



## FACHINFORMATION

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bosulif 100 mg Filmtabletten  
Bosulif 400 mg Filmtabletten  
Bosulif 500 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Bosulif 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Bosutinib (als Monohydrat).

#### Bosulif 400 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 mg Bosutinib (als Monohydrat).

#### Bosulif 500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 500 mg Bosutinib (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

#### Bosulif 100 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale (Breite: 5,6 mm; Länge: 10,7 mm), bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

#### Bosulif 400 mg Filmtabletten

Orange, ovale (Breite: 8,8 mm; Länge: 16,9 mm), bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen Seite und „400“ auf der anderen Seite.

#### Bosulif 500 mg Filmtabletten

Rote, ovale (Breite: 9,5 mm; Länge: 18,3 mm), bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen Seite und „500“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP).
- Ph<sup>+</sup> CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von CML-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

##### Neu diagnostizierte Ph<sup>+</sup> CML in der CP

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Bosutinib einmal täglich.

##### Ph<sup>+</sup> CML in der CP, AP oder BK mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Bosutinib einmal täglich.

Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien für beide Indikationen bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

#### Dosisanpassung

In der klinischen Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung war eine Dosissteigerung von 500 mg auf 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten erlaubt, bei denen nach 8 Wochen kein komplettes hämatologisches Ansprechen (*complete haematologic response*, CHR) oder nach 12 Wochen kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (*complete cytogenetic response*, CCyR) zu beobachten war und bei denen keine Nebenwirkungen dritten Grades oder höher auftraten, die möglicherweise in Verbindung mit dem geprüften Arzneimittel standen. Demgegenüber waren in der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit zulässig, wenn der Patient zum Zeitpunkt Monat 3 keine *Breakpoint-Cluster-Region-Abelson* (BCR-ABL)-Transkriptlevel  $\leq 10\%$  aufwies, zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung keine Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades entwickelt hatte und alle nicht-hämatologischen Toxizitäten von Grad 2 auf mindestens Grad 1 abgeklungen waren.

In der klinischen Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung, die die Behandlung mit  $\leq 500$  mg begannen, wurde die Dosis bei 93 (93/558; 16,7 %) Patienten auf 600 mg täglich erhöht.

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die die Bosutinib-Behandlung mit 400 mg begannen, erhielten insgesamt 46 Patienten (17,2 %) Dosissteigerungen auf 500 mg. Des Weiteren erhielten 5,6 % der Patienten in der Bosutinib-Behandlungsgruppe weitere Dosissteigerungen auf 600 mg.

Dosen über 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

## Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

### *Nicht-hämatologische Nebenwirkungen*

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht-hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Nachdem die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit einer um 100 mg reduzierten Dosis einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder auf die einmal tägliche Dosis vor der Dosisreduktion zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Dosen unter 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit ist jedoch nicht erwiesen.

**Erhöhte Lebertransaminasen:** Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um  $> 5$  x des oberen Normalwerts (*upper limit of normal*, ULN) sollte die Anwendung von Bosutinib so lange unterbrochen werden, bis sie auf  $\leq 2,5$  x ULN zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit 400 mg einmal täglich fortgeführt werden. Wenn der Rückgang dieser Werte länger als 4 Wochen dauert, sollte ein Abbruch der Bosutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden. Sind gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf  $\geq 3$  x ULN die Bilirubinwerte auf  $> 2$  x ULN und der alkalische Phosphatase-Wert um  $< 2$  x ULN erhöht, sollte die Behandlung mit Bosutinib abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Diarrhö:** Bei einer Diarrhö Grad 3–4 gemäß *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Grad  $\leq 1$  mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Hämatologische Nebenwirkungen*

Eine Dosisreduktion wird bei schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie, wie in Tabelle 1 beschrieben, empfohlen:

**Tabelle 1 - Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie**

ANZ <sup>a</sup> $< 1,0 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$	Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$  Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen.  Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um weitere 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen.  Dosen unter 300 mg/Tag wurden angewendet; die Wirksamkeit ist jedoch nicht erwiesen.
--	--

<sup>a</sup> ANZ = absolute Neutrophilenzahl

### Besondere Bevölkerungsgruppen

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisempfehlung notwendig. Da zu älteren Patienten nur begrenzte Informationen vorliegen, ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Patienten mit einem Serumkreatinin  $> 1,5$  x ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde während der Studien eine zunehmende Exposition (*area under the curve*, AUC) festgestellt.

#### *Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP*

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (*Creatinine Clearance* [CL<sub>Cr</sub>] 30 bis 50 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 300 mg täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 200 mg täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine Dosissteigerung auf 400 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung oder auf 300 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann erwogen werden, wenn weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftreten und wenn sie kein angemessenes hämatologisches, zytogenetisches oder molekulares Ansprechen erreichen.

#### *Ph<sup>+</sup> CML in der CP, AP oder BK mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung*

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL<sub>Cr</sub> 30 bis 50 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 400 mg täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 300 mg täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine Dosissteigerung auf 500 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung oder auf 400 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann bei den Patienten erwogen werden, bei denen weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftraten und die kein angemessenes hämatologisches, zytogenetisches oder molekulares Ansprechen erreichen.

