös reseptorityrosiinikinaaseja c-Fms ja EphA, B-reseptoreja, Trk-perheen kinaaseja, Axl-perheen kinaaseja, Tec-perheen kinaaseja, joitakin ErbB-perheeseen kuuluvia kinaaseja, ei-reseptorityrosiinikinaasia Csk, Ste20-perheen seriini-treoniinikinaaseja ja kahta kalmoduliiniriippuvaa proteiinikinaasia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

500 mg:n bosutinibiannoksen vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin satunnaistetussa, kerta-annoksella toteutetussa, bosutinibin suhteen kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ja avoimessa moksifloksasiinikontrolloidussa ristikkäistutkimuksessa terveillä tutkittavilla.

Tästä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että bosutinibi ei pidennä terveiden tutkittavien QTc-aikaa käytettäessä 500 mg:n vuorokausiannosta ruoan kanssa eikä myöskään olosuhteissa, joissa pitoisuus plasmassa suurenee terapeuttisia pitoisuuksia suuremmaksi. Terveille tutkittaville suun kautta annetun 500 mg:n bosutinibikerta-annoksen (terapeuttinen annos) antamisen jälkeen ja 500 mg:n bosutinibiannoksen ja 400 mg:n ketokonatsoliannoksen yhdistelmän (bosutinibin terapeuttista pitoisuutta suuremman pitoisuuden saavuttamiseksi) antamisen jälkeen QTc-ajan keskimuutoksen yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 10 ms jokaisena annoksen antamisen jälkeisenä ajankohtana eikä QTc-ajan pitenemiseen viittaavia haittatapahtumia havaittu.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että maksan toiminnan heikentyessä QTc-ajan pitenemistä arvoon > 450 ms esiintyi useammin. Aiempaa hoitoa saaneilla Ph+-leukemiaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 1/2

kliinisessä tutkimuksessa, QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta havaittiin 9 potilaalla (1,6 %) 570 potilaasta. Äskettäin todettua KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 400 mg:lla bosutinibia vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, QT-aika ei pidentynyt > 60 ms lähtötilanteesta yhdelläkään bosutinibiryhmän potilaista (N = 268). Äskettäin todettua Ph+ KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta havaittiin 2 potilaalla (0,8 %) 248:sta bosutinibia saaneesta potilaasta. Aiempaa hoitoa yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä saaneilla Ph+ KML -potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 4 kliinisessä tutkimuksessa (N = 163), QTcF-aika ei pidentynyt > 60 ms lähtötilanteesta yhdelläkään potilaalla. Bosutinibin proarytmistä potentiaalia ei voida sulkea pois.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen tutkimus potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton kroonisen vaiheen KML

Bosutinibi 400 mg -tutkimus

Lääkeaineiden paremmuutta arvioineessa kaksihaarisessa vaiheen 3 avoimessa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa monoterapiana annetun 400 mg:n bosutinibiannoksen turvallisuutta ja tehoa kerran vuorokaudessa monoterapiana annettuun 400 mg:n imatinibiannokseen aikuispotilailla, joilla oli äskettäin todetun Ph+ KML:n krooninen vaihe. Tutkimuksessa satunnaistettiin 536 potilasta (268 kummassakin hoitoryhmässä), joilla oli joko äskettäin todetun Ph+ tai Ph- KML:n krooninen vaihe (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, intent-to-treat population [ITT]). Tässä potilasjoukossa oli mukana 487 Ph+ KML:aa sairastavaa potilasta, jotka ilmensivät b2a2- ja/tai b3a2-transkripteja ja joilla oli lähtötilanteessa BCR-ABL-kopioita > 0 (modifioitu hoitoaikeen mukainen [mITT] potilasjoukko).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla voitiin osoittaa merkittävä molekulaarinen vaste (major molecular response, MMR) 12 kuukauden (48 viikon) kohdalla bosutinibiryhmässä verrattuna imatinibiryhmään mITT-potilasjoukossa. MMR:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde kansainvälisellä asteikolla (IS) (vastaa ≥ 3 logaritmiyksikön pienenemää vakiodusta lähtötilanteesta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion määrityksen mukaan.

Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat CCyR (täydellinen sytogeneettinen vaste) 12. kuukauteen mennessä, CCyR:n kesto, MMR:n kesto, tapahtumavapaa elinaika (event-free survival, EFS) ja kokonaiselinaika (overall survival, OS). CCyR 12. kuukauteen mennessä määriteltiin Ph+-metafaasian puuttumiseksi raitavärjäysanalyyseissä, jossa oli mukana ≥ 20 luuydinaspiraattista saatua metafaasia, tai MMR:ksi, jos riittävä sytogeneettistä arviota ei ollut saatavilla. Vain seuraavien päätetapahtumien p-arvoille tehtiin monivertailukorjaus: MMR 12 kuukauden kohdalla ja CCyR 12. kuukauteen mennessä.

mITT-potilasjoukon lähtötilanteen tiedot olivat vertailukelpoisia tutkimuksen kahden hoitoryhmän välillä seuraavien ominaisuuksien suhteen: ikä (bosutinibiryhmässä mediaani-ikä oli 52 vuotta ja imatinibiryhmässä 53 vuotta, bosutinibiryhmässä 19,5 % potilaista ja imatinibiryhmässä 17,4 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita), sukupuoli (naisia 42,3 % ja 44,0 %), etninen tausta (valkoihoisia 78,0 % ja 77,6 %, aasialaisia 12,2 % ja 12,4 %, mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia 4,1 % ja 4,1 %, muita 5,7 % ja 5,4 % ja 1 tuntematon imatinibiryhmässä) ja Sokal-pisteet (pieni riski 35,0 % ja 39,4 %, keskiriski 43,5 % ja 38,2 %, suuri riski 21,5 % ja 22,4 %).

Kun mITT-potilasjoukon seuranta oli jatkettu 60 kuukautta, 60,2 % bosutinibilla hoidetuista potilaista (N = 246) ja 59,8 % imatinibilla hoidetuista potilaista (N = 239) sai edelleen ensilinjan hoitoa.

Kun mITT-potilasjoukon seuranta oli jatkettu 60 kuukautta, 0,8 % bosutinibilla hoidetuista potilaista ja 1,7 % imatinibilla hoidetuista potilaista keskeytti hoidon KML:n edettyä akseleraatiovaiheeseen tai

blastikriisivaiheeseen. KML transformoitui kuudella bosutinibipotilaalla (2,4 %) ja seitsemällä imatinibipotilaalla (2,9 %) akseleeraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen. Hoidon keskeytti suboptimaalisen vasteen tai hoidon epäonnistumisen vuoksi tutkijan arvion mukaan 5,3 % bosutinibiryhmän potilaista ja 15,5 % imatinibiryhmän potilaista. Kaksitoista bosutinibiryhmän potilasta (4,9 %) ja 14 imatinibiryhmän potilasta (5,8 %) kuoli tutkimuksen aikana. Hoitoaikkeen mukaisessa (ITT, intention to treat) potilasjoukossa ei tapahtunut lisätransformoitumisia, ja ITT-potilasjoukon bosutinibiryhmässä kuoli lisäksi kaksi potilasta.

Taulukossa 3 on yhteenveto tehoa koskevista tuloksista (MMR ja CCyR).

Taulukko 3 – Yhteenveto: MMR kuukausien 12 ja 18 kohdalla ja CCyR 12. kuukauteen mennessä mITT-potilasjoukossa hoitoryhmittäin

Vaste	Bosutinibi (N = 246)	Imatinibi (N = 241)	Vetosuhde (odds ratio) (95 %:n CI) ^a
Merkittävä molekulaarinen vaste MMR kuukauden 12 kohdalla, n (%) (95 %:n CI)	116 (47,2) ^b (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	1,55 (1,07, 2,23)
Yksisuuntainen p-arvo	0,0100 ^b		
MMR kuukauden 18 kohdalla, n (%) (95 %:n CI)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	1.45 (1,02, 2,07)
Yksisuuntainen p-arvo	0,0208 ^c		
Täydellinen sytogeneettinen vaste CcyR 12. kuukauteen mennessä, n (%) (95 %:n CI)	190 (77,2) ^b (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	1.74 (1,16, 2,61)
Yksisuuntainen p-arvo	0,0037 ^b		

Huomaa: MMR:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3 logaritmiyksikön pienenemää vakiodusta lähtöarvosta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan. Täydellisen sytogeneettisen vasteen määritelmä oli Ph⁺-metafaasien puuttuminen raitavärjäysanalyyseissä, jossa oli ≥ 20 luuydinaspiraatista saatua metafaasia, tai MMR, jos riittävää sytogeneettistä arviota ei ollut saatavilla.

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli,

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR = täydellinen sytogeneettinen vaste, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikkeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä, Ph⁺ = Philadelphia-kromosomipositivinen.

^a Korjattu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

^b Tilastollisesti merkitsevä vertailu ennalta määritetyllä merkitsevyystasolla; perustuu CMH-testiin, joka on stratifioitu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

^c Perustuu CMH-testiin, joka on stratifioitu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

Kuukauden 12 kohdalla MR⁴:n saavuttaneiden osuus (määritelmä: $\leq 0,01$ % BCR-ABL-transkripteja [vastaa ≥ 4 logaritmiyksikön pienenemää vakiodusta lähtöarvosta]) ja vähintään 9 800 ABL-transkriptia) oli mITT-potilasjoukossa suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä (20,7 % [95 %:n CI: 15,7 %, 25,8 %] vs 12,0 % [95 %:n CI: 7,9 %, 16,1 %], vetosuhte (OR) 1,88 [95 %:n CI: 1,15, 3,08], yksisuuntainen p-arvo = 0,0052).

Kuukausien 3, 6 ja 9 kohdalla MMR:n saavuttaneiden osuus oli suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä (taulukko 4).

Taulukko 4 – MMR:n vertailu hoitoryhmittäin kuukausien 3, 6 ja 9 kohdalla mITT-potilasjoukossa

Ajankohta	MMR:n saavuttaneiden tutkittavien lukumäärä (%)		Vetosuhde (95 %:n CI) ^a
	Bosutinibi (N = 246)	Imatinibi (N = 241)	
Kuukausi 3 (95 %:n CI)	10 (4,1) (1,6, 6,5)	4 (1,7) (0,0, 3,3)	2,48 (0,77, 7,98)
Yksisuuntainen p-arvo ^b	0,0578		
Kuukausi 6 (95 %:n CI)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	2,42 (1,59, 3,69)
Yksisuuntainen p-arvo ^b	<0,0001		
Kuukausi 9 (95 %:n CI)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	1,78 (1,22, 2,60)
Yksisuuntainen p-arvo ^b	0,0015		

Huomaa: Prosentuaaliset osuudet perustuivat kummankin hoitoryhmän potilaiden lukumäärään. MMR:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3 logaritmiyksikön pienenemää vakioidusta lähtöarvosta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä.

^a Korjattu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

^b Perustuu CMH-testiin, joka on stratifioitu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

60. kuukauteen mennessä MMR:n, MR⁴:n ja MR^{4.5}:n saavuttaneiden osuus mITT-potilasjoukossa oli suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä (taulukko 5). Taulukossa 6 on yhteenveto MMR-vasteista 60. kuukauteen mennessä Sokal-riskiryhmittäin.

Taulukko 5 – Yhteenveto: molekulaarinen vaste mITT-potilasjoukossa 60. kuukauteen mennessä

Vaste	Bosutinibi (N = 246)	Imatinibi (N = 241)	Vetosuhde (95 %:n CI) ^a
Molekulaarinen vaste 60. kuukauteen mennessä, n (%) (95 %:n CI)			
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)

Huomaa: MMR:n/MR⁴:n/MR^{4.5}:n määritelmä oli $\leq 0,1/0,01/0,0032$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa $\geq 3 / 4 / 4,5$ logaritmiyksikön pienenemää vakioidusta lähtöarvosta) ja vähintään 3 000 / 9 800 / 30 990 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, MR = molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä.

^a Korjattu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

Taulukko 6 – Yhteenveto: MMR 60. kuukauteen mennessä Sokal-riskipisteittäin mITT-potilasjoukossa

Vaste	Bosutinibi	Imatinibi	Vetosuhde (95 %:n CI)
Sokal – pieni riski MMR, n (%) (95 %:n CI)	N = 86 67 (77,9) (69,1, 86,7)	N = 95 68 (71,6) (62,5, 80,6)	1,40 (0,71, 2,76)
Sokal – keskiriski MMR, n (%) (95 %:n CI)	N = 107 79 (73,8) (65,5, 82,2)	N = 92 62 (67,4) (57,8, 77,0)	1,37 (0,74, 2,52)
Sokal – suuri riski MMR, n (%) (95 %:n CI)	N = 53 36 (67,9) (55,4, 80,5)	N = 54 28 (51,9) (38,5, 65,2)	1,97 (0,90, 4,32)

Huomaa: Prosentuaaliset osuudet perustuivat kummankin hoitoryhmän potilaiden lukumäärään. MMR:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3 logaritmiyksikön pienenemää vakiodusta lähtöarvosta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.

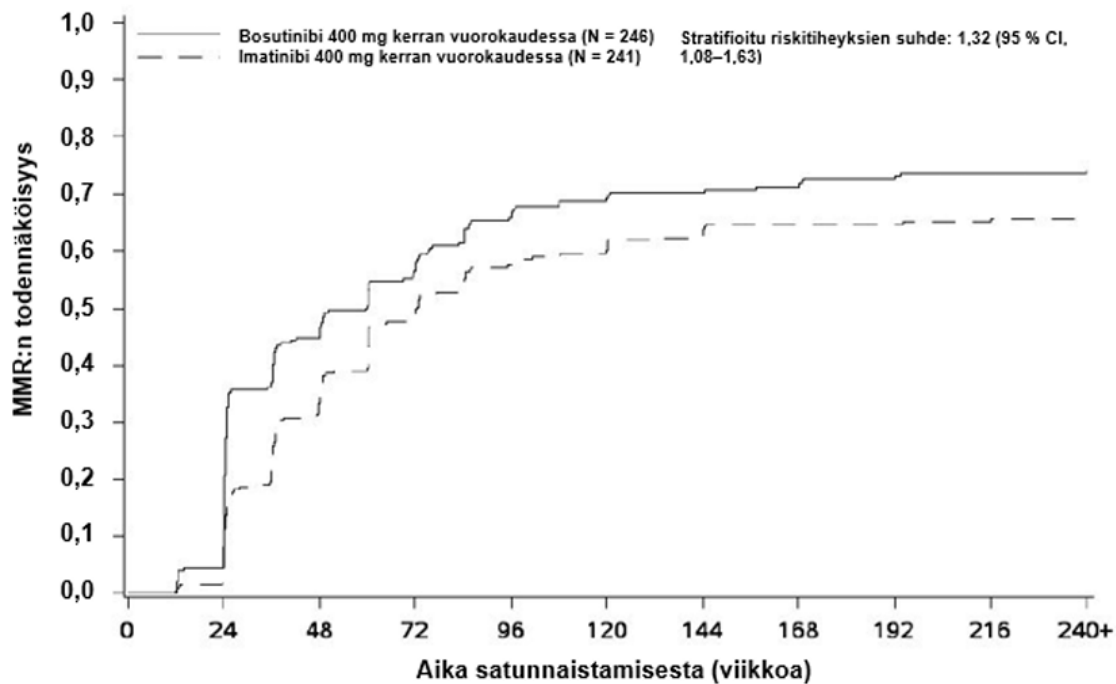
Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikkeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä.

CCyR:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka on korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman CCyR:n saavuttamista suhteen, oli suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä mITT-potilasjoukossa (83,3 % [95 %:n CI: 78,1 %, 87,4 %] vs 76,8 % [95 %:n CI: 70,9 %, 81,6 %] kuukautena 60; stratifioituun suhteellisten subdistributionaalisten riskiteheyksien malliin perustuva riskiteheyksien suhde [HR]: 1,35 [95 %:n CI: 1,11, 1,64]). Mediaaniaika CCyR:n saavuttamiseen (vain hoitoon vastanneilla) oli 24,0 viikkoa (vaihteluväli: 11,4–120,7) bosutinibiryhmässä ja 24,3 viikkoa (vaihteluväli: 11,4–96,6) imatinibiryhmässä.

Mediaaniaika MMR:n saavuttamiseen oli 36,1 viikkoa (vaihteluväli: 11,9–241,9), MR⁴:n saavuttamiseen 83,7 viikkoa (vaihteluväli: 12,4–244,3) ja MR^{4.5}:n saavuttamiseen 108,0 viikkoa (vaihteluväli: 24,1–242,1) bosutinibiryhmässä verrattuna imatinibiryhmään, jossa vastaavat luvut olivat 47,7 viikkoa (vaihteluväli: 12,1–216,1), 84,4 viikkoa (vaihteluväli: 23,6–241,9) ja 120,4 viikkoa (vaihteluväli: 24,6–240,7), mITT-potilasryhmässä (vain hoitoon vastanneilla).

MMR:n, MR⁴:n ja MR^{4.5}:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka on korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman tapahtumaa suhteen, oli suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä, kuten kuvat 1–3 osoittavat.