#### *Herzerkrankungen*

Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung (z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz oder instabile Angina) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer erheblichen Herzerkrankung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kürzlich aufgetretene oder bestehende klinisch signifikante Erkrankung des Gastrointestinaltrakts*

Patienten mit einer kürzlich aufgetretenen oder bestehenden klinisch signifikanten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (z. B. starkes Erbrechen und/ oder Diarrhö) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Bosutinib bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Bosulif soll einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Wenn die Einnahme einer Dosis um mehr als 12 Stunden vergessen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis, sondern am darauffolgenden Tag die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Leberfunktionsstörungen

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) assoziiert.

Transaminasenerhöhungen traten im Allgemeinen früh während der Behandlung auf (bei > 80 % der Patienten, die Transaminasenerhöhungen jeglichen Grades entwickelten, trat das erste Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate auf). Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen.

Bei Patienten mit Transaminasenerhöhungen sollte die Behandlung mit Bosutinib vorübergehend ausgesetzt (mit Erwägung einer Dosisreduktion nach Erholung auf Grad 1 oder den Ausgangswert) und/ oder abgebrochen werden. Erhöhungen der Transaminasen, insbesondere unter einer gleichzeitigen Erhöhung des Bilirubins, können ein früher Hinweis auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung sein; diese Patienten sollten entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

##### Diarrhö und Erbrechen

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Diarrhö und Erbrechen assoziiert. Daher sollten Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter gastrointestinaler Erkrankung dieses Arzneimittel mit Vorsicht und nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Beurteilung anwenden, da die entsprechenden Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Patienten mit Diarrhö und Erbrechen sollten entsprechend dem aktuellen Behandlungsstandard, einschließlich Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhö oder Brechreiz und/ oder Flüssigkeitssubstitution, behandelt werden. Darüber hinaus können Diarrhö und Erbrechen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Das Antiemetikum Domperidon hat das Potenzial, die Verlängerung des QT-Intervalls (QTc) zu verstärken und Torsade-de-pointes-Arrhythmien zu induzieren; daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Domperidon vermieden werden. Es sollte nur angewendet werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind. In solchen Situationen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung zwingend erforderlich und die Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von QTc-Verlängerung überwacht werden.

##### Myelosuppression

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Myelosuppression assoziiert, die mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie einhergeht. Das komplette Blutbild sollte im 1. Behandlungsmonat wöchentlich, danach monatlich oder soweit klinisch indiziert bestimmt werden. Die Myelosuppression sollte/ kann durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

##### Flüssigkeitsretention

Eine Behandlung mit Bosutinib kann mit einer Flüssigkeitsretention, einschließlich Perikarderguss, Pleuraerguss, Lungenödem und/ oder peripherem Ödem assoziiert sein. Die Patienten sollten überwacht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Darüber hinaus kann Flüssigkeitsretention durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

##### Serumlipase

Es wurde eine Erhöhung der Serumlipase beobachtet. Bei Patienten mit einer vorangegangenen Pankreatitis ist Vorsicht geboten. Geht eine Lipaseerhöhung mit abdominalen Symptomen einher, sollten die Bosutinib-Therapie unterbrochen und entsprechende diagnostische Maßnahmen erwogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen (Abschnitt 4.2).

### Infektionen

Bosutinib kann die Anfälligkeit von Patienten für bakterielle, virale, Pilz- oder Protozoen-Infektionen erhöhen.

### Proarrhythmisches Potenzial

Im automatisch ausgelesenen EKG wurde eine QTc-Verlängerung ohne begleitende Arrhythmien beobachtet. Bosutinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Veranlagung für eine QTc-Verlängerung, oder Patienten, die an einer unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankung, einschließlich eines kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkts, kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie leiden, oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekannterweise zu einer Verlängerung des QTc führen (z. B. Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QTc-Verlängerung verursachen können [Abschnitt 4.5]). Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie können diesen Effekt verstärken.

Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc ist angezeigt. Ein Ausgangs-Elektrokardiogramm (EKG) wird vor Beginn der Bosutinib-Therapie und falls klinisch indiziert empfohlen. Eine Hypokaliämie oder eine Hypomagnesiämie müssen vor Bosutinib-Einnahme korrigiert und während der Behandlung regelmäßig überprüft werden.

### Nierenfunktionsstörung

Die Behandlung von CML-Patienten mit Bosutinib kann zu einer klinisch signifikanten Verminderung der Nierenfunktion führen. In klinischen Studien wurde bei Patienten im Verlauf der Behandlung mit Bosutinib eine Verminderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beobachtet. Bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die 400 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nach 6 Monaten 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nach 12 Monaten 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bei zuvor unbehandelten CML-Patienten, die 500 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nach 12 Monaten 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und bis zu 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei einer Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren für Patienten in Behandlung. Bei CML-Patienten mit einer vorbehandelten Ph<sup>+</sup>-Leukämie im fortgeschrittenen Stadium, die 500 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR nach 3 Monaten 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nach 12 Monaten 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nach bis zu 4 Jahren in Behandlung bis zu 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es ist wichtig, dass die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung beurteilt und während der Therapie mit Bosutinib engmaschig überwacht wird. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei auf solche Patienten zu richten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung aufweisen; dazu gehört die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial, wie z. B. Diuretika, *Angiotensin-Converting-Enzym* (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs).