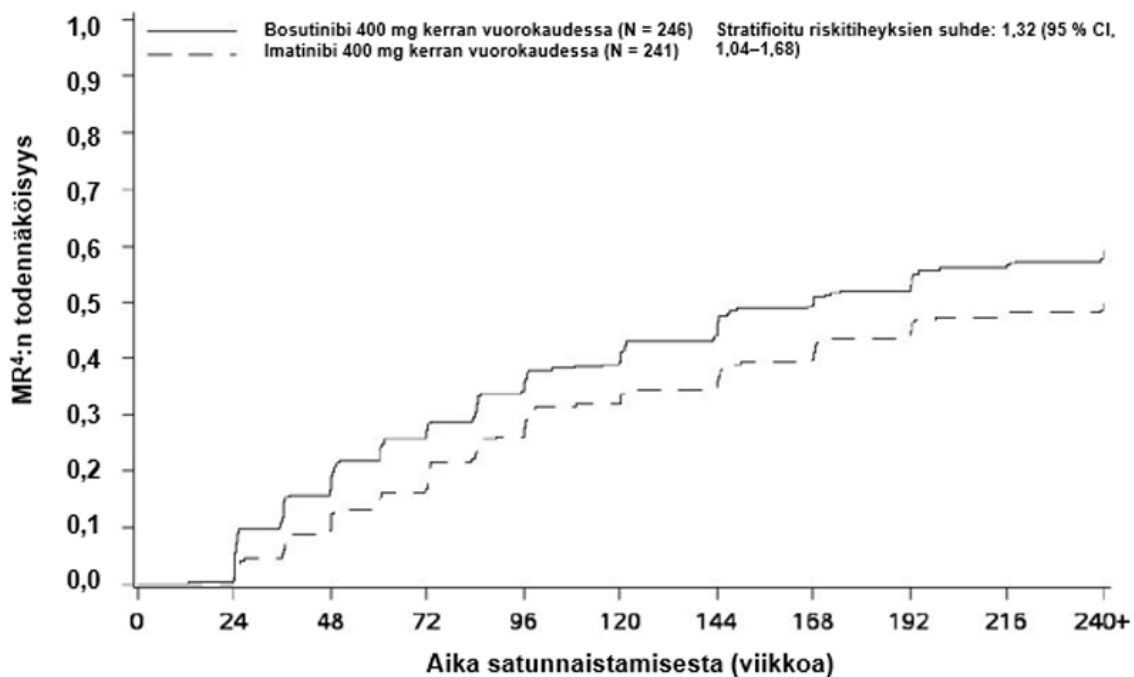
Kuva 1 – MMR:n kumulatiivinen ilmaantuvuus (mITT-potilasjoukko)



Riskinalaisten lukumäärä (kumulatiivisia tapahtumia):

Bosutinibi:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinibi:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

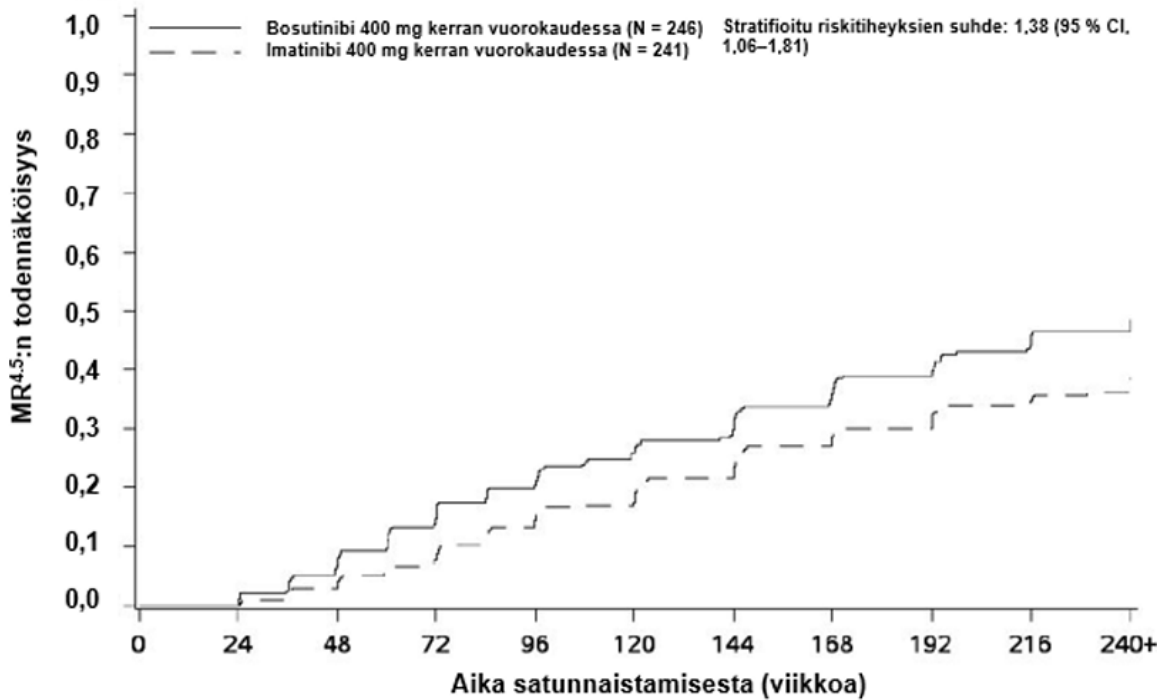
Kuva 2 – MR⁴:n kumulatiivinen ilmaantuvuus (mITT-potilasjoukko)



Riskinalaisten lukumäärä (kumulatiivisia tapahtumia):

Bosutinibi:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinibi:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

Kuva 3 – MR^{4.5}:n kumulatiivinen ilmaantuvuus (mITT-potilasjoukko)



Riskinalaisten lukumäärä (kumulatiivisia tapahtumia):

Bosutinibi:	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Imatinibi:	241(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

mITT-potilasjoukossa CCyR:n saavuttaneilla potilailla vasteen säilymisen Kaplan–Meierin estimaatti vuoden 4 kohdalla oli bosutinibiryhmässä 97,4 % (95 %:n CI: 93,9 %, 98,9 %) ja imatinibiryhmässä 93,7 % (95 %:n CI: 88,9 %, 96,5 %) (HR 0,39 [95 %:n CI: 0,14, 1,13]). MMR:n saavuttaneilla potilailla vasteen säilymisen Kaplan–Meierin estimaatti vuoden 4 kohdalla oli bosutinibiryhmässä 92,2 % (95 %:n CI: 86,8 %, 95,4 %) ja imatinibiryhmässä 92,0 % (95 %:n CI: 85,9 %, 95,5 %) (HR 1,09 [95 %:n CI: 0,49, 2,44]).

60. kuukauteen mennessä mITT-potilasjoukossa bosutinibihoitoa saaneista potilaista 43,9 %:lla (95 %:n CI: 37,7 %, 50,1 %) ja imatinibihoitoa saaneista potilaista 38,6 %:lla (95 %:n CI: 32,4 %, 44,7 %) (OR 1,24 [95 %:n CI: 0,87, 1,78]) oli jatkuva MR⁴, joka määriteltiin seuraavien kriteerien mukaan: vähintään 3 vuoden hoito ja vähintään MR⁴ kaikissa 1 vuoden ajanjaksolla tehdyissä arvioissa.

Hoidonaikaista tapahtumavapaata elinaikaa koskevien tapahtumien kumulatiivinen ilmaantuvuus kuukauden 60 kohdalla mITT-potilasjoukossa oli bosutinibiryhmässä 6,9 % (95 %:n CI: 4,2 %, 10,5 %) ja imatinibiryhmässä 10,4 % (95 %:n CI: 6,9 %, 14,6 %) (HR 0,64, 95 %:n CI: 0,35, 1,17).

Kokonaiselinajan Kaplan–Meierin estimaatti oli mITT-potilasjoukossa kuukauden 60 kohdalla bosutinibipotilailla 94,9 % (95 %:n CI: 91,1 %, 97,0 %) ja imatinibipotilailla 94,0 % (95 %:n CI: 90,1 %, 96,4 %) (HR 0,80, 95 %:n CI: 0,37, 1,73).

Retrospektiivisessä analyysissä ITT-potilasjoukon arvioitavissa olleista potilaista useampi bosutinibiryhmässä, 200/248 (80,6 %), saavutti varhaisen molekulaarisen vasteen (BCR-ABL-transkripteja \leq 10 % kuukauden 3 kohdalla) verrattuna imatinibiryhmän potilaisiin, 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95 %:n CI: 1,82, 4,08). Taulukossa 7 on yhteenveto MMR:sta ja tapahtumavapaasta elinajasta kuukauden 60 kohdalla bosutinibipotilailla, jotka saavuttivat varhaisen molekulaarisen vasteen tai eivät saavuttaneet sitä.

Taulukko 7 – Hoitotulokset kuukauden 60 kohdalla bosutinipotilailla, joilla BCR-ABL oli ≤ 10 % vs > 10 % kuukauden 3 kohdalla (ITT-potilasjoukko)

Bosutinibi (N = 248)	Potilaat, joilla BCR-ABL ≤ 10 % kuukauden 3 kohdalla (N = 200)	Potilaat, joilla BCR-ABL > 10 % kuukauden 3 kohdalla (N = 48)	Riskitiheyksien suhde (95 %-n CI)^a
MMR:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, % (95 %-n CI)	84,0 (78,1, 88,4)	56,5 (41,1, 69,4)	2,67 (1,90, 3,75)
Tapahtumavapaan elinajan (EFS) tapahtumien kumulatiivinen ilmaantuvuus, % (95 %-n CI)	5,5 (2,9, 9,3)	12,5 (5,1, 23,4)	0,40 (0,14, 1,17)

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, ITT = hoitoaikkeen mukainen, intent-to-treat, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, EFS = tapahtumavapaa elinaika, N = niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli ≥ 3 000 ABL-kopiota kuukauden 3 kohdalla.

^a Korjattu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

Bosutinibiryhmässä oli kuukauden 60 kohdalla vähemmän potilaita [6 potilasta (2,4 %) bosutinibiryhmässä ja 12 potilasta (5,0 %) imatinibiryhmässä], joilla havaittiin uusia mutaatioita mITT-potilasjoukossa.

Vaiheen 1/2 kliininen tutkimus KML:n kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta tai blastikriisivaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat imatinibille resistenttejä tai intolerantteja

Yksihaaraisessa vaiheen 1/2 avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa 500 mg:n annoksella annetun bosutinibin tehoa ja turvallisuutta KML-potilailla, jotka olivat imatinibille resistenttejä tai intolerantteja. Potilaat oli jaettu eri kohortteihin sen perusteella, sairastivatko he kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta vai blastikriisivaihetta ja olivatko he saaneet aiemmin hoitoa yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla) vai useammalla kuin yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla, jonka jälkeen dasatinibilla ja/tai nilotinibilla).

Tässä tutkimuksessa bosutinibia sai 570 potilasta mukaan lukien KML:n kroonisen vaiheen potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa vain yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla) tai jotka olivat aiemmin saaneet imatinibia sekä ainakin yhtä muuta tyrosiinikinaasin estäjää (dasatinibia ja/tai nilotinibia), KML:n akseleraatiovaiheen tai blastikriisivaiheen potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa ainakin yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla), sekä Ph+ ALL:aa sairastavat potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa ainakin yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla).

Tutkimuksessa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävän sytogeneettisen vasteen (MCyR) osuus viikolla 24 imatinibille resistentteillä KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa vain yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla). Muita tehon päätetapahtumia olivat kumulatiiviset sytogeneettiset ja molekulaariset vasteet, aika sytogeneettisten ja molekulaaristen vasteiden saavuttamiseen ja vasteiden kestot, vaste lähtötilanteen mutaatioissa, taudin transformoituminen akseleraatio-/blastikriisivaiheeksi, taudin etenemisestä vapaa elinaika sekä kaikkien kohorttien OS.

Potilaat, jotka saivat edelleen bosutinibia vaiheen 1/2 tutkimuksen lopussa ja jotka tutkijan arvion mukaan hyötyivät bosutinibihoidosta, sekä potilaat, jotka olivat jo lopettaneet bosutinibihoidon osana vaiheen 1/2 tutkimusta ja jotka olivat eloonjäämisen pitkäaikaiseurannassa tai jotka olivat saattaneet vaiheen 1/2 tutkimuksen loppuun, olivat soveltuvia osallistumaan jatkotutkimukseen. Kukin potilas pysyi jatkotutkimuksessa joko bosutinibihoidossa tai eloonjäämisen pitkäaikaiseurannassa, kunnes viimeinen potilas saavutti 10 vuoden seuranta-ajan, joka laskettiin siitä päivästä, jolloin hänelle annettiin ensimmäinen bosutinibiannos vaiheen 1/2 tutkimuksessa.

Jatkotutkimuksessa tehon päätetapahtumia olivat sytogeneettisten ja molekulaaristen vasteiden kestot, taudin transformoituminen akseleraatio-/blastikriisivaiheeksi, taudin etenemisestä vapaa elinaika ja OS.

Tehoa koskevat analyysit sisältävät tiedot tästä päättyneestä jatkotutkimuksesta.

KML-potilaiden krooninen vaihe

Tehoa koskevat tulokset Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet imatinibia ja ainakin yhtä muuta tyrosiinikinaasin estäjää (seuranta-aika vähintään 120 kuukautta, hoidon mediaanikesto 9 kuukautta (vaihteluväli: 0,23–164,28 kuukautta), ja 20,2 % sai edelleen hoitoa 60 kuukauden kohdalla ja 7,6 % 120 kuukauden kohdalla), sekä tulokset Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet vain imatinibia (seuranta-aika vähintään 120 kuukautta, hoidon mediaanikesto 26 kuukautta (vaihteluväli: 0,16–170,49 kuukautta), ja 40,5 % sai edelleen hoitoa 60 kuukauden kohdalla ja 19,4 % 120 kuukauden kohdalla), on esitetty taulukossa 8.

KML-potilaiden akseleraatio- ja blastikriisivaihe

Tehoa koskevat tulokset Ph+ KML:n akseleraatiovaihetta (seuranta-aika vähintään 120 kuukautta, hoidon mediaanikesto 10 kuukautta (vaihteluväli: 0,10–156,15 kuukautta), ja 12,7 % sai edelleen hoitoa 60 kuukauden kohdalla ja 7,6 % 120 kuukauden kohdalla) ja blastikriisivaihetta (seuranta-aika vähintään 120 kuukautta, hoidon mediaanikesto 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–71,38 kuukautta), ja 3,1 % sai edelleen hoitoa 60 kuukauden kohdalla ja 0 % 120 kuukauden kohdalla) sairastavista potilaista on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8 – Tehoa koskevat tulokset aiemmin hoitoa saaneilla KML:n kroonista ja edennyt vaihetta sairastavilla potilailla*

	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito ainoastaan imatinibilla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito imatinibilla ja dasatinibilla tai nilotinibilla	Akseleraatio-vaihe: aiempi hoito ainakin imatinibilla	Blastikriisi-vaihe: aiempi hoito ainakin imatinibilla
Kumulatiivinen sytogeneettinen vaste^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (95 %:n CI)	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 %:n CI)	49,6 (43,4, 55,8)	32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
Kumulatiivinen molekulaarinen vaste^a	N = 197	N = 107	N = 54	N = 48
MMR, % (95 %:n CI)	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 %:n CI)	37,1 (30,3, 44,2)	15,0 (8,8, 23,1)	13,0 (5,4, 24,9)	10,4 (3,5, 22,7)
Aika MCyR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	12,3 (4,0, 346,0)	12,3 (3,9, 550,6)	12,0 (3,9, 144,7)	8,2 (3,9, 25,1)
MCyR:n kesto^b	N = 157	N = 47	N = 29	N = 20
K–M 5 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	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 10 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	65,3 (56,6, 74,0)	55,3 (36,3, 74,4)	40,8 (20,9, 60,7)	N/E
Mediaani, viikkoa (95 %:n CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9, 38,3)

Aika CCyR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	24,0 (7,7, 240,6)	24,0 (11,6, 216,0)	23,8 (4,1, 120,0)	8,4 (3,9, 25,1)
CCyR:n kesto^b	N = 130	N = 36	N = 22	N = 15
K–M 5 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	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 10 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	63,4 (54,0, 72,8)	40,8 (22,0, 59,6)	40,0 (18,5, 61,5)	N/E
Mediaani, viikkoa (95 %:n CI)	N/R	252,0 (24,0, N/E)	72,0 (36,1, N/E)	20,0 (9,1, 29,6)
Aika MMR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	35,6 (3,1, 367,1)	12,4 (4,0, 171,7)	36,1 (12,1, 144,1)	4,7 (3,9, 168,9)
MMR:n kesto^b	N = 83	N = 19	N = 9	N = 5
K–M 5 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	74,1 (64,2, 83,9)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	60,0
K–M 10 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	63,4 (50,2, 76,6)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	(17,1, 100,0)
Mediaani, viikkoa (95 %:n CI)	N/R	N/R	N/R	N/E N/R
Aika MR⁴:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	28,0 (3,1, 583,1)	23,8 (4,0, 240,1)	24,1 (22,9, 96,0)	4,7 (3,9, 284,9)
MR⁴:n kesto^{b,c}	N = 73	N/A	N/A	N/A
K–M 5 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	74,7 (64,2, 85,2)			
K–M 10 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	60,8 (46,1, 75,4)			
Mediaani, viikkoa (95 %:n CI)	N/R			
Transformoitumisen akseleraatio-/blastikriisivaiheeksi^c	N = 284	N = 119	N = 79	N/A
Transformoitumisen hoidon aikana, n	15	5	3	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika^c	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
KumIlm 5 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)^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)
KumIlm 10 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)^d	23,9 (19,5, 29,5)	26,9 (20,0, 36,2)	41,8 (32,2, 54,2)	N/E
Kokonaiselinaika^c	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
K–M 5 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	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 10 vuoden kohdalla, % (95 %:n CI)	71,5 (64,4, 78,7)	60,4 (47,2, 73,7)	50,7 (36,5, 65,0)	22,5 (7,1, 37,9)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7, 19,7)

* Tietojen keruupäivämäärä: Vaiheen 1/2 tutkimus 2. lokakuuta 2015, jatkotutkimus 2. syyskuuta 2020.