In einer Studie zur Nierenfunktionsstörung war die Bosutinib-Exposition bei Probanden mit mäßig bis schwer beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht. Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert > 1,5 x ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn während der Studien eine erhöhte Exposition (AUC) festgestellt (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Die klinischen Daten für CML-Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die eine gesteigerte Dosis von 600 mg Bosutinib erhielten, sind sehr begrenzt (n = 3).

### Schwere Hautreaktionen

Bosutinib kann schwerwiegende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse) hervorrufen. Bei Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einer schweren Hautreaktion kommt, sollte Bosutinib dauerhaft abgesetzt werden.

### Tumorlyse-Syndrom

Da es unter der Behandlung mit Bosutinib zu einem Tumorlyse-Syndrom (TLS) kommen kann, werden vor der Einleitung der Therapie ein Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts bei klinisch erheblicher Dehydratation und die Behandlung erhöhter Harnsäurewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-TKI erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Bosutinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver HBV-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von HBV zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Bosutinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt (siehe Abschnitt 4.5).

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotenzial zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung gegeben werden, sollte eine Unterbrechung der Bosutinib-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosutinib in Betracht gezogen werden.

### CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt (siehe Abschnitt 4.5).

### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Grapefruitprodukte einschließlich Grapefruitsaft und andere Produkte, die bekanntermaßen eine Hemmung von CYP3A verursachen, sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bosutinib

#### *CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Bosutinib zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren (unter anderem Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Mibefradil, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir, Grapefruitprodukten einschließlich Grapefruitsaft) oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren (unter anderem Fluconazol, Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Verapamil, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Crizotinib, Imatinib) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Bei der gleichzeitigen Einnahme schwacher CYP3A-Inhibitoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten.

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotenzial zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung gegeben werden, sollte eine Unterbrechung der Bosutinib-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosutinib in Betracht gezogen werden.

In einer Studie mit 24 gesunden Probanden, die 5 Dosen von 400 mg Ketoconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) pro Tag zusammen mit einer Einzeldosis von 100 mg Bosutinib im nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Ketoconazol die  $C_{max}$  von Bosutinib um das 5,2-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 8,6-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

In einer Studie mit 20 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 125 mg Aprepitant (ein mäßiger CYP3A-Inhibitor) zusammen mit einer Einzeldosis von 500 mg Bosutinib im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Aprepitant die  $C_{max}$  von Bosutinib um das 1,5-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 2,0-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken CYP3A-Induktoren (unter anderem Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (unter anderem Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Aufgrund der starken Abnahme der Bosutinib-Exposition, die bei einer gleichzeitigen Gabe von Bosutinib mit Rifampicin auftrat, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosiserhöhung von Bosutinib bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren den Expositionsverlust ausreichend kompensiert.

Bei der gleichzeitigen Einnahme leichter CYP3A-Induktoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten.

Nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis Bosutinib mit 6 Dosen von 600 mg Rifampicin pro Tag bei 24 gesunden, nicht nüchternen Probanden sank die Bosutinib-Exposition ( $C_{max}$  und AUC im Plasma) auf 14 % bzw. 6 % der Werte, die bei der alleinigen Anwendung von 500 mg Bosutinib gemessen wurden.

#### *Protonenpumpenhemmer (PPIs)*

Bei gleichzeitiger Gabe von PPIs zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten. Kurzwirksame Antazida sollten als Alternative zu PPIs in Betracht gezogen werden, und die Einnahme von Bosutinib und der Antazida sollte nach Möglichkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen (d. h. Einnahme von Bosutinib morgens und Einnahme der Antazida abends). Bosutinib zeigt *in vitro* eine pH-abhängige Wasserlöslichkeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung einer oralen Einzeldosis Bosutinib (400 mg) zusammen mit mehreren oralen Dosen Lansoprazol (60 mg) in einer Studie mit 24 gesunden, nüchternen Probanden sanken die Werte von Bosutinib- $C_{max}$  und -AUC auf 54 % bzw. 74 %, entsprechend den Werten bei einer alleinigen Gabe von Bosutinib (400 mg).

#### Wirkungen von Bosutinib auf andere Arzneimittel

In einer Studie mit 27 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 500 mg Bosutinib zusammen mit einer Einzeldosis von 150 mg Dabigatranetexilatmesilat (ein Substrat von P-Glykoproteinen [P-gp]) im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Bosutinib nicht die  $C_{max}$  oder die AUC von Dabigatran im Plasma im Vergleich zur alleinigen Gabe von Dabigatranetexilatmesilat. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass Bosutinib keine klinisch relevanten P-gp-inhibitorischen Wirkungen hat.



Eine *In-vitro*-Studie zeigt, dass bei therapeutischer Dosierung Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Induktion des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 sind.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass bei therapeutischen Dosen klinische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Hemmung des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/ 5 sind.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass das Potenzial von Bosutinib in klinisch relevanten Konzentrationen für die Hemmung von *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP, systemisch), organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organischem Anionentransporter (OAT)1, OAT3, organischem Kationentransporter (OCT)2 zwar gering ist, die Hemmung von BCRP im Gastrointestinaltrakt und OCT1 jedoch nicht auszuschließen ist.

#### Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QT-Verlängerung bewirken können

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Bosutinib bei Patienten, bei denen eine QT-Verlängerung vorliegt oder sich entwickeln könnte, einschließlich der Patienten, die Antiarrhythmika wie z. B. Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Domperidon, Haloperidol, Methadon und Moxifloxacin) (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und es zu vermeiden, während der Behandlung mit Bosutinib schwanger zu werden. Darüber hinaus sollte die Patientin darauf hingewiesen werden, dass Erbrechen und Diarrhö die vollständige Resorption oraler Kontrazeptiva verhindern und damit deren Wirksamkeit vermindern können.

### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Verwendung von Bosutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Wird Bosutinib während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung mit Bosutinib schwanger, sollte sie über mögliche Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bosutinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Eine an Ratten durchgeführte Studie mit [<sup>14</sup>C] radioaktiv markiertem Bosutinib wies eine von Bosutinib abgeleitete Radioaktivität in der Muttermilch nach (siehe Abschnitt 5.3). Ein potenzielles Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden.

### Fertilität

Auf Grundlage nichtklinischer Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass Bosutinib die Fortpflanzungsfunktion und die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Männer, die mit Bosutinib behandelt werden, sollten sich vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit einer [Spermakonservierung beraten lassen](#), da durch die Therapie mit Bosutinib die Möglichkeit einer verminderten Fruchtbarkeit besteht.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bosutinib hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen unter Bosutinib Schwindelgefühl, Fatigue, Beeinträchtigung des Sehvermögens oder andere Nebenwirkungen auftreten, die mit einer möglichen Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der sicheren Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen verbunden sein könnten, sollten diese Tätigkeiten jedoch so lange unterlassen, wie die Nebenwirkungen andauern.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt erhielten 1.272 Leukämie-Patienten mindestens eine Dosis Bosutinib als alleinige Behandlung. Die mediane Therapiedauer betrug 13,8 Monate (Spanne: 0,03 bis 123,3 Monate). Diese Patienten hatten entweder eine neu diagnostizierte CP-CML oder waren resistent oder intolerant gegenüber einer Vortherapie und hatten CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder Ph<sup>+</sup> akute lymphatische Leukämie (ALL). 268 (Initialdosis 400 mg) und 248 (Initialdosis 500 mg) der Patienten stammen aus den 2 Phase-III-Studien bei vorher unbehandelter CML, 570 und 63 Patienten aus den 2 Phase-I/II-Studien bei vorbehandelter Ph<sup>+</sup> Leukämie und 123 Patienten aus einer Phase-IV-Studie bei vorbehandelter CML. Die medianen Therapiedauern betrugen 14,1 Monate (Spanne: 0,3 bis 24,7 Monate), 61,6 Monate (Spanne: 0,03 bis 99,6 Monate), 11,1 Monate (Spanne: 0,03 bis 123,3 Monate), 30,2 Monate (Spanne: 0,3 bis 85,6 Monate) bzw. 5,7 Monate (Spanne: 0,07 bis 17,8 Monate). Die Sicherheitsanalysen schlossen Daten aus einer laufenden Anschlussstudie ein.

Mindestens eine Nebenwirkung jeglichen Toxizitätsgrades wurde bei 1.240 (97,5 %) Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der Patienten berichtet wurden, waren Diarrhö (78,1 %), Übelkeit (40,8 %), Thrombozytopenie (34,9 %), Bauchschmerz (34,0 %), Erbrechen (33,0 %), Hautausschlag (31,5 %), Anämie (25,6 %), Fieber (21,8 %), Fatigue (21,4 %) und erhöhte ALT (25,0 %). Mindestens eine Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkung wurde bei 814 (63,9 %) Patienten berichtet. Die Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden, waren Thrombozytopenie (20,3 %), Anämie (10,2 %), Neutropenie (10,5 %), erhöhte ALT (12,7 %), Diarrhö (9,6 %), Hautausschlag (5,0 %), erhöhte Lipase (8,2 %) und erhöhte AST (5,8 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei Patienten in klinischen Studien mit Bosutinib auf (Tabelle 2). Sie repräsentieren eine Auswertung der Daten zu den Nebenwirkungen von 1.272 Patienten mit entweder neu diagnostizierter CP-CML oder CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die resistent oder intolerant gegenüber der vorherigen Therapie waren, oder mit Ph<sup>+</sup> ALL, denen mindestens eine Dosis Bosutinib als alleinige Behandlung gegeben wurde. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2 - Nebenwirkungen für Bosutinib**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Infektion der Atemwege (einschließlich Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der Atemwege, Infektion der oberen Atemwege, viraler Infektion der oberen Atemwege), Nasopharyngitis
Häufig	Pneumonie (einschließlich atypischer Pneumonie), Influenza, Bronchitis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom <sup>**</sup>