Sytogeneettisen vasteen kriteerit: MCyR sisälsi täydellisen [0 % Ph⁺-metafaaseja luuytimeistä tai positiivisia soluja < 1 % FISH-tutkimuksessa (fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio)] tai osittaisen (1–35 %) sytogeneettisen vasteen. Sytogeneettinen vaste perustui Ph⁺-metafaasien prosentiosuuteen ≥ 20 metafaasisolusta kussakin luuydinnäytteessä.

FISH-analyysia (≥ 200 solua) voitiin käyttää lähtötilanteen jälkeen tehtäviin sytogeneettisiin arvioihin, jos ≥ 20 metafaasia ei ollut saatavissa. Jatkotutkimuksessa CCyR imputoitiin MMR:stä, jos käyttökelpoista sytogeneettistä arviointia ei ollut saatavana tietyltä päivältä.

Molekulaarisen vasteen kriteerit: Vaiheen 1/2 tutkimuksessa MMR/MR⁴ määriteltiin seuraavasti: $\leq 0,1/0,01$ % BCR-ABL-transkriptejä keskuslaboratorion arvioimana (ei kansainvälisellä asteikolla). Jatkotutkimuksessa vasteen saaneilla MMR/MR⁴ merkittiin tapausraporttilomakkeeseen paikallisen laboratorion arvioinnin perusteella.

Lyhenteet: Ph⁺ = Philadelphia-kromosomipositiiivinen, KML = krooninen myeloinen leukemia, K–M = Kaplan–Meierin estimaatti, N = potilaiden lukumäärä, N/A = ei käytettävissä, N/R = ei saavutettu vähimmäisseurannassa, N/E = ei arvioitavissa, CI = luottamusväli, MCyR = merkittävä sytogeneettinen vaste, CCyR = täydellinen sytogeneettinen vaste, KumIlm = kumulatiivinen ilmaantuvuus, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, BCR-ABL = breakpoint cluster region/Abelson

^a Sisältää potilaat (N), joista on olemassa käypä lähtötilanteen arvio sytogeneettistä vastetta varten ja molekulaarista vastetta varten lukuun ottamatta potilaita Kiinasta, Etelä-Afrikasta, Intiasta tai Venäjältä, koska näistä maista ei voitu lähettää näytteitä molekulaarista arviointia varten.

Lähtötilanteessa vasteen saaneet, joiden vaste säilyi lähtötilanteen jälkeen, voivat olla analyysissa vasteen saaneita. Vähimmäisseuranta-aika (aika viimeisen potilaan ensimmäisestä annoksesta tietojen keruupäivämäärään saakka) oli 120 kuukautta.

^b Sisältää potilaat (N), jotka saavuttivat vasteen tai joilla se säilyi.

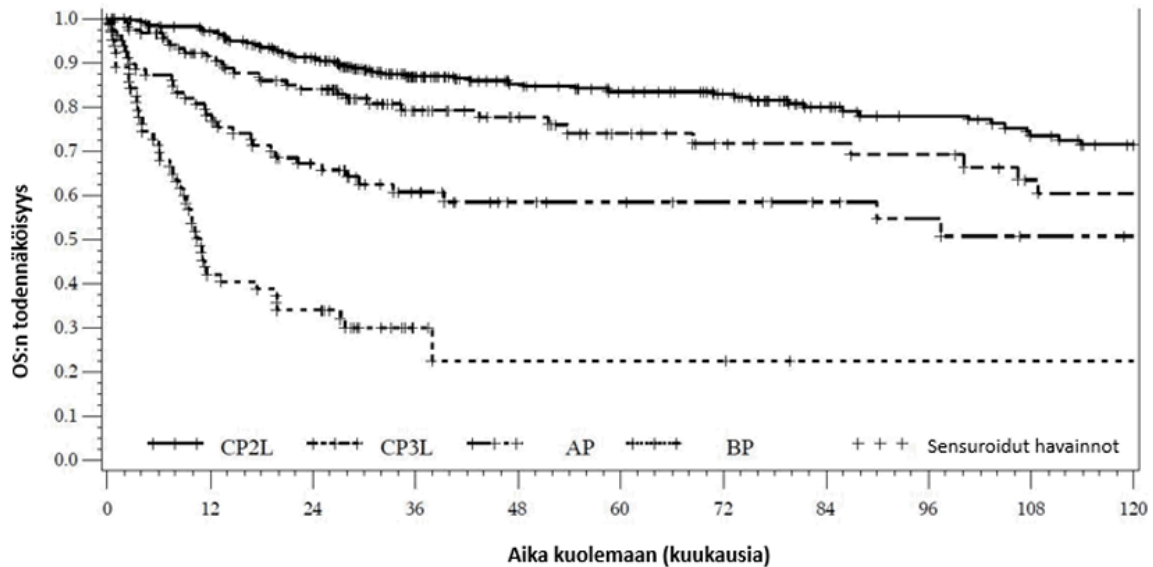
^c Sisältää potilaat (N), jotka saivat vähintään yhden bosutinibiannoksen.

^d Kumulatiivinen ilmaantuvuus -analyysi, joka on korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman tapahtumaa suhteen.

^e Ei analysoitu ryhmille, joissa rajallinen määrä potilaita.

Kokonaiselinaika kroonisen vaiheen, akseleraatiovaiheen ja blastikriisivaiheen kohorteissa on esitetty graafisesti kuvassa 4.

Kuva 4 – Kaplan–Meierin estimaatti kokonaiselinajalle (OS) kroonisen vaiheen 2. linjan hoidossa (CP2L), kroonisen vaiheen 3. linjan hoidossa (CP3L), akseleraatiovaiheessa (AP) ja blastikriisivaiheessa (BP)



Riskinalaisten lukumäärä / Kumulatiivisia tapahtumia (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Taulukko 9 – KML:n kroonista vaihetta sairastavien arvioitavissa olevien potilaiden vasteet lähtötilanteen BCR-ABL-mutaatiostatuksen mukaisesti: aikaisempi hoito imatinibi ja dasatinibi ja/tai nilotinibi (3. linjan hoito)

Lähtötilanteen BCR-ABL-mutaatiostatus	Ilmaantuvuus lähtötilanteessa n (%) ^a	MCyR saavutettu tai säilytetty Resp/Eval ^b (%) N = 112
Mutaatio määritetty	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Ei mutaatiota	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Vähintään 1 mutaatio	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinibille resistentit mutaatiot	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinibille resistentit mutaatiot ^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)

Tietojen keruupäivämäärä: Vaiheen 1/2 tutkimus 2. lokakuuta 2015, jatkotutkimus 2. syyskuuta 2020
Huom.: Lähtötilanteen mutaatiot määritettiin ennen kuin potilas sai ensimmäisen annoksen tutkimuslääkettä.

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, KML = krooninen myeloinen leukemia, MCyR = merkittävä sytogeneettinen vaste, N/n = potilaiden lukumäärä, Resp = vasteen saaneet potilaat, Eval = arvioitavissa olevat potilaat.

^a Prosenttiluku perustuu niiden potilaiden lukumäärään, joiden mutaatiot määritettiin lähtötilanteessa.

^b Arvioitavissa oleva potilasjoukko sisältää potilaat, joista on olemassa käypä sairauden arviointi lähtötilanteessa.

^c 2 potilaalla oli useampi kuin yksi tähän luokkaan kuuluva mutaatio.

Yksi aikaisempaa nilotinibihoitoa saanut potilas, jolla oli E255V-mutaatio, sai parhaana vasteena täydellisen hematologisen vasteen (CHR).

In vitro -testaus osoitti, että bosutinibilla oli vain vähän aktiivisuutta T315I- ja V299L-mutaatioita vastaan. Siksi kliinistä aktiivisuutta ei ole odotettavissa potilailla, joilla on näitä mutaatioita.

Vaiheen 4 kliininen tutkimus Ph+ KML -potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä

Yksihaaraisessa vaiheen 4 avoimessa ei-satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa 500 mg:n annoksella annetun bosutinibin tehoa ja turvallisuutta KML-potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja tyrosiinikinaasin estäjille. Potilaat oli jaettu eri kohortteihin sen perusteella, sairastivatko he kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta vai blastikriisivaihetta ja olivatko he saaneet aiemmin hoitoa yhdellä vai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä.

Tässä tutkimuksessa 163 potilasta sai bosutinibia, mukaan lukien 46 Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla tai dasatinibilla tai nilotinibilla), 61 Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla ja/tai dasatinibilla ja/tai nilotinibilla), 49 Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu kolmella tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibilla ja dasatinibilla ja nilotinibilla), 4 Ph+ KML:n akseleraatiovaiheen potilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (2 potilasta kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä ja 2 potilasta kolmella tyrosiinikinaasin estäjällä) ja 3 Ph- KML -potilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kumulatiivinen vahvistettu MCyR 1. vuoteen (viikkoon 52) mennessä Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä tai kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä, ja Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu kolmella tyrosiinikinaasin estäjällä. Ph+ KML:n akseleraatiovaiheen ja blastikriisivaiheen potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu millä tahansa tyrosiinikinaasin estäjällä, tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kumulatiivinen vahvistettu hematologinen kokonaisvaste (OHR) 1. vuoteen (viikkoon 52) mennessä. Muita tehon päätetapahtumia Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilailla olivat kumulatiivinen sytogeneettinen ja molekulaarinen vaste, sytogeneettisten ja molekulaaristen vasteiden kestot, vaste lähtötilan mutaatioissa, taudin transformoituminen akseleraatio-/blastikriisivaiheeksi, PFS ja OS. Muita päätetapahtumia Ph+ akseleraatiovaiheen/blastikriisivaiheen potilaiden kohortissa olivat sytogeneettisten ja molekulaaristen vasteiden kumulatiiviset osuudet, PFS ja OS.

KML-potilaiden krooninen vaihe

Ensisijainen päätetapahtuma, kumulatiivinen vahvistettu MCyR-osuus (95 %:n CI) 1. vuoteen (viikkoon 52) mennessä, oli 76,5 % (66,9, 84,5) potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä tai kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä, ja 62,2 % (46,5, 76,2) potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu kolmella tyrosiinikinaasin estäjällä.

Muut tehoa koskevat tulokset Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilailla tutkimuksen päätyttyä vähintään 3 vuoden seurannan jälkeen on esitetty taulukossa 10. Potilaita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (hoidon mediaanikesto 47,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,9–50,1 kuukautta) ja 60,9 % edelleen hoidossa), kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (hoidon mediaanikesto 41,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–48,9 kuukautta) ja 45,9 % edelleen hoidossa) ja kolmella tyrosiinikinaasin estäjällä (hoidon mediaanikesto 20,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–48,9 kuukautta) ja 38,8 % edelleen hoidossa).

Taulukko 10 – Tehoa koskevat tulokset aiemmin hoitoa saaneilla Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilailla

	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 1 TKI:lla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 2 TKI:lla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 3 TKI:lla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: koko kohortti
--	--	--	--	---

Kumulatiivinen vahvistettu MCyR^a 1. vuoteen mennessä, % (95 %-n CI)	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)
Kumulatiivinen sytogeneettinen vaste^{a,b}	N = 46	N = 55	N = 45	N = 143
MCyR, % (95 %-n CI)	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 %-n CI)	86,0 (72,1, 94,7)	83,6 (71,2, 92,2)	73,3 (58,1, 85,4)	81,1 (73,7, 87,2)
Kumulatiivinen molekulaarinen vaste^{a,b}	N = 46	N = 55	N = 48	N = 149
MMR, % (95 %-n CI)	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 %-n CI)	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 %-n CI)	58,7 (43,2, 73,0)	50,9 (37,1, 64,6)	35,4 (22,2, 50,5)	48,3 (40,1, 56,6)
Aika sytogeneettiseen vasteeseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), kuukautta				
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)
Sytogeneettisen vasteen kesto^b				
MCyR, K–M 3 vuoden kohdalla, % (95 %-n CI)	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 3 vuoden kohdalla, % (95 %-n CI)	94,4 (77,2, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	100,0 (100,0, 100,0)	96,5 (89,5, 98,9)
Aika molekulaariseen vasteeseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), kuukautta				
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)
Molekulaarisen vasteen kesto^b				
MMR, K–M 3 vuoden kohdalla, % (95 %-n CI)	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 3 vuoden kohdalla, % (95 %-n CI)	89,5 (70,9, 96,5)	68,7 (48,0, 82,5)	85,2 (51,9, 96,2)	80,7 (69,4, 88,1)

Tietojen keruupäivämäärä: 23. marraskuuta 2020.

Lyhenteet: Ph+ = Philadelphia-kromosomipositiivinen, KML = krooninen myeloinen leukemia, TKI = tyrosiinkinaasin estäjä, K-M = Kaplan-Meierin estimaatti, N = potilaiden lukumäärä, CI = luottamusväli, MCyR = merkittävä sytogeneettinen vaste, CCyR = täydellinen sytogeneettinen vaste, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, $MR^4 = \geq 4$ logaritmiyksikön pienemä BCR-ABL-transkripteissa vakiodusta lähtöarvosta, $MR^{4.5} = \geq 4,5$ logaritmiyksikön pienemä BCR-ABL-transkripteissa vakiodusta lähtöarvosta.

Kumulatiivisen vahvistetun MCyR:n kriteerit: Vaste vahvistetaan kahdella peräkkäisellä arvioinnilla, joiden välissä on vähintään 28 vuorokautta.

Jotta potilasta voidaan pitää vasteen saaneena, potilaan lähtötilanteen vasteen tulee olla säilynyt vähintään 52 viikkoa tai parantunut lähtötilanteeseen nähden. Potilaiden, joilla on osittainen sytogeneettinen vaste (PCyR) lähtötilanteessa, tulee saavuttaa CCyR hoidon aikana, jotta heitä voidaan pitää sytogeneettisen vasteen saaneina. Potilaat, joilla on vähintään MMR ja syvempi molekulaarinen vaste lähtötilanteeseen nähden, lasketaan vahvistetun CCyR:n saaneiksi.

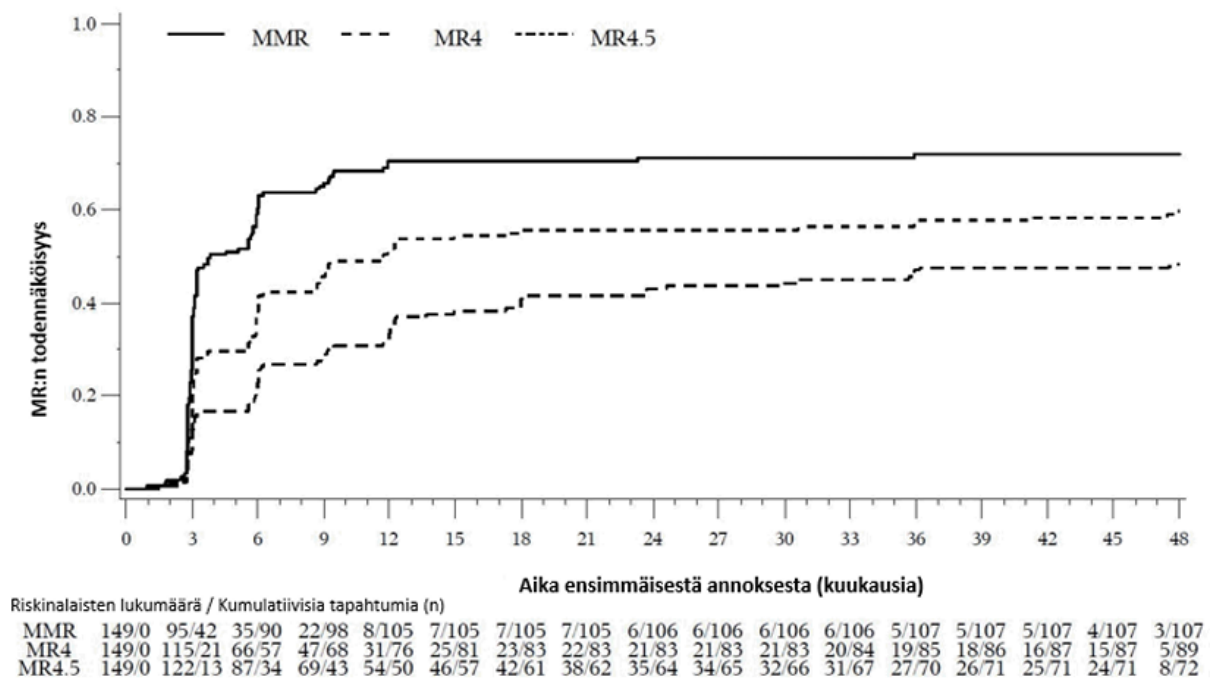
Kumulatiivisen sytogeneettisen vasteen kriteerit: Merkittävä sytogeneettinen vaste sisälsi täydellisen [0 % Ph+-metafaaseja luytimestä tai positiivisia soluja < 1 % FISH-tutkimuksessa (fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio)] tai osittaisen (1–35 %) sytogeneettisen vasteen. Sytogeneettinen vaste perustui Ph+-metafaasien prosentiosuuteen ≥ 20 metafaasisolusta kussakin luydinnäytteessä. FISH-analyysia (≥ 200 solua) voitiin käyttää CCyR:n arviointiin, jos ≥ 20 metafaasia ei ollut saatavissa. Potilaat, joista ei ole saatavilla käyttökelpoista luydinnäytettä tai FISH-arviointia ja joilla on vähintään MMR, lasketaan CCyR:n saaneiksi. Kumulatiivisen molekulaarisen vasteen kriteerit: MMR:n/ MR^4 :n/ $MR^{4.5}$:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % ja $\leq 0,0032$ % BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3 , ≥ 4 ja $\geq 4,5$ logaritmiyksikön pienemää vakiodusta lähtöarvosta) ja vähintään 10 000, 10 000 ja 32 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.

^a Sisältää potilaat (N), joista on olemassa käypä lähtötilanteen arvio. Vähimmäisseuranta-aika (aika viimeisen potilaan ensimmäisestä annoksesta tietojen keruupäivämäärään saakka) 36 kuukautta.