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Thrombozytopenie (einschließlich verminderter Thrombozytenzahl), Neutropenie (einschließlich verminderter Neutrophilenzahl), Anämie (einschließlich erniedrigten Hämoglobins)
Häufig	Leukopenie (einschließlich verminderter Leukozytenzahl)
Gelegentlich	Febrile Neutropenie, Granulozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	verminderter Appetit
Häufig	Dehydratation, Hyperkaliämie, Hypophosphatämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindelgefühl, Geschmacksstörung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Perikarderguss, QTc-Verlängerung im EKG (einschließlich Long-QTc-Syndrom)
Gelegentlich	Perikarditis
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypertonie (einschließlich erhöhten Blutdrucks, erhöhten systolischen Blutdrucks, essentieller Hypertonie, hypertensiver Krise)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
Häufig	Pleuraerguss
Gelegentlich	pulmonale Hypertonie, respiratorische Insuffizienz, akutes Lungenödem
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerz (einschließlich abdominaler Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominaler Druckschmerzen, gastrointestinaler Schmerzen)
Häufig	Gastritis, gastrointestinale Blutung (einschließlich Analblutung, Magenblutung, Darmblutung, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Rektalblutung)
Gelegentlich	Pankreatitis (einschließlich akuter Pankreatitis)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Sehr häufig	erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase
Häufig	Hepatotoxizität (einschließlich Hepatitis, toxischer Hepatitis, Lebererkrankung), anormale Leberfunktion (einschließlich anormalen Leberfunktionstests, erhöhten Leberfunktionstests, erhöhter Transaminasen), erhöhtes Bilirubin im Blut (einschließlich Hyperbilirubinämie), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
Gelegentlich	Leberverletzung (einschließlich arzneimittelinduzierter Leberverletzung)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich generalisierten Ausschlags, makulösen Ausschlags, makulo-papulösen Ausschlags, papulösen Ausschlags, Ausschlag mit Juckreiz)
Häufig	Urtikaria, Akne, Juckreiz
Gelegentlich	exfoliativer Hautausschlag, Medikamentenausschlag
Selten	Erythema multiforme
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>**</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>**</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
Häufig	Myalgie

<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie, Ödem (einschließlich Gesichtsödem, lokalisierten Ödems, peripheren Ödems), Fatigue (einschließlich Unwohlsein)
Häufig	Brustschmerz (einschließlich Brustkorbbeschwerden), Schmerzen
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	erhöhte Lipase (einschließlich Hyperlipasämie)
Häufig	erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhte Amylase, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

\*\* UAW nach der Markteinführung.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Beschreibungen basieren auf der für die Beurteilung der Sicherheit des Arzneimittels herangezogenen Population von 1.272 Patienten, die mindestens 1 Dosis Bosutinib bei neu diagnostizierter CP-CML erhalten hatten oder gegenüber der vorherigen Therapie in der CP, AP oder BP der CML oder der Ph<sup>+</sup> ALL resistent oder intolerant waren.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Von den 297 (23 %) Patienten mit Anämie als berichteter Nebenwirkung setzten 3 Patienten Bosutinib aufgrund von Anämie ab. Von diesen Patienten erlitten 174 (58 %) Patienten eine maximale Toxizität Grad 1 oder 2, 96 (32 %) Patienten Grad 3 und 27 (9 %) Grad 4. Bei diesen Patienten betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 28 Tage (Spanne: 1 bis 2.633 Tage), die mediane Dauer pro Ereignis betrug 15 Tage (Spanne: 1 bis 1.529 Tage).

Von den 197 (15 %) Patienten mit Neutropenie als berichteter Nebenwirkung setzten 15 Patienten Bosutinib aufgrund von Neutropenie ab. Eine Toxizität von maximal Grad 1 oder 2 erlitten 63 (32 %) der Patienten. Eine maximale Toxizität einer Grad 3-Neutropenie erlitten 90 (46 %) Patienten und von Grad 4 44 (22 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 59 Tage (Spanne: 27 bis 505 Tage), und die mediane Dauer pro Ereignis betrug 15 Tage (Spanne: 1 bis 913 Tage).

Von den 445 (35 %) Patienten mit Thrombozytopenie als berichteter Nebenwirkung setzten 41 (9 %) Patienten Bosutinib aufgrund von Thrombozytopenie ab. Ereignisse von maximal Grad 1 oder 2 erlitten 186 (42 %) Patienten. Eine maximale Toxizität einer Grad 3-Thrombozytopenie erlitten 161 (36 %) und Grad 4 98 (22 %) Patienten. Unter den Patienten mit Thrombozytopenie als Nebenwirkung betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 28 Tage (Spanne: 1 bis 1.688 Tage), und die mediane Dauer pro Ereignis betrug 15 Tage (Spanne: 1 bis 1.762 Tage).

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Im Rahmen der Studie betrug die beobachtete mediane Dauer bis zum Auftreten der berichteten Nebenwirkungen unter Patienten mit entweder erhöhten ALT- oder AST-Werten (alle Grade) 29 Tage (Spanne: 1 bis 2.465 Tage für ALT und AST). Die mediane Dauer eines Ereignisses betrug 18 Tage für ALT (Spanne: 1 bis 775 Tage) bzw. 15 Tage für AST (Spanne: 1 bis 803 Tage).