^b Sisältää potilaat (N), jotka saavuttivat vasteen tai joilla se säilyi.

MMR:n, MR^4 :n ja $MR^{4.5}$:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka on korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman tapahtumaa suhteen, on esitetty kuvassa 5.

Kuva 5 – Molekulaaristen vasteiden (MR) ilmaantuvuus (kroonisen vaiheen arvioitavissa olevat potilaat)



Saavutetut molekulaariset vasteet hoitolinjan mukaisesti on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11 – Saavutetut molekulaariset vasteet

	Ph+KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 1 TKI:lla	Ph+KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 2 TKI:lla	Ph+KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 3 TKI:lla	Ph+KML:n krooninen vaihe: koko kohortti
Potilaat ilman MMR:ää lähtötilanteessa^a	N = 25	N = 28	N = 26	N = 79
MMR, % (95 %:n CI)	76,0 (54,9, 90,6)	64,3 (44,1, 81,4)	38,5 (20,2, 59,4)	59,5 (47,9, 70,4)
Potilaat ilman MR⁴:ää lähtötilanteessa^a	N = 37	N = 38	N = 37	N = 112
MR⁴, % (95 %:n CI)	70,3 (53,0, 84,1)	55,3 (38,3, 71,4)	32,4 (18,0, 49,8)	52,7 (43,0, 62,2)
Potilaat ilman MR^{4.5}:tä lähtötilanteessa^a	N = 42	N = 46	N = 43	N = 131
MR^{4.5}, % (95 %:n CI)	54,8 (38,7, 70,2)	43,5 (28,9, 58,9)	30,2 (17,2, 46,1)	42,7 (34,1, 51,7)
Potilaat, joilla MMR lähtötilanteessa^a	N = 21	N = 27	N = 22	N = 70
Syvempi MR, % (95 %:n CI)	85,7 (63,7, 97,0)	66,7 (46,0, 83,5)	63,6 (40,7, 82,8)	71,4 (59,4, 81,6)

Tietojen keruupäivämäärä: 23. marraskuuta 2020.

Lyhenteet: Ph+ = Philadelphia-kromosomipositiivinen, KML = krooninen myeloinen leukemia, TKI = tyrosiinkinaasin estäjä, N = potilaiden lukumäärä, CI = luottamusväli, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, MR = molekulaarinen vaste, MR⁴ = ≥ 4 logaritmiyksikön pienenemä BCR-ABL-transkripteissa vakiodusta lähtöarvosta, MR^{4.5} = $\geq 4,5$ logaritmiyksikön pienenemä BCR-ABL-transkripteissa vakiodusta lähtöarvosta.

^a Sisältää potilaat (N), joista on olemassa käypä lähtötilanteen arvio. Jotta potilasta voidaan pitää vasteen saaneena, potilaan vasteen tulee olla parantunut lähtötilanteeseen nähden. Molekulaarisen vasteen kriteerit: MMR:n/MR⁴:n /MR^{4.5}:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % ja $\leq 0,0032$ % BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3 , ≥ 4 ja $\geq 4,5$ logaritmiyksikön pienemää vakiodusta lähtöarvosta) ja vähintään 10 000, 10 000 ja 32 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.

Kroonisen vaiheen potilailla ei tapahtunut hoidon aikana taudin etenemistä KML:n akseleraatio- tai blastikriisivaiheeseen.

KML-potilaiden akseleraatiovaihe

Ph+ KML:n akseleraatiovaiheen potilailla hoidon mediaanikesto oli 22,1 kuukautta (vaihteluväli: 1,6–50,1 kuukautta), kumulatiivinen vahvistettu OHR 1. vuoteen (viikkoon 52) mennessä oli 75,0 % (95 %:n CI: 19,4, 99,4), kuten oli myös CCyR:n kumulatiivinen osuus, kaikki 3 potilasta säilyttivät CCyR:n hoidon aikana.

Vaste BCR-ABL-mutaatioiden perusteella lähtötilanteessa

Kymmenellä potilaalla kroonisen vaiheen kohortissa oli mutaatioita lähtötilanteessa (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 kutakin], Y253F ja G250E [n = 2 kumpaakin]). Yhdellä potilaalla kroonisen vaiheen kohortissa oli F359I-mutaatio, joka tunnistettiin tutkimuspäivänä 8. Yhdellä potilaalla akseleraatiovaiheen kohortissa oli 2 mutaatiota (F311L ja L387F) lähtötilanteessa. Kroonisen vaiheen kohortissa potilailla, joilla oli mutaatioita, molekulaarisia vasteita todettiin 4 potilaalla 11:stä (36,4 %), 1 potilas, jolla oli E255V-mutaatio, saavutti MMR:n, ja 3 potilasta, joilla

oli vastaavasti F359I, Y253F ja A365V, saavutti MR^{4.5}-n. Akseleraatiovaiheen kohortissa oleva potilas, jolla oli mutaatioita, ei saanut mitään vastetta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset bosutinibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä KML:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille tutkittaville ruoan kanssa annetun bosutinibin kerta-annoksen (500 mg) absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 34 %. Imeytyminen oli suhteellisen hidasta: mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen (t_{max}) oli yli 6 tuntia. Bosutinibin AUC ja C_{max} suurenevat suhteessa annokseen annosalueella 200–600 mg. Ruoka suurensi bosutinibin C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,7-kertaiseksi paastotilaan verrattuna. Vakaassa tilassa KML-potilaiden C_{max} (geometrisen keskiarvo, variaatiokerroin [CV] %) oli 145 (14) ng/ml ja AUC_{ss} (geometrisen keskiarvo, CV %) 2 700 (16) ng•h/ml, kun bosutinibia annettiin 400 mg vuorokaudessa ruoan kanssa. Kun bosutinibia annettiin 500 mg vuorokaudessa ruoan kanssa, C_{max} oli 200 (6) ng/ml ja AUC_{ss} oli 3 640 (12) ng•h/ml. Bosutinibin liukoisuus riippuu pH:sta ja imeytyminen heikkenee mahanesteen pH:n noustessa (ks. kohta 4.5).

Jakautuminen

Kun terveille tutkittaville annettiin bosutinibin 120 mg:n kerta-annos laskimonsisäisesti, jakautumistilavuuden keskiarvo (variaatiokerroin, CV %) oli 2 331 (32) l, mikä viittaa siihen, että bosutinibi jakautuu laajasti verisuoniston ulkopuoliseen kudokseen.

Bosutinibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* (94 %) ja terveillä tutkittavilla *ex vivo* (96 %) eikä sitoutuminen ollut pitoisuudesta riippuvaista.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo*-tutkimukset viittasivat siihen, että bosutinibi (kanta-aine) käy ihmisellä läpi pääasiassa maksametabolian. Kerta-annoksena tai toistuvina annoksina ihmiselle annetun bosutinibin (400 tai 500 mg) tärkeimmät verenkierrassa esiintyvät metaboliitit näyttäisivät olevan oksidekloorautunut (M2) ja N-desmetyloitunut (M5) bosutinibi. Bosutinibi-N-oksidi metaboliittia (M6) esiintyi verenkierrassa vähäisemmässä määrin. Systeeminen altistus N-desmetyloituneelle metaboliitille oli 25 % kanta-aineesta, ja altistus oksidekloorautuneelle metaboliitille oli 19 % kanta-aineesta. Kaikkien kolmen metaboliitin aktiivisuus oli Src-transformoidun fibroblastin kiinnittymisestä riippumattomassa proliferaatiomäärityksessä ≤ 5 % bosutinibin aktiivisuudesta. Bosutinibi ja N-desmetyylibosutinibi olivat ulosteessa pääasialliset lääkkeeseen liittyneet yhdisteet. *In vitro*-tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että bosutinibin metaboliaan osallistuva pääasiallinen sytokromi P450 -isoentsyymi on CYP3A4. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että ketokonatsolilla ja rifampisiinilla on merkittävä vaikutus bosutinibin farmakokinetikkaan (ks. kohta 4.5). CYP-entsyymien 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A5 ei havaittu metaboloivan bosutinibia.

Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin bosutinibin 120 mg:n kerta-annos laskimonsisäisesti, terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo (CV %) oli 35,5 (24) tuntia ja puhdistuman keskiarvo (CV %) oli 61,9 (26) l/h. Massatasapainotutkimuksessa suun kautta otetulla bosutinibilla keskimäärin 94,6 % annetusta kokonaisannoksesta havaittiin 9 vuorokauden kuluessa; uloste (91,3 % annoksesta) oli tärkein erittymisreitti, ja 3,29 % annoksesta havaittiin virtsassa. 75 % annoksesta todettiin 96 tunnin kuluessa. Muuttumattoman bosutinibin erittyminen virtsaan oli vähäistä, noin 1 % annetusta annoksesta sekä terveillä tutkittavilla että potilailla, joilla oli pitkälle edennyt kiinteä syöpäkasvain.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Ruoan kanssa otettua 200 mg:n bosutinibiannosta arvioitiin maksan vajaatoimintaa sairastavien 18 potilaan (Child–Pugh-luokat A, B ja C) kohortilla ja 9 kaltaistetulla terveellä tutkittavalla. Bosutinibin C_{\max} plasmassa suureni Child–Pugh-luokan A potilailla 2,4-kertaiseksi, Child–Pugh-luokan B potilailla 2-kertaiseksi ja Child–Pugh-luokan C potilailla 1,5-kertaiseksi, ja bosutinibin AUC plasmassa suureni Child–Pugh-luokan A potilailla 2,3-kertaiseksi, Child–Pugh-luokan B potilailla 2-kertaiseksi ja Child–Pugh-luokan C potilailla 1,9-kertaiseksi. Bosutinibin $t_{1/2}$ suureni maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa selvittävässä tutkimuksessa 26:lle lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle sekä 8 kaltaistetulle terveelle vapaaehtoiselle tutkittavalle annettiin ruoan kanssa kerta-annoksena 200 mg bosutinibia. Munuaisten vajaatoiminnan määritelmä perustui Cockcroft–Gaultin kaavalla laskettuun kreatininihdistumaan (ClCr): vaikea munuaisten vajaatoiminta < 30 ml/min, keskivaikea munuaisten vajaatoiminta $30 - \leq 50$ ml/min ja lievä munuaisten vajaatoiminta $> 50 - \leq 80$ ml/min. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo suureni 35 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 60 % verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Suurin bosutinibialtistus (C_{\max}) suureni 28 % keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä ja 34 % vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä. Bosutinibialtistus ei suurentunut lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Bosutinibin eliminaation puoliintumisaika munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla oli vastaava kuin terveillä tutkittavilla.

Munuaisten vajaatoiminnan vuoksi tehdyt annosmuutokset perustuivat edellä mainitun tutkimuksen tuloksiin ja bosutinibin tunnetusti lineaariseen farmakokinetiikkaan annosalueella 200–600 mg.

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Näiden demografisten tekijöiden vaikutuksen arvioimiseksi ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettiset analyysit Ph⁺-leukemiaa sairastavista potilaista tai potilaista, joilla oli kiinteä syöpäkasvain, sekä terveistä tutkittavista osoittavat, ettei iällä, sukupuolella tai painolla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta. Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että aasialaisilla puhdistuma oli 18 % pienempi, mikä vastaa bosutinibialtistuksen (AUC) suurenemista noin 25 %.

Pediatriiset potilaat

Bosulifia ei ole vielä tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bosutinibia on tutkittu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja fototoksisuutta arvioineissa tutkimuksissa.

Farmakologinen turvallisuus

Bosutinibi ei vaikuttanut hengitysfunktioihin. Keskushermostovaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa bosutinibihoitoa saaneilla rotilla esiintyi silmän mustuaisten supistumista ja kävelyn heikentymistä. Silmän mustuaisen koon kannalta vaikutuksetonta annosta (no observed effect level, NOEL) ei määritetty, mutta kävelyn heikentymisen osalta NOEL todettiin altistuksella, joka oli noin 11-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja 8-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen C_{\max} -arvon perusteella). Bosutinibin aktiivisuus hERG-määrittelyissä *in vitro* viittasi sydänkammioiden repolarisaation (QTc-ajan) pidentymisen mahdollisuuteen. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa suun kautta annettu bosutinibi ei aiheuttanut verenpaineen muutoksia, poikkeavia eteis- tai kammioperäisiä rytmihäiriötä eikä PR-, QRS- tai QTc-ajan pitenemistä EKG:ssä, kun altistus oli enintään 3-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja 2-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien

vapaan lääkeaineen C_{max} -arvon perusteella). Viivästynyttä sydämen sykkeen nopeutumista havaittiin. Koirille laskimoon annetulla valmisteella tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tilapäistä sydämen sykkeen nopeutumista ja verenpaineen alenemista sekä hyvin vähäistä QTc-ajan pitenemistä (< 10 ms) altistuksilla, jotka olivat noin 6–20-kertaisia verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja 4–15-kertaisia verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen C_{max} -arvon perusteella). Havaittujen vaikutusten ja lääkehoidon välinen suhde ei varmistunut.

Toistuvan altistuksen toksisuus

Toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa, jotka kestivät rotilla enintään 6 kuukautta ja koirilla enintään 9 kuukautta, todettiin ruoansulatuselimistön olevan bosutinibin toksisuuden ensisijainen kohde-elin. Toksisuuden kliinisiä oireita olivat ulosteeseen liittyneet muutokset sekä vähentynyt ruoan kulutus ja painon aleneminen, jotka joissakin tapauksissa johtivat kuolemaan tai elektiiviseen eutanasiaan.

Histopatologisessa tutkimuksessa havaittiin luumenin laajenemista, pikarisolujen hyperplasiaa, suoliston verenvuotoja, eroosiota ja turvotusta sekä sinusten erytroosia ja suoliliepeen imusolmukkeiden verenvuotoja. Myös maksa tunnistettiin toksisuuden kohde-elimiksi rotilla. Toksisuudelle oli tunnusomaista maksan painon suureneminen, joka korreloi hepatosellulaariseen hypertrofiaan ja ilmeni ilman maksaentsyymiarvojen suurenemista tai mikroskooppisia merkkejä hepatosellulaarisesta sytotoksisuudesta. Merkitystä ihmisille ei tunneta. Eri lajien altistuksen vertailu osoittaa, että rotilla tehdyssä 6 kuukautta kestäneessä toksisuustutkimuksessa ja koirilla tehdyssä 9 kuukautta kestäneessä toksisuustutkimuksessa altistukset, joista ei aiheutunut haittatapahtumia, olivat samankaltaisia kuin ihmisen saama altistus 400 mg:n tai 500 mg:n kliinisen annoksen antamisen jälkeen (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella).

Genotoksisuus

Genotoksisuustutkimuksissa bakteereilla *in vitro*-menetelmillä sekä nisäkkäillä *in vitro*- ja *in vivo*-menetelmillä, joihin saattoi liittyä metabolinen aktivaatio, ei todettu näyttöä bosutinibin mutageenisuudesta.

Lisääntymistoksisuus ja kehitystoksisuus

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa urosten hedelmällisyys oli hieman heikentynyt. Naarailla havaittiin lisääntyneitä alkion resorptioita sekä alkion kiinnittymisen ja elinkykyisten alkoiden vähenemistä. Hedelmällisyyden suhteen haitattomiksi annoksiksi uroksilla (30 mg/kg/vrk) ja naarailla (3 mg/kg/vrk) todettujen annosten altistus oli uroksilla 0,6-kertainen ja naarailla 0,3-kertainen verrattuna ihmiseen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja uroksilla 0,5-kertainen ja naarailla 0,2-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.6).

Sikiön altistuminen bosutinibista peräisin olevalle radioaktiivisuudelle tiineyden aikana osoitettiin tiineillä Sprague-Dawley-rotilla tehdyssä lääkkeiden kulkeutumista istukan kautta selvittäneessä tutkimuksessa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa poikasia syntyi lukumääräisesti vähemmän annoksella ≥ 30 mg/kg/vrk. Koko poikueen menetyksen ilmaantuvuus suureni ja jälkeläisten syntymänjälkeinen kasvu heikkeni annoksella 70 mg/kg/vrk. Annos, jolla ei havaittu mitään haitallisia kehitysvaikutuksia (10 mg/kg/vrk), johti rotilla altistukseen, joka vastasi 1,3-kertaisesti ihmisen saamaa altistusta 400 mg:n annoksesta ja 1,0-kertaisesti ihmisen saamaa altistusta 500 mg:n annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Kaniineilla emolle toksisilla annoksilla tehdyssä kehitystoksisuustutkimuksessa todettiin sikiön poikkeavuuksia (kehittymässä olevan rintalastan yhteensulautuma ja kahdella sikiöllä oli erilaisia viskeraalisia löydöksiä) sekä vähäistä sikiön painon laskua. Altistus suurimmalla kaniineilla tutkitulla annoksella (10 mg/kg/vrk), josta ei aiheutunut sikiölle haittavaikutuksia, oli 0,9-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n annoksesta ja 0,7-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella).

Kun imettäville Sprague-Dawley-rotille annettiin oraalinen [¹⁴C]-radioisotooppileimattu bosutinibikerta-annos (10 mg/kg), radioaktiivisuus erittyi nopeasti nisämaitoon jo puoli tuntia valmisteen annon jälkeen. Radioaktiivisuuspitoisuus oli maidossa 8-kertainen plasmassa verrattuna. Tämän vuoksi radioaktiivisuutta esiintyi mitattavina pitoisuuksina imetettyjen poikasten plasmassa.

Karsinogeenisuus

Bosutinibi ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä 2 vuotta kestäneessä ja rasH2-hiirillä tehdyssä 6 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa.

Fototoksisuus

Bosutinibin on osoitettu voivan absorboida UV-B- ja UV-A-valoa, ja bosutinibi jakautuu pigmentillisten rottien ihoon ja silmän suonikalvostoon. Bosutinibilla ei kuitenkaan osoitettu ihoon tai silmiin kohdistuvaa fototoksisuutta altistettaessa pigmentilliset rotat bosutinibille UV-säteilyssä, kun bosutinibialtistus oli enintään 3-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n annoksesta ja 2-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen C_{max}-arvon perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Bosutinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Bosutinib Stada 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Bosutinib Stada 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tabletit on pakattu joko Al/PVC/Al/OPA-läpipainopakkauksiin tai yksittäispakattuihin Al/PVC/Al/OPA-läpipainopakkauksiin.

Bosutinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kartonkikotelo sisältää 28 tai 112 tablettia.

Yksi kartonkikotelo sisältää 28x1 tai 112x1 tablettia.

Bosutinib Stada 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kartonkikotelo sisältää 28 tai 112 tablettia.

Yksi kartonkikotelo sisältää 28x1 tai 112x1 tablettia.

Bosutinib Stada 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kartonkikotelo sisältää 28 tai 112 tablettia.

Yksi kartonkikotelo sisältää 28x1 tai 112x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 41965

400 mg: 41966

500 mg: 41967

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.1.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bosutinib STADA 100 mg filmdragerade tabletter
Bosutinib STADA 400 mg filmdragerade tabletter
Bosutinib STADA 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bosutinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg bosutinib.

Bosutinib Stada 400 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg bosutinib.

Bosutinib Stada 500 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg bosutinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Bosutinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval (bredd: 6 mm; längd: 11 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med "C18"präglat på den ena sidan.

Bosutinib Stada 400 mg filmdragerade tabletter

Orange, oval (bredd: 9 mm; längd: 17 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med "C19"präglat på den ena sidan.

Bosutinib Stada 500 mg filmdragerade tabletter

Ljusröd, oval (bredd: 10 mm; längd: 18 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med "C20"präglat på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bosutinib Stada är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas

Rekommenderad dos är 400 mg bosutinib en gång dagligen.

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

Rekommenderad dos är 500 mg bosutinib en gång dagligen.

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

Dosjusteringar

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

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

I fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som började sin bosutinibbehandling med 400 mg, ökades dosen till 500 mg dagligen hos totalt 58 patienter (21,6 %). Dessutom ökades dosen ytterligare till 600 mg dagligen hos 10,4 % av patienterna i gruppen som fick bosutinib.

I fas 4-studien på patienter med Ph+ KML som tidigare behandlats med en eller flera TKI och som började sin bosutinibbehandling med 500 mg dagligen ökades dosen hos en patient (0,6 %) till upp till 600 mg dagligen.

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

Dosjusteringar på grund av biverkningar

Icke-hematologiska biverkningar

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

Förhöjda levertransaminaser: Vid förhöjda levertransaminasvärden >5 x institutionell övre normalgräns (ULN) ska behandlingen med bosutinib avbrytas tills återhämtning till $\leq 2,5$ x ULN har

skett och kan därefter återupptas till dosen 400 mg en gång dagligen. Om återhämtningen tar längre tid än 4 veckor ska utsättande av bosutinib övervägas. Om förhöjda transaminaser ≥ 3 x ULN uppträder samtidigt med förhöjt bilirubin > 2 x ULN och alkaliskt fosfatase < 2 x ULN ska behandlingen med bosutinib sättas ut (se avsnitt 4.4).

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

Hematologiska biverkningar

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

Tabell 1 – Dosjusteringar vid neutropeni och trombocytopeni

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

^a ANC = absolut neutrofilantal

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas

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

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

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

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

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

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

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

Hjärtsjukdomar

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

Nyligen genomgången eller pågående kliniskt signifikant gastrointestinal sjukdom

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Onormal leverfunktion

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

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

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

Diarré och kräkningar

Behandling med bosutinib är förknippat med diarré och kräkningar. Patienter som nyligen har haft eller har en pågående kliniskt signifikant gastrointestinal sjukdom ska därför använda detta läkemedel med försiktighet och endast efter en noggrann nytta-riskbedömning, eftersom patienter med dessa sjukdomar exkluderades från de kliniska studierna. Patienter med diarré och kräkningar ska behandlas

med standardbehandling, däribland läkemedel mot diarré eller antiemetiska preparat och/eller vätskeersättning. Diarré och kräkningar kan också behandlas genom tillfälligt avbrott i bosutinibbehandlingen, dosminskning och/eller utsättning av bosutinib (se avsnitt 4.2 och 4.8). Det antiemetiska preparatet domperidon kan ge ytterligare QT-intervallsförlängning (QTc-förlängning) och kan inducera ”torsade de pointes”-arytmier, varför samtidig behandling med domperidon bör undvikas. Det bör endast användas om andra läkemedel inte har någon effekt. I dessa situationer är en individuell nytta-riskbedömning obligatorisk och patienterna ska följas med avseende på QTc-förlängning.

Benmargssuppression

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

Vätskeretention

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

Serumlipas

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

Infektioner

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

Proarytmisk potential

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

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

Nedsatt njurfunktion

Behandling med bosutinib kan leda till en kliniskt signifikant försämring av njurfunktionen hos KML-patienter. En försämring över tid av skattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) har observerats hos patienter som behandlades med bosutinib i kliniska studier. Hos patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som behandlades med 400 mg var medianförsämringen av eGFR från baslinjen 11,1 ml/min/1,73 m² vid 1 år och 14,1 ml/min/1,73 m² vid 5 år för patienter som stod på behandling. Tidigare obehandlade KML-patienter som behandlades med 500 mg visade en medianförsämring av eGFR på 9,2 ml/min/1,73 m² vid 1 år och 12,0 ml/min/1,73 m² vid 5 år och 16,6 ml/min/1,73 m² vid 10 år för patienter som stod på behandling. Hos tidigare behandlade patienter i kronisk fas och långt framskriden KML som behandlades med 500 mg var medianförsämringen av eGFR 7,6 ml/min/1,73 m²

vid 1 år, 12,3 ml/min/1,73 m² vid 5 år och 15,9 ml/min/1,73 m² vid 10 år för patienter som stod på behandling. Hos patienter med Ph+ KML som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare och som behandlas med 500 mg var medianförsämring av eGFR från baslinjen 9,2 ml/min/1,73 m² vid 1 år och 14,5 ml/min/1,73 m² vid 4 år för patienter som stod på behandling.

Det är viktigt att njurfunktionen fastställs före behandlingsstart och noga följs under behandling med bosutinib, särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion samt hos patienter som uppvisar riskfaktorer för nedsatt njurfunktion, inklusive samtidig användning av läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska, som diuretika, ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym-hämmare), angiotensinreceptorblockerare och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

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

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

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

Asiatiskt ursprung

Enligt populationsfarmakokinetiska analyser hade asiater lägre clearance, vilket ledde till högre exponering. Därför ska dessa patienter övervakas noggrant beträffande biverkningar, särskilt vid dosökning.

Allvarliga hudreaktioner

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

Tumörlyssyndrom

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

Hepatit B-reakivering

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

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

Ljuskänslighet

Exponering för direkt solljus eller ultraviolett (UV) strålning bör undvikas eller minimeras på grund av risken för ljuskänslighet som är förknippat med bosutinibbehandling. Patienter bör instrueras att vidta åtgärder såsom skyddande klädsel och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Cytokrom P-450-(CYP)3A-hämmare

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

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

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

CYP3A-inducerare

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

Effekt av föda

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

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 100 mg-, 400 mg- eller 500 mg tablett. Patienter som äter saltfattig kost bör informeras om att läkemedlet är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på bosutinib

CYP3A-hämmare

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

Försiktighet bör iaktas vid användning av milda CYP3A-hämmare samtidigt med bosutinib.

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

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

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

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

CYP3A-inducerare

Samtidig användning av bosutinib och starka CYP3A-inducerare (inklusive, men inte begränsat till karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesört) eller måttliga CYP3A-inducerare (inklusive, men

inte begränsat till bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bör undvikas, eftersom plasmakoncentrationen av bosutinib kommer att sjunka.

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

Försiktighet bör iaktas vid användning av milda CYP3A-hämmare samtidigt med bosutinib.

Efter samtidig administrering av en singeldos bosutinib och 6 dagliga doser rifampicin 600 mg till 24 friska, icke fastande försökspersoner, sjönk bosutinibexponeringen (C_{max} och AUC i plasma) till 14 % respektive 6 % av de värden som sågs när enbart bosutinib 500 mg administrerades.

Protonpumpshämmare (PPI)

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

Effekter av bosutinib på andra läkemedel

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

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

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

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

Antiarytmiska läkemedel och andra substanser som kan förlänga QT-intervallet

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska tillrådas att använda ett ändamålsenligt preventivmedel under behandlingen med bosutinib och i minst 1 månad efter den sista dosen och att undvika graviditet under behandlingen med bosutinib. Patienten ska också informeras om att kräkningar och diarré kan minska effekten av orala preventivmedel genom att förhindra en fullständig absorption.

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om bosutinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos människa. En studie av C¹⁴-märkt radioaktivt bosutinib hos råttor visade utsöndring av bosutinibderivat radioaktivitet i bröstmjölke (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för det spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med bosutinib.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 1 372 leukemipatienter fick minst en dos av enbart bosutinib. Medianbehandlingstiden var 26,30 månader (0,03–170,49 månader). Dessa patienter hade antingen nyligen fått diagnosen KML i kronisk fas, alternativt hade inte svarat på eller inte tolererat tidigare behandling, och hade KML i kronisk, accelererad eller blastfas eller Ph-positiv akut lymfoblastisk leukemi (ALL). Av dessa patienter kommer 268 (startdos 400 mg) och 248 (startdos 500 mg) från de två fas 3-studierna av tidigare obehandlade KML-patienter, 60 (startdos 400 mg) kommer från en fas 2-studie av tidigare obehandlade KML-patienter, 570 respektive 63 patienter (fas 2: startdos 500 mg) kommer från två fas 1/2-studier av tidigare behandlad Ph-positiv leukemi och 163 (startdos 500 mg) kommer från en fas 4-studie av tidigare behandlad KML. Medianbehandlingstiden var 55,1 månader (0,2–60,05 månader), 61,6 månader (0,03–145,86 månader), 15,3 månader (0,3–21,8 månader), 11,1 månader (0,03–170,49 månader), 30,2 månader (0,2–85,6 månader) respektive 37,80 månader (0,16–50,0 månader). Säkerhetsanalyserna inkluderade data från en genomförd förlängningsstudie.

Minst en biverkning av någon toxicitetsgrad rapporterades hos 1 349 patienter (98,3 %). De vanligaste biverkningarna, som rapporterades hos ≥ 20 % av patienterna, var diarré (80,4 %), illamående (41,5 %), buksmärtor (35,6 %), trombocytopeni (34,4 %), kräkningar (33,7 %), hudutslag (32,8 %), förhöjt ALAT (28,0 %), anemi (27,2 %), pyrexia (23,4 %), förhöjt ASAT (22,5 %), trötthet (32,0 %) och huvudvärk (20,3 %). Minst en biverkning av grad 3 eller 4 rapporterades hos 943 patienter (68,7 %). Biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterades hos ≥ 5 % av patienterna var trombocytopeni (19,7 %), förhöjt ALAT (14,6 %), neutropeni (10,6 %), diarré (10,6 %), anemi (10,3 %), förhöjt lipas (10,1 %), förhöjt ASAT (6,7 %) och hudutslag (5,0 %).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier av bosutinib (tabell 2). De återger en bedömning av biverkningsdata från 1 372 patienter med antingen nydiagnostiserad KML i kronisk

fas, eller med KML i kronisk, accelererad eller blastfas, som inte hade svarat på eller inte tolererat tidigare behandling, eller Ph-positiv ALL som hade fått minst en dos bosutinib som singelbehandling. Biverkningarna redovisas indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 2 - Biverkningar av bosutinib

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Luftvägsinfektion (inklusive nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i luftvägarna, övre luftvägsinfektion, virusinfektion i övre luftvägarna), nasofaryngit
Vanliga	Pneumoni (inklusive atypisk pneumoni, bakteriell pneumoni, svamporsakad pneumoni, nekrotiserande pneumoni, streptokockpneumoni), influensa (inklusive influensa H1N1), bronkit
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom**
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Trombocytopeni (inklusive minskat antal trombocyter), neutropeni (inklusive minskat antal neutrofiler), anemi (inklusive sänkt hemoglobinvärde, minskat antal röda blodkroppar)
Vanliga	Leukopeni (inklusive minskat antal vita blodkroppar)
Mindre vanliga	Febril neutropeni, granulocytopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Mindre vanliga	Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering, hyperkalemi (inklusive förhöjt kalium i blodet), hypofosfatemi (inklusive minskat fosfor i blodet)
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel, huvudvärk
Vanliga	Dysgeusi
Öron och balansorgan	
Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	
Vanliga	Perikardiell vätskeutgjutning
Mindre vanliga	Perikardit
Blodkärl	
Vanliga	Hypertoni (inklusive förhöjt blodtryck, förhöjt systoliskt blodtryck, essentiell hypertoni, hypertensiv kris)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Pleurautgjutning, dyspné, hosta
Vanliga	Pulmonell hypertension (inklusive pulmonell arteriell hypertension, förhöjt pulmonellt artärtryck), andningssvikt
Mindre vanliga	Akut lungödem (inklusive lungödem)
Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor (inklusive obehag från buken, nedre buksmärtor, övre buksmärtor, ömhet över buken, gastrointestinal smärta)

Vanliga	Gastrointestinal blödning (inklusive anal blödning, gastrisk blödning, intestinal blödning, nedre gastrointestinal blödning, rektal blödning, övre gastrointestinal blödning), pankreatit (inklusive akut pankreatit), gastrit
Lever och gallvägar	
Vanliga	Levertoxicitet (inklusive hepatit, toxisk hepatit, leversjukdom), onormal leverfunktion (inklusive förhöjda leverenzymnivåer, onormala leverfunktionstester, förhöjda värden på leverfunktionstester, förhöjda transaminaser)
Mindre vanliga	Leverskada (inklusive läkemedelsorsakad leverskada, levercellsskada)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive makulöst utslag, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, kliande utslag), pruritus
Vanliga	Ljuskänslighetsreaktioner (inklusive polymorf ljusdermatit), urtikaria, akne
Mindre vanliga	Erythema multiforme, exfoliativt hudutslag, läkemedelsutslag
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom**, toxisk epidermal nekrolys**
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi, ryggsmärtor
Vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Akut njurskada, njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Ödem (inklusive ögonlocksödem, ansiktsödem, generaliserat ödem, lokaliserat ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem, periorbital svullnad, perifer svullnad, svullnad, svullnad i ögonlocken), feber, trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla)
Vanliga	Bröstsmärtor (inklusive obehag från bröstet), smärta
Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjt lipas (inklusive hyperlipasemi), förhöjt alaninaminotransferas (inklusive abnormalt alaninaminotransferas), förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt kreatinin i blodet
Vanliga	QT-förlängning på EKG (inklusive långt QT-syndrom), förhöjt amylas (inklusive hyperamylasemi), förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt blodbilirubin (inklusive hyperbilirubinemi, förhöjt konjugerat bilirubin, förhöjt okonjugerat bilirubin i blodet)

**Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Beskrivningen nedan baseras på en säkerhetspopulation om 1 372 patienter som fick minst en dos bosutinib och hade antingen nydiagnostiserad KML i kronisk fas eller KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas som inte hade svarat på eller inte tolererat tidigare behandling eller Ph+ ALL.

Blodet och lymfsystemet

Av de 372 patienterna (27,1 %) som rapporterade biverkningen anemi, avbröt 6 bosutinibbehandlingen på grund av anemi. Maximal toxicitetsgrad 1 förekom hos 95 patienter (25,5 %), grad 2 hos 135 patienter (36,3 %), grad 3 hos 113 patienter (30,4 %) och grad 4 hos 29 patienter (7,8 %). Bland dessa patienter var mediantiden till den första biverkningshändelsen 29 dagar (intervall mellan 1 och 3 999 dagar) och medianduration per händelse var 22 dagar (intervall mellan 1 och 3 682 dagar).

Av de 209 patienterna (15,2 %) som rapporterade biverkningen neutropeni avbröt 19 bosutinibbehandlingen på grund av neutropeni. Maximal toxicitetsgrad 1 förekom hos 19 patienter (9,1 %), grad 2 hos 45 patienter (21,5 %), grad 3 hos 95 patienter (45,5 %) och grad 4 hos 50 patienter

(23,9 %). Bland dessa patienter var mediantiden till den första biverkningshändelsen 56 dagar (intervall mellan 1 och 1 769 dagar) och medianduration per händelse var 15 dagar (intervall mellan 1 och 913 dagar).

Av de 472 patienterna (34,4 %) som rapporterade biverkningen trombocytopeni avbröt 42 bosutinibbehandlingen på grund av trombocytopeni. Maximal toxicitetsgrad 1 förekom hos 114 patienter (24,2 %), grad 2 hos 88 patienter (18,6 %), grad 3 hos 172 patienter (36,4 %) och grad 4 hos 98 patienter (20,8 %). Bland dessa patienter var mediantiden till den första biverkningshändelsen 28 dagar (intervall mellan 1 och 1 688 dagar) och medianduration per händelse var 15 dagar (intervall mellan 1 och 3 921 dagar).

Lever och gallvägar

Hos de patienter som rapporterade biverkningen förhöjda ALAT- eller ASAT-värden (samtliga grader) var mediantiden för debut 29 dagar med ett intervall mellan 1 och 3 995 dagar för ALAT och ASAT. Mediandurationen för en händelse var 17 dagar för ALAT (mellan 1 och 1 148 dagar) respektive 15 dagar för ASAT (mellan 1 och 803 dagar).