Im gesamten Entwicklungsprogramm kam es bei 1/1.611 (< 0,1 %) der mit Bosutinib behandelten Patienten ohne alternative Ursache zu einer gleichzeitigen Erhöhung der Transaminasen auf  $\geq 3 \times \text{ULN}$ , des Bilirubins auf  $> 2 \times \text{ULN}$  und der alkalischen Phosphatase  $< 2 \times \text{ULN}$ . Dieses Ereignis trat im Rahmen einer Studie von Bosutinib in Kombination mit Letrozol bei einer Patientin mit metastasiertem Brustkrebs auf.

#### *Hepatitis-B-Reaktivierung*

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Von den 994 (78 %) Patienten, die eine Diarrhö erlitten, setzten 10 Patienten Bosutinib aufgrund von Diarrhö ab. Begleitende Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhö erhielten 662 (66 %) Patienten. 88 % der Patienten erlitten eine Diarrhö mit einem maximalen Toxizitätsgrad von 1 oder 2, 12 % der Patienten von Grad 3 und 1 (< 1 %) Patient erlitt ein Grad 4-Ereignis. Unter den Patienten mit Diarrhö betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 2 Tage (Spanne: 1 bis 2.415 Tage), die mediane Dauer der Diarrhö (jeglichen Grades) betrug 2 Tage (Spanne: 1 bis 2.511 Tage).

Unter den 994 Patienten mit Diarrhö wurde bei 180 (18 %) Patienten die Behandlung unterbrochen und bei 170 (94 %) dieser Patienten wurde die Behandlung mit Bosutinib danach wieder aufgenommen. Bei 167 (98 %) dieser Patienten, bei denen die Behandlung wieder aufgenommen wurde, kam es zu keinem erneuten Ereignis bzw. zu keinem nachfolgenden Diarrhö-bedingten Behandlungsabbruch.

### *Herzerkrankungen*

4 Patienten (0,3 %) erlitten eine QTcF-Intervall-Verlängerung (länger als 500 ms). Bei 9 Patienten (0,8 %) kam es zu einer QTcF-Verlängerung von mehr als 60 ms gegenüber der Eingangsuntersuchung. Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung einschließlich einer QTc-Verlängerung bei Studienbeginn, wurden in die klinischen Studien nicht eingeschlossen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Bosutinib in klinischen Studien sind auf Einzelfälle beschränkt. Bei einer Überdosierung mit Bosutinib sollten die Patienten beobachtet werden und es sollte eine entsprechende unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren,  
ATC-Code: L01XE14

## Wirkmechanismus

Bosutinib gehört zur pharmakologischen Arzneimittelklasse der Kinaseinhibitoren. Bosutinib hemmt die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase, die zur Entwicklung einer CML führt.

Modellierungsstudien zeigen, dass Bosutinib an die Kinasedomäne von BCR-ABL bindet. Bosutinib hemmt ebenfalls die Aktivität von Kinasen der Src-Familie, einschließlich Src-, Lyn- und Hck-Kinasen. Bosutinib bewirkt eine minimale Hemmung von *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF)-Rezeptoren und c-Kit.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Bosutinib die Proliferation und das Überleben etablierter CML-Zelllinien, von Zelllinien der Ph<sup>+</sup> ALL und von Patienteneigenen primären primitiven CML-Zellen hemmt. Bosutinib hemmte 16 von 18 Imatinib-resistenten Formen von BCR-ABL, die in murinen myeloischen Zelllinien exprimiert waren. Die Bosutinib-Behandlung bewirkte eine Reduktion der CML-Tumorlast bei Nacktmäusen und eine Senkung der Tumorlast muriner myeloischer Malignome, die Imatinib-resistente Formen von BCR-ABL exprimieren. Darüber hinaus hemmt Bosutinib Rezeptortyrosinkinasen c-Fms, EphA- und B-Rezeptoren, Kinasen der Trk-Familie, Kinasen der Axl-Familie, Kinasen der Tec-Familie, einige Mitglieder der ErbB-Familie, die Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase Csk, Serin/ Threonin-Kinasen der Ste20-Familie und 2 Calmodulin-abhängige Proteinkinasen.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkung von Bosutinib 500 mg auf das korrigierte QTc wurde in einer randomisierten, in Bezug auf Bosutinib doppelblinden, placebo- und Moxifloxacin-kontrollierten, offenen Einzeldosis-Crossover-Studie an gesunden Probanden untersucht.

Die Daten dieser Studie belegen, dass die tägliche Einnahme der Dosis von 500 mg Bosutinib in Verbindung mit Mahlzeiten und unter Bedingungen, die eine Erhöhung auf supratherapeutische Plasmakonzentrationen bewirken, bei gesunden Probanden nicht zu einer Verlängerung des QTc führt. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von Bosutinib 500 mg (therapeutische Dosis) bzw. von Bosutinib 500 mg mit Ketoconazol 400 mg (um eine supratherapeutische Bosutinib-Konzentrationen zu erreichen) an gesunde Probanden lag die obere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) um die mittlere QTc-Veränderung zu allen Zeitpunkten nach der Anwendung der Dosis unter 10 ms. In dieser Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet, die auf eine QTc-Verlängerung hindeuten.