Två fall överensstämmande med läkemedelsframkallad leverskada (definierad som samtidigt öknings av ALAT och ASAT ≥ 3 x ULN med totalbilirubin >2 x ULN och med alkaliskt fosfatase <2 x ULN) utan alternativa orsaker har förekommit hos 2/1 711 patienter (0,1 %) som behandlades med bosutinib.

Hepatit B-reakivering

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

Magtarmkanalen

Av de 1 103 patienterna (80,4 %) som fick diarré avbröt 14 patienter bosutinibbehandlingen av denna orsak. Samtidig läkemedelsbehandling mot diarré gavs till 756 patienter (68,5 %). Maximal toxicitetsgrad 1 förekom hos 575 patienter (52,1 %), grad 2 hos 383 patienter (34,7 %), grad 3 hos 144 patienter (13,1 %) och grad 4 hos 1 patient (0,1 %). Bland de patienter som fick diarré var mediantiden för debut 2 dagar (intervall mellan 1 och 2 702 dagar) och medianduration för diarré av någon grad var 2 dagar (intervall mellan 1 och 4 247 dagar).

Bland de 1 103 patienterna som fick diarré kunde 218 fall (19,8 %) åtgärdas genom behandlingsavbrott och behandlingen med bosutinib återupptogs hos 208 (95,4 %) av dessa patienter. Av de patienter som återinsattes på bosutinib fick 201 (96,6 %) ingen efterföljande diarré eller behövde inte avbryta bosutinibbehandlingen på grund av diarré.

Hjärtat

Sju patienter (0,5 %) fick QTcF-förlängning (mer än 500 ms). Elva patienter (0,8 %) fick en QTcF-ökning på >60 ms jämfört med vid baslinjen. Patienter som vid baslinjen hade en okontrollerad eller signifikant kardiovaskulär sjukdom, inklusive förlängt QT-intervall, inkluderades inte i kliniska studier (se avsnitt 5.1 och 5.3).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EA04.

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

I en studie på patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökande frekvens av QTC-förlängning >450 ms vid försämrad leverfunktion. I den kliniska fas 1/2-studien på patienter med tidigare behandlade Ph-positiva leukemier och under behandling med bosutinib 500 mg, sågs QTcF-ökningar på >60 ms från baslinjen hos 9 (1,6 %) av 570 patienter. I den kliniska fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som behandlades med bosutinib 400 mg, fanns det inga patienter i bosutinibgruppen (N=268) med en QTcF-ökning på >60 ms från baslinjen. I den kliniska fas 3-studien på patienter med nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas som behandlades med bosutinib 500 mg, sågs QTcF-ökning på >60 ms från baslinjen hos 2 (0,8 %) av 248 patienter som fick bosutinib. I den kliniska fas 4-studien på patienter med Ph+ KML tidigare behandlade med en eller flera tyrosinkinashämmare och som behandlades med bosutinib 500 mg (N=163) fanns det inga patienter med en QTcF-ökning på >60 ms från baslinjen. En proarytmisk potential hos bosutinib kan inte uteslutas.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk studie av tidigare obehandlad KML i kronisk fas

Studie av bosutinib 400 mg

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

Primärt effektmått var andelen patienter som uppvisade betydande molekylär respons (MMR) vid 12 månader (48 veckor) i bosutinibgruppen respektive i imatinibgruppen i mITT-populationen. MMR definierades som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-kvot enligt internationell skala (motsvarande ≥ 3 -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000 ABL-transkript enligt analys utförd vid centrallaboratoriet.

De huvudsakliga sekundära effektmåtten var komplett cytogenetisk respons (CCyR) månad 12, varaktigheten för CCyR, varaktigheten för MMR, händelsefri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS). CCyR månad 12 definierades som frånvaro av Ph+-metafaser vid kromosombandsanalys av ≥ 20 metafaser från benmärgsaspirat eller MMR om en adekvat cytogenetisk analys inte kunde utföras. P-värdena för andra effektmått än MMR månad 12 och CCyR vid månad 12 har inte justerats för multipla jämförelser.

Baslinjekaraktäristika för mITT-populationen var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna vad gällde ålder (medianåldern var 52 år för bosutinibgruppen och 53 år för imatinibgruppen och 19,5 % respektive 17,4 % av patienterna var 65 år eller äldre); kön (kvinnor 42,3 % respektive 44,0 %); etniskt ursprung (kaukasier 78,0 % respektive 77,6 %, asiater 12,2 % respektive 12,4 %, svarta eller afroamerikaner 4,1 % respektive 4,1 %, övriga 5,7 % respektive 5,4 %, samt en okänd i imatinibgruppen); och score för Sokalrisk (låg risk 35,0 % respektive 39,4 %, medelhög risk 43,5 % respektive 38,2 %, hög risk 21,5 % respektive 22,4 %).

Efter 60 månaders uppföljning av mITT-populationen fick fortfarande 60,2 % av patienterna som behandlades med bosutinib (N=246) och 59,8 % av patienterna som behandlades med imatinib (N=239) första linjens behandling.

Efter 60 månaders uppföljning av mITT-populationen var behandlingsavbrott på grund av sjukdomsprogression till KML i accelererad fas eller blastfas för bosutinibbehandlade patienter 0,8 % och för imatinibbehandlade patienter 1,7 %. Sex (2,4 %) av patienterna som fick bosutinib och sju (2,9 %) som fick imatinib progredierade till KML i accelererad fas eller blastfas. Behandlingen avbröts på grund av suboptimal respons eller behandlingssvikt, enligt prövarens bedömning, hos 5,3 % av patienterna som fick bosutinib och 15,5 % av patienterna som fick imatinib. Tolv (4,9 %) patienter i bosutinibgruppen och fjorton (5,8 %) patienter i imatinibgruppen avled under studien. Inga ytterligare transformationer inträffade i ITT-populationen, ytterligare två dödsfall inträffade i bosutinibgruppen i ITT-populationen.

Effektresultaten för MMR och CCyR sammanfattas i tabell 3.

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

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Oddsquot (95 % CI) ^a
---------	----------------------	---------------------	------------------------------------

Betydande molekyllär respons MMR vid månad 12, n (%) (95 % CI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Ensidigt p-värde	0,0100 ^b		
MMR vid månad 18, n (%) (95 % CI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Ensidigt p-värde	0,0208 ^c		
Komplett cytogenetisk respons CCyR månad 12, n (%) (95 % CI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Ensidigt p-värde	0,0037 ^b		

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

Förkortningar: BCR–ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall;

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetisk respons); mITT=modifierad intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekyllär respons); N/n=antal patienter; Ph+=Philadelphia-kromosompositiv.

^a Justerat utifrån geografisk region och Sokal-score vid randomisering.

^b Statistiskt signifikant jämförelse vid den fördefinierade signifikansnivån, baserat på CMH-test som stratifierats per geografisk region och Sokal-score vid randomiseringen.

^c Baserat på CMH-test stratifierat efter geografisk region och Sokal-score vid randomiseringen.

Vid månad 12 var MR⁴-frekvensen (definierad som $\leq 0,01$ % BCR–ABL [motsvarande ≥ 4 -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje] med minst 9 800 ABL-transkript) högre i bosutinibgruppen än i imatinibgruppen i mITT-populationen (20,7 % [95 % CI: 15,7 %; 25,8 %] respektive 12,0 % [95 % CI: 7,9 %; 16,1 %], oddskvot (OR) 1,88 [95 % CI: 1,15; 3,08], ensidigt p-värde=0,0052).

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

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

Tidpunkt	Antal (%) deltagare med MMR		Oddsquot (95 % CI) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Månad 3 (95 % CI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Ensidigt p-värde ^b	0,0578		
Månad 6 (95 % CI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Ensidigt p-värde ^b	<0,0001		
Månad 9 (95 % CI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Ensidigt p-värde ^b	0,0015		

Obs: Procentandelen baseras på antalet patienter i respektive behandlingsgrupp. MMR definierades som en BCR–ABL/ABL-kvot på $\leq 0,1$ % på internationell skala (motsvarande ≥ 3 -logaritmisk

minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000 ABL-transkript analyserade av centrallaboratoriet.

Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; mITT=modifierad intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekylär respons); N=antal patienter.

^a Justerat utifrån geografisk region och Sokal-score vid randomisering.

^b Baserat på CMH-test stratifierat efter geografisk region och Sokal-score vid randomiseringen.

Vid månad 60 i mITT-populationen var andelen patienter med MMR, MR⁴ och MR^{4,5} högre i bosutinibgruppen jämfört med imatinibgruppen (tabell 5). MMR-frekvensen vid månad 60 i alla Sokal-riskundergrupper sammanfattas i tabell 6.

Tabell 5 – Sammanfattning av molekylär respons vid månad 60 i mITT-populationen

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Oddsquot (95 % CI) ^a
Molekylär respons vid månad 60, n (%) (95 % CI)			
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)

Obs: MMR/MR⁴/MR^{4,5} definierades som $\leq 0,1/0,01/0,0032$ % BCR-ABL/ABL-kvot enligt internationell skala (motsvarande $\geq 3/4/4,5$ -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000/9 800/30 990 ABL-transkript enligt analys utförd vid centrallaboratoriet.

Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall; mITT=modifierad intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekylär respons); MR=molekylär respons; N/n=antal patienter.

^a Justerat utifrån geografisk region och Sokal-score vid randomisering.

Tabell 6 – Sammanfattning av MMR vid månad 60 efter score för Sokal-risk i mITT-populationen

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

Obs: Procentandelarna baserades på antalet patienter i varje behandlingsgrupp. MMR definierades som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-kvot enligt internationell skala (motsvarande ≥ 3 -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 3 000 ABL-transkript enligt analys utförd vid centrallaboratoriet.

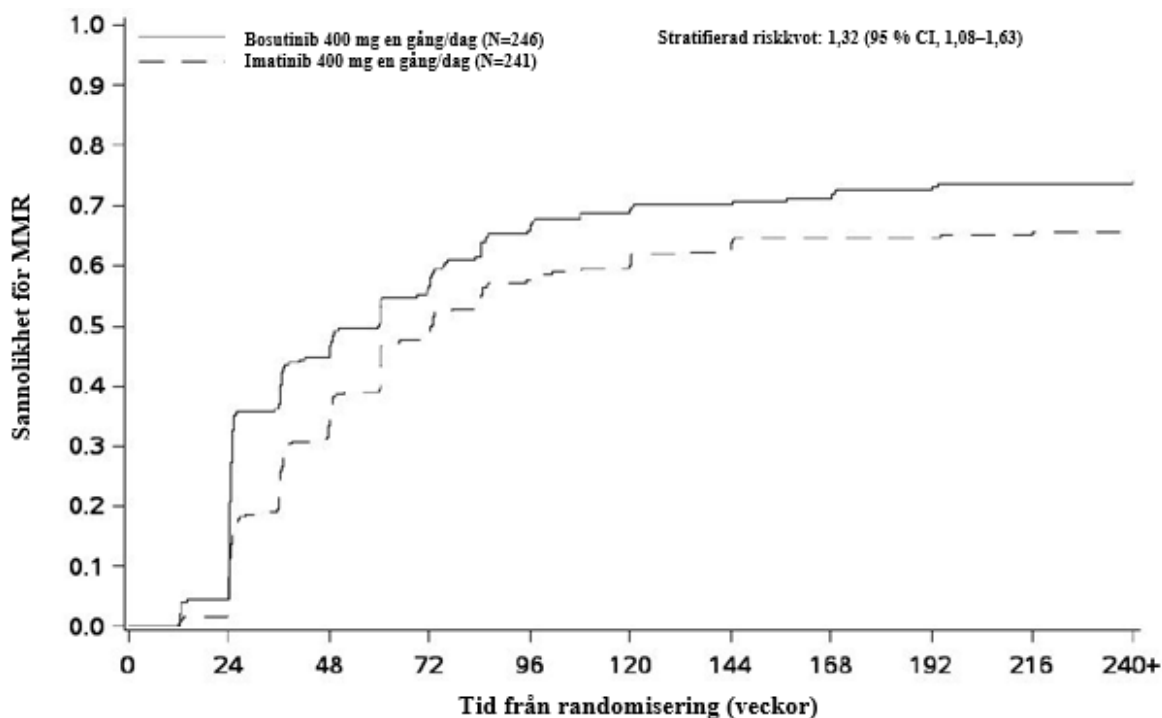
Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall; mITT=modifierad intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekylär respons); N/n=antal patienter.

Den kumulativa incidensen av CCyR justerad för konkurrerande risk för behandlingsavbrott utan CCyR var högre i bosutinibgruppen än i imatinibgruppen i mITT-populationen (83,3 % [95 % CI: 78,1 %, 87,4 %] respektive 76,8 % [95 % CI: 70,9 %, 81,6 %] vid månad 60; riskkvot [HR] enligt en stratifierad proportionell riskmodell för subdistribution: 1,35 [95 % CI: 1,11; 1,64]). Mediantiden till CCyR (endast för dem som svarade på behandling) var 24,0 veckor (intervall: 11,4 till 120,7) för bosutinibgruppen och 24,3 veckor (intervall: 11,4 till 96,6) för imatinibgruppen.

Mediantiden till MMR, MR⁴ och MR^{4.5} (endast för dem som svarade på behandling) var 36,1 veckor (intervall: 11,9 till 241,9) respektive 83,7 veckor (intervall: 12,4 till 244,3) och 108,0 veckor (intervall: 24,1 till 242,1) för bosutinibgruppen jämfört med 47,7 veckor (intervall: 12,1 till 216,1) respektive 84,4 veckor (intervall: 23,6 till 241,9) och 120,4 veckor (intervall: 24,6 till 240,7) för imatinibgruppen i mITT-populationen.

Den kumulativa incidensen av MMR, MR⁴ och MR^{4.5} justerad för konkurrerande risk för behandlingsavbrott utan händelsen var högre med bosutinib än med imatinib, vilket visas i figur 1 till 3.

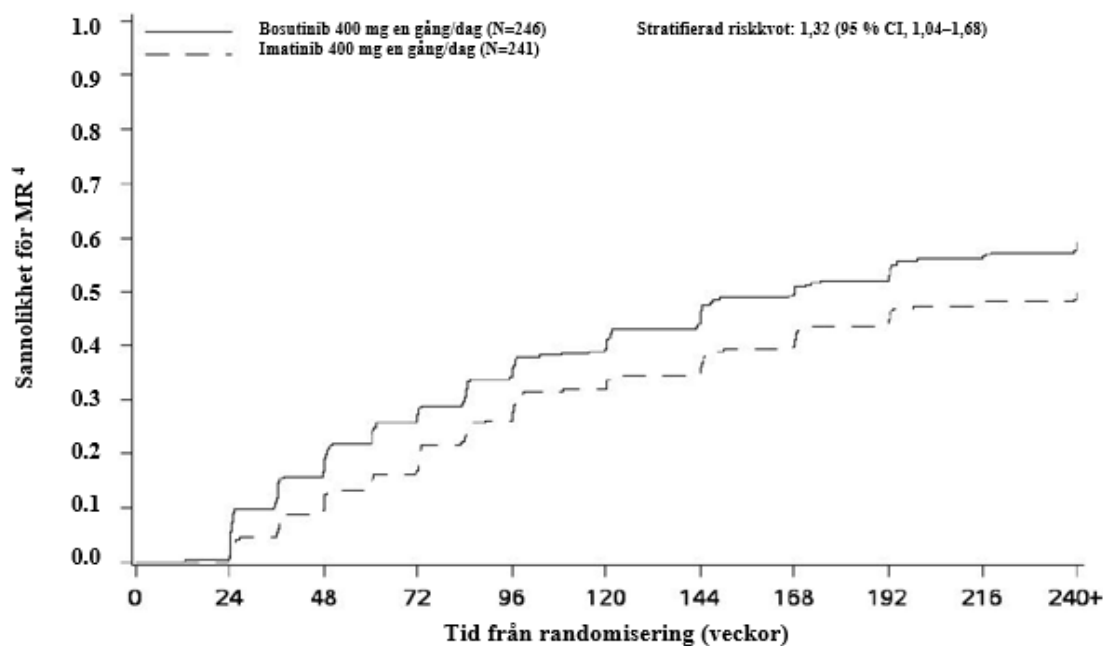
Figur 1 – Kumulativ incidens av MMR (mITT-populationen)



Antal med risk (kumulativa händelser):

Bosutinib:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

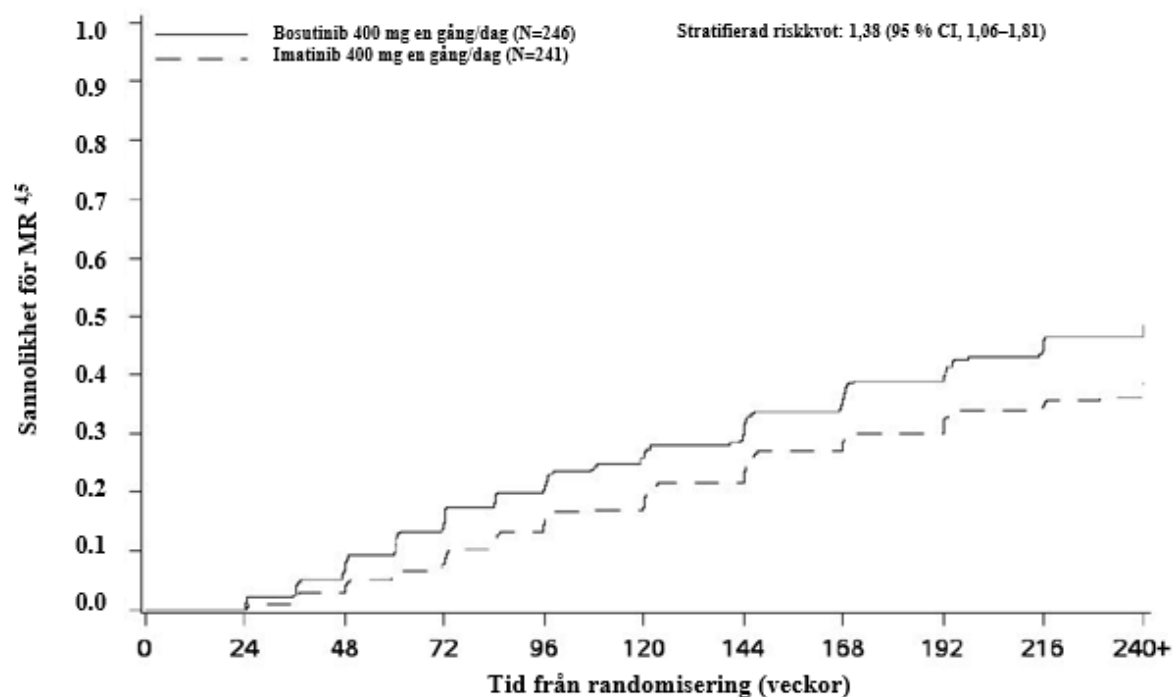
Figur 2 – Kumulativ incidens av MR⁴ (mITT-populationen)



Antal med risk (kumulativa händelser):

Bosutinib:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinib:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

Figur 3 – Kumulativ incidens av MR^{4,5} (mITT-populationen)



Antal med risk (kumulativa händelser):

Bosutinib:	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Imatinib:	241(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

Kaplan-Meier-estimat för bibehållen respons vid år 4 bland patienter i mITT-populationen som uppnådde CCyR var 97,4 % (95 % CI: 93,9 %; 98,9 %) och 93,7 % (95 % CI: 88,9 %; 96,5 %) i bosutinib- respektive imatinibgruppen (HR 0,39 [95 % CI: 0,14; 1,13]). Kaplan-Meier-estimat för bibehållen respons vid år 4 bland patienter som uppnådde MMR var 92,2 % (95 % CI: 86,8 %; 95,4

%) och 92,0 % (95 % CI: 85,9 %; 95,5 %) i bosutinib- respektive imatinibgruppen (HR 1,09 [95 % CI: 0,49; 2,44]).

Vid månad 60 hade 43,9 % (95 % CI: 37,7 %; 50,1 %) och 38,6 % (95 % CI: 32,4 %; 44,7 %) av bosutinib- respektive imatinibbehandlade patienter i mITT-populationen (OR 1,24 [95 % CI: 0,87; 1,78]) bibehållen MR⁴ definierat enligt följande kriterier: behandling i minst 3 år med minst MR⁴ vid alla bedömningar under en 1-årsperiod.

Den kumulativa incidensen av EFS-händelser i mITT-populationen under behandling vid månad 60 var 6,9 % (95 % CI: 4,2 %; 10,5 %) i bosutinibgruppen och 10,4 % (95 % CI: 6,9 %; 14,6 %) i imatinibgruppen (HR 0,64; 95 % CI: 0,35; 1,17).

Kaplan-Meier-estimat av OS vid månad 60 för bosutinib- och imatinibpatienterna i mITT-populationen var 94,9 % (95 % CI: 91,1 %; 97,0 %) respektive 94,0 % (95 % CI: 90,1 %; 96,4 %) (HR 0,80; 95 % CI: 0,37; 1,73).

I en retrospektiv analys bland bedömningsbara patienter i ITT-populationen uppnådde fler patienter i bosutinibgruppen 200/248 (80,6 %) tidig molekyllär respons (BCR-ABL-transkript \leq 10 % vid 3 månader) jämfört med patienterna i imatinibgruppen 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95 % CI: 1,82; 4,08). MMR och EFS vid månad 60 hos bosutinibpatienter med och utan tidig molekyllär respons sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7 – Utfall vid månad 60 hos bosutinibpatienter med BCR-ABL \leq 10 % jämfört med >10 % vid månad 3 i ITT-populationen

Bosutinib (N=248)	Patienter med BCR-ABL \leq10 % vid månad 3 (N=200)	Patienter med BCR-ABL >10 % vid månad 3 (N=48)	Risikkvot (95 % CI)^a
Kumulativ incidens av MMR, % (95 % CI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulativ incidens av EFS-händelser, % (95 % CI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; CI=konfidensintervall; ITT=intent-to-treat; MMR=Major Molecular Response (betydande molekyllär respons); EFS=händelsefri överlevnad; N=antal patienter med \geq 3 000 ABL-kopior vid månad 3.

^a Justerat utifrån geografisk region och Sokal-score vid randomisering.

Färre patienter i bosutinibgruppen [6 (2,4 %) bosutinib och 12 (5,0 %) imatinib] hade nyligen upptäckta mutationer vid månad 60 i mITT-populationen.

Klinisk fas 1/2-studie av KML med imatinibresistens eller -intolerans, i kronisk fas, accelererad fas och blastfas

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

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

Primärt effektmått i studien var betydande cytogenetisk respons (MCyR) vecka 24 hos patienter med imatinibresistent KML i kronisk fas som tidigare behandlats med endast 1 TKI (imatinib). Övriga effektmått var de kumulativa cytogenetiska och molekyllära responsfrekvenserna, tid till och duration för cytogenetisk och molekyllär respons, respons i mutationer befintliga vid baslinjen, transformation till accelererad fas/blastfas, progressionsfri överlevnad samt OS för alla kohorter.

Patienter som fortfarande fick bosutinib i slutet av fas 1/2-studien, och som drog nytta av bosutinibbehandling enligt prövarens bedömning, likväl som de patienter som hade upphört med bosutinib som del av fas 1/2-studien och som befann sig i långtidsuppföljning av överlevnad eller som hade fullbordat fas 1/2-studien, var lämpliga att rekryteras till förlängningsstudien. Alla patienter förblev i förlängningsstudien, antingen på bosutinibbehandling eller i långtidsuppföljning av överlevnad, till dess att den sista patienten nått 10 års uppföljning, beräknat från datumet för den första administrerade dosen bosutinib i fas 1/2-studien.

Förlängningsstudiens effektmått inkluderade duration för cytogenetisk och molekyllär respons, transformation till accelererad fas/blastfas, progressionsfri överlevnad samt OS.

Effektanalyserna inkluderade data från denna fullbordade förlängningsstudie.

Patienter med KML i kronisk fas

Effektresultaten för patienterna med Ph-positiv KML i kronisk fas som tidigare behandlats med imatinib och minst ytterligare en TKI (minsta uppföljningstid 120 månader, medianbehandlingstid 9 månader (intervall: 0,23–164,28 månader) och 20,2 % och 7,6 % som fortfarande behandlas vid månad 60 respektive månad 120), samt resultaten för patienterna med Ph-positiv KML i kronisk fas som tidigare behandlats med enbart imatinib (minsta uppföljningstid 120 månader, medianbehandlingstid 26 månader (intervall: 0,16–170,49 månader) och 40,5 % och 19,4 % som fortfarande behandlas vid månad 60 respektive månad 120) redovisas i tabell 8.

Patienter med KML i accelererad fas och blastfas

Effektresultaten för Ph-positiva KML-patienter i accelererad fas (minsta uppföljningstid 120 månader, medianbehandlingstid 10 månader (intervall: 0,10–156,15 månader) och 12,7 % och 7,6 % som fortfarande behandlas vid månad 60 respektive månad 120) och blastfas (minsta uppföljningstid 120 månader, medianbehandlingstid 2,8 månader (intervall: 0,03–71,38 månader) och 3,1 % och 0 % som fortfarande behandlas vid månad 60 respektive månad 120) redovisas i tabell 8.

Tabell 8 - Effektresultat för tidigare behandlade patienter med KML* i kronisk och avancerad fas

	Ph+ KML i kronisk fas tidigare behandling med enbart imatinib	Ph+ KML i kronisk fas tidigare behandling med imatinib och dasatinib eller nilotinib	Accelererad fas tidigare behandling med minst imatinib	Blastfas tidigare behandling med minst imatinib
Kumulativ cytogenetisk respons^a	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (95 % CI)	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 % CI)	49,6 (43,4;55,8)	32,1 (23,6;41,6)	30,6 (20,2;42,5)	27,8 (16,5;41,6)
Kumulativ molekyllär respons^a	N=197	N=107	N=54	N=48
MMR, % (95 % CI)	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 % CI)	37,1 (30,3;44,2)	15,0 (8,8;23,1)	13,0 (5,4;24,9)	10,4 (3,5;22,7)
Tid till MCyR för respondenter enbart^b, median (intervall), veckor	12,3 (4,0;346,0)	12,3 (3,9;550,6)	12,0 (3,9;144,7)	8,2 (3,9;25,1)
Duration för MCyR^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M vid år 5, % (95 % CI)	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 vid år 10, % (95 % CI)	65,3 (56,6;74,0)	55,3 (36,3;74,4)	40,8 (20,9;60,7)	N/E
Median, veckor (95 % CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0;N/E)	29,1 (11,9;38,3)
Tid till CCyR för respondenter enbart^b, median (intervall), veckor	24,0 (7,7;240,6)	24,0 (11,6;216,0)	23,8 (4,1;120,0)	8,4 (3,9;25,1)
Duration för CCyR^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M vid år 5, % (95 % CI)	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 vid år 10, % (95 % CI)	63,4 (54,0;72,8)	40,8 (22,0;59,6)	40,0 (18,5;61,5)	N/E
Median, veckor (95 % CI)	N/R	252,0 (24,0;N/E)	72,0 (36,1;N/E)	20,0 (9,1;29,6)
Tid till MMR för respondenter enbart^b, median (intervall), veckor	35,6 (3,1;367,1)	12,4 (4,0;171,7)	36,1 (12,1;144,1)	4,7 (3,9;168,9)
Duration för MMR^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M vid år 5, % (95 % CI)	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 vid år 10, % (95 % CI)	63,4 (50,2;76,6)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	N/E
Median, veckor (95 % CI)	N/R	N/R	N/R	N/R
Tid till MR⁴ för respondenter enbart^b, median (intervall), veckor	28,0 (3,1;583,1)	23,8 (4,0;240,1)	24,1 (22,9;96,0)	4,7 (3,9;284,9)
Duration för MR^{4b,e}	N=73	N/A	N/A	N/A
K-M vid år 5, % (95 % CI)	74,7 (64,2;85,2)			
K-M vid år 10, % (95 % CI)	60,8 (46,1;75,4)			
Median, veckor (95 % CI)	N/R			
Transformation till accel.fas/blastfas^c	N=284	N=119	N=79	N/A
Transformation under behandling, n	15	5	3	
Progressionsfri överlevnad^c	N=284	N=119	N=79	N=64
CumInc vid år 5, % (95 % CI)^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 vid år 10, % (95 % CI)^d	23,9 (19,5;29,5)	26,9 (20,0;36,2)	41,8 (32,2;54,2)	N/E
Total överlevnad^c	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M vid år 5, % (95 % CI)	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 vid år 10, % (95 % CI)	71,5 (64,4;78,7)	60,4 (47,2;73,7)	50,7 (36,5;65,0)	22,5 (7,1;37,9)
Median, månader (95 % CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7;19,7)

* Datum för datainsamling: fas 1/2-studien 02 okt 2015, förlängningsstudien 02 sep 2020.

Kriterier för cytogenetisk respons: MCyR innebar komplett [0 % Ph-positiva metafaser från benmärgen eller <1 % positiva celler vid fluorescerande in situ-hybridisering (FISH)] eller partiell (1 % - 35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons baserades på procentandelen Ph-positiva metafaser bland ≥ 20 metafasceller i varje enskilt benmärgsprov.

FISH-analys (≥ 200 celler) kunde användas för cytogenetisk bedömning efter baslinjen om ≥ 20 metafaser inte var tillgängliga. I förlängningsstudien imputerades CCyR från MMR om en giltig cytogenetisk bedömning inte var tillgänglig vid ett särskilt datum.

Molekylära responskriterier: I fas 1/2-studien definierades MMR/MR⁴ som $\leq 0,1/0,01$ % BCR-ABL-transkript enligt bedömning av ett centrallaboratorium (inte på den internationella skalan). I förlängningsstudien hade respondenter MMR/MR⁴ angivet på patientformuläret (CRF) enligt bedömning av ett lokalt laboratorium.

Förkortningar: Ph+=Philadelphia-kromosompositiv; KML=kronisk myeloisk leukemi; K-M: Kaplan-Meier; N/n=antal patienter; N/A= Not Applicable (ej tillämpligt); N/R= Not reached (ej uppnått) vid kortast uppföljning; N/E= Not estimable (ej beräkningsbart); CI=konfidensintervall; MCyR=Major Cytogenetic Response (betydande cytogenetisk respons); CCyR=Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetisk respons); CumInc=Cumulative Incidence (kumulativ incidens); MMR=Major Molecular Response (betydande molekylär respons); BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson.

^a Inkluderar patienter (N) med giltig cytogenetisk bedömning vid baslinjen och patienter som inte är från Kina, Sydafrika, Indien eller Ryssland för molekylär bedömning, eftersom det inte gick att exportera prover för molekylär bedömning från dessa länder. I denna analys kan patienter med

respons vid baslinjen som bibehöll denna respons räknas som respondenter. Kortaste uppföljningstid (tiden från den sista patientens första dos till datum för datainsamling) var 120 månader.

^b Inkluderar patienter (N) som uppnådde eller upprätthöll respons.

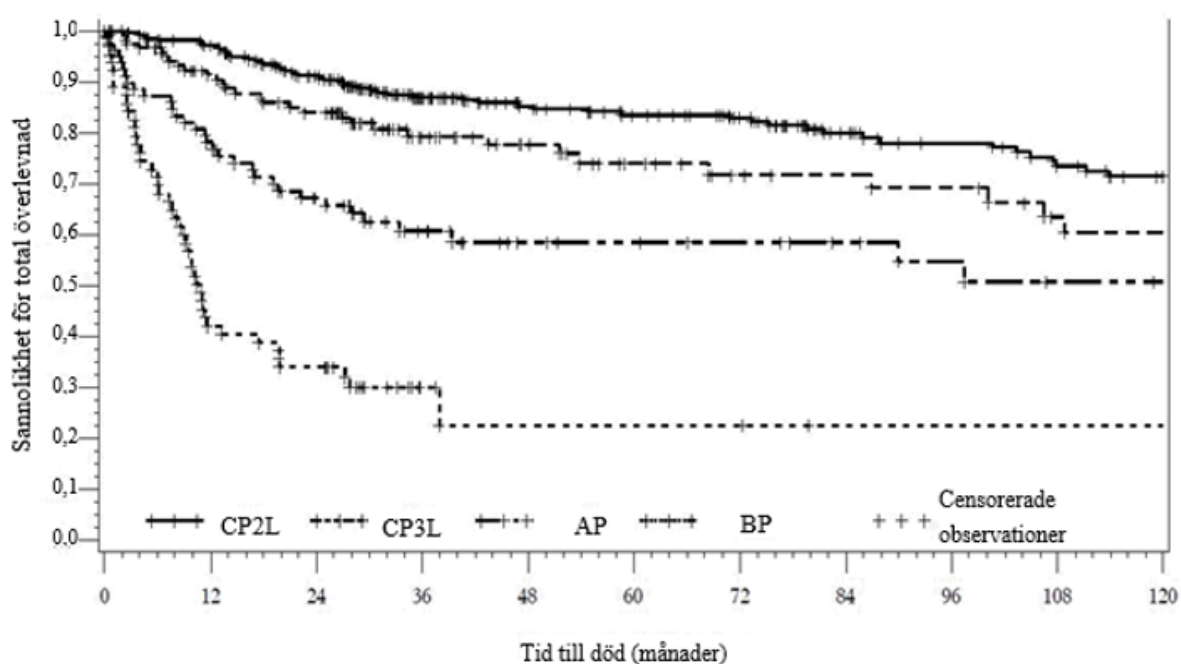
^c Inkluderar patienter (N) som fick minst 1 dos bosutinib.

^d Kumulativ incidensanalys justerad för konkurrerande risk för behandlingsavbrott utan händelsen.

^e Ej analyserad för grupper med begränsat antal.

I figur 4 visas den totala överlevnaden grafiskt i kohorterna för sjukdom i kronisk fas, accelererad fas och blastfas.

Figur 4 – Kaplan-Meier-estimat för total överlevnad (OS) i CP2L, CP3L, AP och BP



Riskpatienter/kumulativa händelser (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Tabell 9 – Respons indelad efter BCR-ABL-mutationsstatus vid baslinjen hos bedömningsbara patienter med KML i kronisk fas: tidigare behandling med imatinib och dasatinib och/eller nilotinib (tredje linjen)

BCR-ABL-mutationsstatus vid baslinjen	Incidens vid baslinjen n (%) ^a	MCyR uppnådd eller kvarstående Resp/Eval ^b (%) N=112
Mutation bedömd	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Ingen mutation	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Minst 1 mutation	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinibresistenta mutationer	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinibresistenta mutationer ^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 för datainsamling: fas 1/2-studien 02 okt 2015, förlängningsstudien 02 sep 2020

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

Förkortningar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; KML=kronisk myeloisk leukemi;

MCyR = major cytogenetic response (betydande cytogenetisk respons), N/n=antal patienter:

Resp=responders, Eval=bedömningsbara.

^a Procentvärdet baseras på antalet patienter med bedömd mutation vid baslinjen.

^b Den bedömningsbara populationen omfattar patienter med giltig sjukdomsbedömning vid baslinjen.

^c 2 patienter hade mer än 1 mutation i denna kategori.

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

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

Klinisk fas 4-studie på Ph+ KML tidigare behandlade med en eller fler TKI

En enarmad, öppen, icke-randomiserad, multicenterstudie i fas 4 genomfördes för att undersöka effekt och säkerhet för bosutinib 500 mg en gång dagligen hos patienter med TKI-resistent eller TKI-intolerant KML med skilda kohorter för sjukdom i kronisk fas, accelererad fas och blastfas, tidigare behandlad med en eller flera tidigare TKI.