Im Rahmen einer Studie mit Probanden mit beeinträchtigter Leberfunktion wurde eine steigende Häufigkeit der QTc-Verlängerung > 450 ms mit zunehmender Beeinträchtigung der Leberfunktion beobachtet. In der klinischen Phase-I/II-Studie bei Patienten mit einer vorbehandelten Ph<sup>+</sup> Leukämie wurden bei 6 (1,1 %) von 562 Patienten QTcF-Intervall-Veränderungen > 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. In der klinischen Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CP-CML, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, wurde im Bosutinib-Behandlungsarm nach Korrektur des QT-Intervalls mittels Fridericia-Methode (QTcF) bei keinem Patienten ein Anstieg von > 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. In der klinischen Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, die mit 500 mg Bosutinib behandelt wurden, wurden bei 2 (0,8 %) von 248 Patienten, denen Bosutinib gegeben wurde, QTcF-Intervall-Verlängerungen > 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bosutinib über ein proarrhythmisches Potenzial verfügt.

## Klinische Wirksamkeit

### *Klinische Studie mit zuvor unbehandelten Patienten mit CP-CML*

#### *Studie Bosutinib 400 mg*

Es wurde eine zweiarmige, offene, multizentrische Phase-III-Überlegenheitsstudie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib 400 mg einmal täglich als Monotherapie verglichen mit Imatinib 400 mg einmal täglich als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CP-CML zu untersuchen. In der Studie wurden 536 Patienten (268 in jedem Behandlungsarm) mit Ph<sup>+</sup> oder Ph<sup>-</sup> neu diagnostizierter CP-CML (*intent-to-treat-population*, ITT) randomisiert

einschließlich 487 Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML, die b2a2- und/ oder b3a2-Transkripte und bei der Eingangsuntersuchung > 0 BCR-ABL-Kopien aufwiesen (modifizierte *intent-to-treat-population*, mITT).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten mit gutem molekularen Ansprechen (*major molecular response*, MMR) zum Zeitpunkt 12 Monate (48 Wochen) im Bosutinib-Behandlungsarm verglichen mit dem im Imatinib-Behandlungsarm in der mITT-Population. MMR war definiert als  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL-Quotient auf der internationalen Skala (entsprechend einer Log-Reduktion von  $\geq 3$  im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert), bei mindestens 3.000 ABL-Transkripten, gemessen vom Zentrallabor. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte schlossen das MMR nach 18 Monaten, Dauer des MMR, CCyR nach 12 Monaten, Dauer des CCyR, das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) ein. Das komplette zytogenetische Ansprechen nach 12 Monaten, ein sekundärer Endpunkt, war definiert als die Abwesenheit von Ph<sup>+</sup> Metaphasen im Knochenmark auf Basis einer Chromosomenbandenanalyse von  $\geq 20$  beurteilten Metaphasen aus Knochenmarksaspirat oder ein MMR, wenn eine adäquate zytogenetische Beurteilung nicht verfügbar war. Es wurde keine Adjustierung der p-Werte für die neben dem MMR zum Zeitpunkt 12 Monate und CCyR nach 12 Monaten definierten Endpunkte für Mehrfachvergleiche vorgenommen.

Die Basischarakteristika wie Alter (medianes Alter war 52 Jahre für die Bosutinib-Gruppe und 53 Jahre für die Imatinib-Gruppe, wobei 19,5 % bzw. 17,4 % der Patienten 65 Jahre oder älter waren); Geschlecht (42,3 % bzw. 44,0 % Frauen) und ethnische Zugehörigkeit (77,6 % bzw. 77,2 % Kaukasier, 12,2 % bzw. 12,4 % Asiaten, 4,1 % bzw. 4,1 % Schwarze oder Afroamerikaner und 5,7 % bzw. 5,8 % Andere, mit einem Unbekannten je Gruppe) waren für die mITT-Population zwischen beiden Behandlungsarmen gut ausgeglichen.

Nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten in der mITT-Population erhielten 77,6 % der mit Bosutinib behandelten Patienten (n = 241) und 72,4 % der mit Imatinib behandelten Patienten (n = 239) immer noch die Erstlinientherapie.

Nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten in der mITT-Population hatten 0,4 % der mit Bosutinib behandelten Patienten verglichen mit 1,7 % der mit Imatinib behandelten Patienten die Behandlung aufgrund einer Progression in die AP oder BK abgesetzt. 5 Bosutinib-Patienten und 7 Imatinib-Patienten zeigten eine Transformation in die AP oder BK der CML. 2,0 % der Patienten in der Bosutinib-Gruppe verglichen mit 6,3 % der Patienten in der Imatinib-Gruppe setzten die Behandlung aufgrund eines unzureichenden Ansprechens bzw. Therapieversagens nach prüfärztlicher Bewertung ab. 1 Patient verstarb während der Therapie mit Bosutinib und 7 Patienten unter Imatinib.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3 - Zusammenfassung des MMR zum Zeitpunkt 12 und 18 Monate und des CCyR nach 12 Monaten je Behandlungsarm in der mITT-Population**