I denna prövning där 163 patienter behandlades med bosutinib ingick 46 patienter med Ph+ KML i kronisk fas som tidigare behandlats med 1 tidigare TKI (imatinib eller dasatinib eller nilotinib), 61 patienter med Ph+ KML i kronisk fas som tidigare behandlats med 2 tidigare TKI (imatinib och/eller dasatinib och/eller nilotinib), 49 patienter med Ph+ KML i kronisk fas som behandlats med 3 tidigare TKI (imatinib och dasatinib och nilotinib), 4 patienter med Ph+ KML i accelererad fas som tidigare behandlats med minst 1 TKI (2 patienter som behandlats med 2 tidigare TKI och 2 patienter som behandlats med 3 tidigare TKI) och 3 patienter med Ph- KML som behandlats med minst 1 tidigare TKI.

Det primära effektmåttet var kumulativ bekräftad MCyR efter 1 år (vecka 52) hos patienter med Ph+ KML i kronisk fas som tidigare behandlats med 1 eller 2 tidigare TKI och patienter med Ph+ KML i kronisk fas som tidigare behandlats med 3 tidigare TKI. För patienter med Ph+ KML i accelererad fas och blastfas med tidigare TKI-behandling var det primära effektmåttet kumulativ bekräftad total hematologisk respons (OHR) efter 1 år (vecka 52). Andra effektmått hos patienter med Ph+ KML i kronisk fas inkluderar kumulativ cytogenetisk och molekyllär respons, durationen av cytogenetisk och molekyllär respons, respons i mutationer befintliga vid baslinjen, transformation till accelererad fas/blastfas, progressionsfri överlevnad samt total överlevnad. Ytterligare effektmått i kohorten för Ph+ i accelererad fas/blastfas inkluderar kumulativ cytogenetisk och molekyllär responsfrekvens, progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Patienter med KML i kronisk fas

Det primära effektmåttet av kumulativ bekräftad MCyR-frekvens (95 % CI) efter 1 år (52 veckor) var 76,5 % (66,9; 84,5) hos patienter behandlade med 1 eller 2 tidigare TKI och 62,2 % (46,5; 76,2) hos patienter behandlade med 3 tidigare TKI.

Ytterligare effektresultat i slutet av studien, efter en minsta uppföljning på 3 år hos patienter med Ph+ KML i kronisk fas behandlade med 1 (median behandlingstid 47,5 månader [intervall: 0,9-50,1 månader] och 60,9 % fortfarande på behandling), 2 (median behandlingstid 41,9 månader [intervall: 0,4-48,9 månader] och 45,9 % fortfarande på behandling) och 3 (median behandlingstid 20,0 månader [intervall: 0,2-48,9 månader] och 38,8 % fortfarande på behandling) tidigare TKI redovisas i tabell 10.

Tabell 10 – Effekresultat hos tidigare behandlade patienter med Ph+ KML i kronisk fas

	Ph+ KML i	Ph+ KML i	Ph+ KML i	Total kohort
--	-----------	-----------	-----------	--------------

	kronisk fas behandlad med 1 tidigare TKI	kronisk fas behandlad med 2 tidigare TKI	kronisk fas behandlad med 3 tidigare TKI	med Ph+ KML i kronisk fas
Kumulativ bekräftad MCyR^a vid 1 år, % (95% CI)	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)
Kumulativ cytogenetisk respons^{a,b}	N=46	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95% CI)	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% CI)	86,0 (72,1;94,7)	83,6 (71,2;92,2)	73,3 (58,1;85,4)	81,1 (73,7;87,2)
Kumulativ molekyllär respons^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
MMR, % (95% CI)	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% CI)	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% CI)	58,7 (43,2;73,0)	50,9 (37,1;64,6)	35,4 (22,2;50,5)	48,3 (40,1;56,6)
Tid till cytogenetisk respons för enbart^b respondenter, median (intervall), månader				
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)
Duration för cytogenetisk respons^b				
MCyR, K-M vid år 3, % (95% CI)	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 vid år 3, % (95% CI)	94,4 (77,2;99,5)	94,4 (79,2;98,6)	100,0 (100,0;100,0)	96,5 (89,5;98,9)
Tid till molekyllär respons för enbart respondenter, median (intervall), månader				
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)
Duration för molekyllär respons^b				
MMR, K-M vid år 3, % (95% CI)	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 vid år 3, % (95% CI)	89,5 (70,9;96,5)	68,7 (48,0;82,5)	85,2 (51,9;96,2)	80,7 (69,4;88,1)
<p>Datum för datainsamling: 23 nov 2020. Förkortningar: Ph+=Philadelphia-kromosompositiv; KML=kronisk myeloisk leukemi; K-M: Kaplan–Meier; N=antal patienter; CI=konfidensintervall; MCyR=Major Cytogenetic Response (betydande cytogenetisk respons); CCyR=Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetisk respons); MMR=betydande molekyllär respons; MR⁴=≥4-logaritmisk minskning av BCR-ABL-transkript från standardiserad baslinje; MR^{4,5}=≥4,5-logaritmisk minskning av BCR-ABL-transkript från standardiserad baslinje. Kriterier för kumulativ bekräftad MCyR: Respons är bekräftad med 2 utvärderingar i rad med minst 28 dagars</p>				

mellanrum.

För att betraktas som en respondent måste patienten ha bibehållit en baslinjerespons i åtminstone 52 veckor eller förbättrats från baslinjen. Patienter med partiell cytogenetisk respons (PCyR) vid baslinjen måste uppnå CCyR under behandling för att räknas som en cytogenetisk respondent. Patienter med minst MMR och en djupare molekylär respons än baslinjen räknas som bekräftade CCyR.

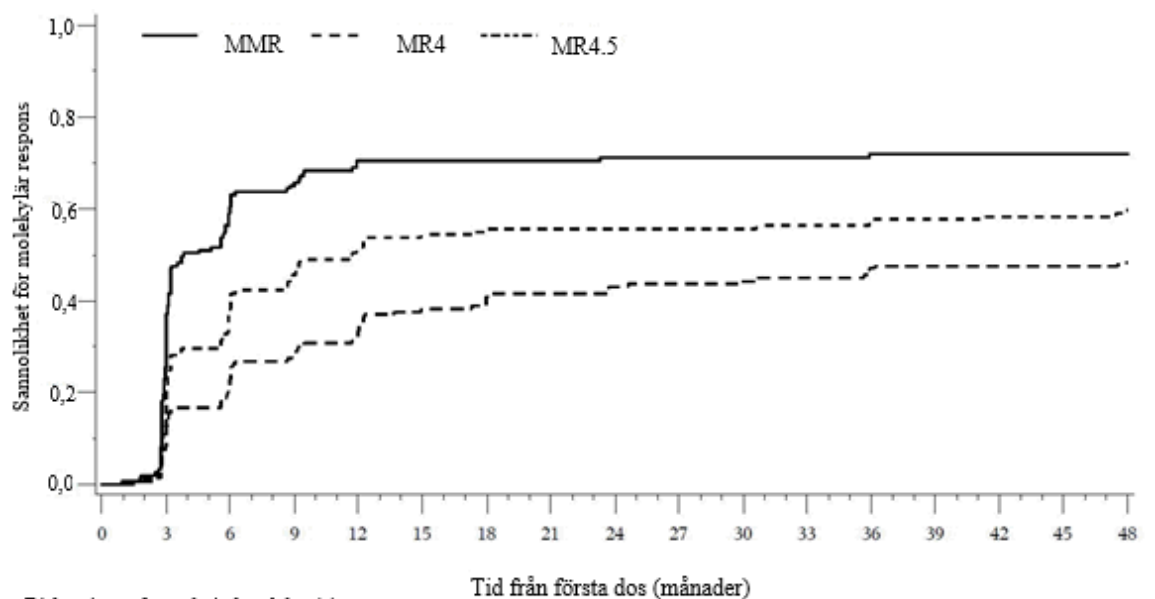
Kriterier för kumulativ cytogenetisk respons: Betydande cytogenetisk respons inkluderade komplett [0 % Ph-positiva metafaser från benmärgen eller <1 % positiva celler vid fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH)] eller partiell (1–35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons baserades på procentandelen Ph-positiva metafaser bland ≥ 20 metafasceller i varje enskilt benmärgsprov. FISH-analys (≥ 200 celler) kunde användas för bedömning av CCyR om ≥ 20 metafaser inte var tillgängliga. Patienter utan en giltig bedömning av benmärg eller FISH och med minst MMR räknas som CCyR. Kriterier för kumulativ molekylär respons: MMR, MR⁴ och MR^{4.5} definierades som $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % respektive $\leq 0,0032$ % BCR-ABL/ABL-förhållande på internationell skala (motsvarande ≥ 3 , ≥ 4 och $\geq 4,5$ -logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 10 000, 10 000 respektive 32 000 ABL-transkript fastställda på centrallaboratoriet.

^a Inkluderar patienter (N) med en giltig bedömning vid baslinjen. Kortaste uppföljningstid (tid från den sista patientens första dos till datum för datainsamling) var 36 månader.

^b Inkluderar patienter (N) som uppnådde eller bibehöll respons.

Den kumulativa incidensen av MMR, MR⁴ och MR^{4.5} justerad för konkurrerande risk för behandlingsavbrott utan händelsen visas i figur 5.

Figur 5 - Kumulativ incidens av molekylär respons (bedömningsbar population i kronisk fas)



	Riskpatienter/kumulativ händelse (n)																
MMR	149/0	95/42	35/90	22/98	8/105	7/105	7/105	7/105	6/106	6/106	6/106	6/106	5/107	5/107	5/107	4/107	3/107
MR4	149/0	115/21	66/57	47/68	31/76	25/81	23/83	22/83	21/83	21/83	21/83	20/84	19/85	18/86	16/87	15/87	5/89
MR4.5	149/0	122/13	87/34	69/43	54/50	46/57	42/61	38/62	35/64	34/65	32/66	31/67	27/70	26/71	25/71	24/71	8/72

Uppnådda molekylära responser enligt behandling visas i tabell 11.

Tabell 11 – Uppnådda molekylära responser

	Ph+ KML i kronisk fas behandlad med 1 tidigare TKI	Ph+ KML i kronisk fas behandlad med 2 tidigare TKI	Ph+ KML i kronisk fas behandlad med 3 tidigare TKI	Total kohort med Ph+ KML i kronisk fas
Patienter utan MMR vid baslinjen ^a	N=25	N=28	N=26	N=79
MMR, % (95% CI)	76,0 (54,9;90,6)	64,3 (44,1;81,4)	38,5 (20,2;59,4)	59,5 (47,9;70,4)

Patienter utan MR⁴ vid baslinjen^a	N=37	N=38	N=37	N=112
MR⁴, % (95% CI)	70,3 (53,0;84,1)	55,3 (38,3;71,4)	32,4 (18,0;49,8)	52,7 (43,0;62,2)
Patienter utan MR^{4,5} vid baslinjen^a	N=42	N=46	N=43	N=131
MR^{4,5}, % (95% CI)	54,8 (38,7;70,2)	43,5 (28,9;58,9)	30,2 (17,2;46,1)	42,7 (34,1;51,7)
Patienter med MMR vid baslinjen^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Djupare MR, % (95% CI)	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 för datainsamling: 23 nov 2020.

Förkortningar: Ph+=Philadelphia-kromosompositiv; KML=kronisk myeloisk leukemi; N=antal patienter; CI=konfidensintervall; MMR=Major Molecular Response (betydande molekylär respons); MR=molekylär respons; MR⁴=≥4-logaritmisk minskning av BCR-ABL-transkript från standardiserad baslinje; MR^{4,5}=≥4,5-logaritmisk minskning av BCR-ABL-transkript från standardiserad baslinje.

^a Inkluderar patienter (N) med en giltig bedömning vid baslinjen. För att betraktas en respondent måste patienten ha uppnått en förbättrad respons från baslinjen. Kriterier för molekylär respons: MMR, MR⁴ och MR^{4,5} definierades som ≤0,1 %, ≤0,01 % respektive ≤0,0032 % BCR-ABL/ABL-förhållande på internationell skala (motsvarande ≥3, ≥4 och ≥4,5-logaritmisk minskning från standardiserad baslinje) med minst 10 000, 10 000 respektive 32 000 ABL-transkript fastställda på centrallaboratoriet.

Hos patienter i kronisk fas sågs ingen progression av KML till accelererad fas eller blastfas.

Patienter med KML i accelererad fas

Hos patienter med Ph+ KML i accelererad fas var medianbehandlingstiden 22,1 månader (intervall: 1,6-50,1 månader), kumulativ bekräftad OHR efter 1 år (52 veckor) var 75,0 % (95 % CI: 19,4; 99,4), liksom kumulativ CCyR-frekvens, alla 3 patienter bibehöll sin CCyR under behandling.

Respons enligt BCR-ABL-mutationer vid baslinjen

Tio patienter i kohorten för sjukdom i kronisk fas hade mutationer vid baslinjen (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 vardera], Y253F och G250E [n=2 vardera]). En patient i kohorten med sjukdom i kronisk fas hade en F359I-mutation konstaterad på studiedag 8. En patient i kohorten med sjukdom i accelererad fas hade 2 mutationer (F311L och L387F) vid baslinjen. I kohorten för sjukdom i kronisk fas observerades, bland patienter med mutationer, molekylära responser hos 4/11 patienter (36,4 %): 1 patient med en E255V-mutation uppnådde MMR och 3 patienter med F359I-, Y253F- respektive A365V-mutation uppnådde MR^{4,5}. Patienten med mutationer i kohorten för sjukdom i accelererad fas uppnådde inte någon respons.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Ålder, kön och etnicitet

Inga formella studier har utförts för att bedöma effekterna av dessa demografiska faktorer. Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med Ph-positiv leukemi eller malign solid tumör och hos friska patienter, visar att ålder, kön eller kroppsvikt inte har några kliniskt relevanta effekter. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att asiater hade en 18 % lägre clearance, vilket motsvarar en ökning på cirka 25 % av bosutinibexponeringen (AUC).

Pediatrik population

Bosutinib har ännu inte studerats hos barn och ungdomar under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Säkerhetsfarmakologi

Bosutinib hade inga effekter på andningsfunktionen. I en studie av centrala nervsystemet (CNS) uppvisade råttor som behandlades med bosutinib minskad pupillstorlek och försämrad gångförmåga. Ingen nivå för ej observerad effekt (NOEL, No Observed Effect Level) fastställdes avseende pupillstorlek, men NOEL för försämrad gångförmåga inträffade vid exponeringar som var ungefär 11 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg och 8 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg (baserat på obundet C_{max} hos respektive art). Bosutinibs aktivitet *in vitro* i hERG-analyser tydde på att det finns en möjlighet till förlängning av hjärtats repolarisering (QTc). I en studie där bosutinib gavs till hundar peroralt orsakade bosutinib inte några förändringar av blodtrycket, onormalt förmaks- eller kammarflimmer, eller förlängt PR, QRS eller QTc på EKG vid exponeringar upp till 3 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg och 2 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg (baserat på obundet C_{max} hos respektive art). En fördröjd ökning av hjärtfrekvensen observerades. I en studie där bosutinib gavs till hundar intravenöst, observerades övergående ökning av hjärtfrekvensen och sänkning av blodtrycket samt minimal förlängning av QTc (<10 millisek.) vid exponeringar som var cirka 6 till 20 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 400 mg och 4 till 15 gånger högre än exponeringen hos människa efter den kliniska dosen 500 mg (baserat på obundet C_{max} hos respektive art). Inga slutsatser kunde dras avseende sambandet mellan de observerade effekterna och läkemedelsbehandlingen.

Toxicitet vid upprepade doser

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

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

Gentoxicitet

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

Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet

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

Fostrets exponering för bosutinibderiverad radioaktivitet under dräktigheten visades i en studie av överföring via placenta hos dräktiga Sprague-Dawley-råttor. I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor föddes färre ungar vid doser på ≥ 30 mg/kg/dag, och en ökad incidens av förlust av hela kullar och minskad tillväxt hos avkomman efter födelsen förelåg vid 70 mg/kg/dag. Den dos vid vilken inga negativa utvecklingseffekter sågs (10 mg/kg/dag) resulterade i exponeringar som motsvarar 1,3 gånger och 1,0 gånger exponeringen hos människa efter de kliniska doserna 400 mg respektive 500 mg (baserat på obundet AUC hos respektive art). I en studie av utvecklingstoxicitet hos kanin vid den för moderdjuret toxiska dosen, sågs anomalier hos fostren (sammanväxta sternbrae, hos 2 foster varierande visceral effekter), samt en något minskad fostervikt. Exponeringen vid den högsta dos som testats på kanin (10 mg/kg/dag) som inte gav några negativa effekter på fostren var 0,9 gånger respektive 0,7 gånger exponeringen hos människa efter en klinisk dos om 400 mg respektive 500 mg (baserat på obundet AUC hos respektive art).

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

Karcinogenicitet

Bosutinib visade inga tecken på karcinogenicitet i den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råttor och den 6 månader långa karcinogenicitetsstudien på rasH2-mus.

Fototoxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Bosutinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter
Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Bosutinib Stada 400 mg filmdragerade tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Bosutinib Stada 500 mg filmdragerade tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i Al/PVC/Al/OPA blisterförpackningar eller Al/PVC/Al/OPA perforerat endosblister förpackningar.

Bosutinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter

En kartong innehåller 28 eller 112 tabletter.
En kartong innehåller 28x1 eller 112x1 tabletter.

Bosutinib Stada 400 mg filmdragerade tabletter

En kartong innehåller 28 eller 112 tabletter.
En kartong innehåller 28x1 eller 112x1 tabletter.

Bosutinib Stada 500 mg filmdragerade tabletter

En kartong innehåller 28 eller 112 tabletter.
En kartong innehåller 28x1 eller 112x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 41965
400 mg: 41966
500 mg: 41967

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.1.2024