<b>Ansprechen</b>	<b>Bosutinib (n = 246)</b>	<b>Imatinib (n = 241)</b>	<b>Einseitiger p-Wert</b>
<b>Gutes molekulares Ansprechen (n, %)</b>			
MMR zum Zeitpunkt 12 Monate (95%-KI)	116 (47,2) <sup>a</sup> (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0100 <sup>a</sup>
MMR zum Zeitpunkt 18 Monate (95%-KI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	0,0208 <sup>b</sup>
<b>Komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten (n, %)</b>			
CCyR (95%-KI)	190 (77,2) <sup>a</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0037 <sup>a</sup>

Hinweis: MMR war definiert als  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL-Quotient auf der internationalen Skala (entsprechend einer Log-Reduktion von  $\geq 3$  im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert), bei mindestens 3.000 ABL-Transkripten gemäß Beurteilung durch das Zentrallabor. Das komplette zytogenetische Ansprechen war definiert als die Abwesenheit von Ph<sup>+</sup> Metaphasen auf Basis einer Chromosomenbandenanalyse von  $\geq 20$  beurteilten Metaphasen aus Knochenmarksaspirat oder ein MMR, wenn eine adäquate zytogenetische Beurteilung nicht verfügbar war.

Abkürzungen: BCR-ABL = breakpoint Cluster Region-Abelson; KI = Konfidenzintervall;

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = komplettes zytogenetisches Ansprechen; mITT = modifizierte intent-to-treat; MMR = gutes molekulares Ansprechen; n = Anzahl Patienten;

Ph<sup>+</sup> = Philadelphia-Chromosom-positiv.

<sup>a</sup> Statistisch signifikanter Vergleich bei vordefiniertem Signifikanzniveau; auf Basis des CMH-Tests stratifiziert nach geographischer Region und nach Sokal-Risiko-Score bei Randomisierung.

<sup>b</sup> Auf Basis des CMH-Tests stratifiziert nach geographischer Region und Sokal-Risiko-Score bei Randomisierung.

Die MR<sup>4</sup>-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate (definiert als  $\leq 0,01$  % BCR-ABL [entsprechend einer Log-Reduktion von  $\geq 4$  im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert] bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten) war im Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm in der mITT-Population höher (20,7 % [95%-KI: 15,7 %; 25,8 %] gegenüber 12,0 % [95%-KI: 7,9 %; 16,1 %], einseitiger p-Wert = 0,0052).

Nach 3, 6 und 9 Monaten war der Anteil an Patienten mit MMR im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm (Tabelle 4).



**Tabelle 4 - Vergleich des MMR zum Zeitpunkt 3, 6 und 9 Monate je Behandlungsarm in der mITT-Population**

Zeitpunkt	Anzahl (%) Patienten mit MMR		Einseitiger p-Wert <sup>a</sup>
	Bosutinib (n = 246)	Imatinib (n = 241)	
Monat 3 (95%-KI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	0,0578
Monat 6 (95%-KI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	< 0,0001
Monat 9 (95%-KI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	0,0015

Hinweis: Die Prozentangaben basierten auf der Anzahl an Patienten in jedem Behandlungsarm. Das MMR war definiert als  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL/ABL-Quotient auf der internationalen Skala (entsprechend  $\geq 3$ -Log-Reduktion im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert) bei mindestens 3.000 ABL-Transkripten gemäß Beurteilung durch das Zentrallabor.

Abkürzungen: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson; KI = Konfidenzintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CML = chronische myeloische Leukämie; mITT = modifizierte intent-to-treat; MMR = gutes molekulares Ansprechen; Ph<sup>+</sup> = Philadelphia-Chromosom-positiv.

<sup>a</sup> p-Wert auf Basis des CMH-Tests stratifiziert nach geografischer Region und Sokal-Risiko-Score bei Randomisierung.

Die kumulative Inzidenz des MMR war zum Zeitpunkt 48 Wochen in der mITT-Population nach Adjustierung für das Risiko eines Behandlungsabbruchs ohne MMR im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm (45,1 % [95%-KI: 38,8 %; 51,2 %] gegenüber 33,7 % [95%-KI: 27,8 %; 39,6 %]; Hazard Ratio [HR] nach einem stratifizierten Proportional-Subdistributional-Hazard-Modell: 1,35 [95%-KI: 1,07; 1,70]; einseitiger p-Wert = 0,0086). Die mediane Dauer bis zum MMR für Responder betrug im Bosutinib-Arm in der mITT-Population 24,7 Wochen gegenüber 36,3 Wochen im Imatinib-Arm.

Die kumulative Inzidenz des CCyR war in der mITT-Population nach Adjustierung für das Risiko eines Behandlungsabbruchs ohne CCyR im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm (79,1 % [95%-KI: 73,4 %; 83,7 %] gegenüber 67,3 % [95%-KI: 60,9 %; 72,8 %] in Woche 48; HR: 1,38 [95%-KI: 1,13; 1,68]; einseitiger p-Wert = 0,0003). Die mediane Dauer bis zum CCyR (ausschließlich Responder) betrug im Bosutinib-Arm 23,9 Wochen gegenüber 24,3 Wochen im Imatinib-Arm.

Das nach Kaplan-Meier-Methode geschätzte OS zum Zeitpunkt 48 Wochen für Bosutinib- und Imatinib-Patienten in der mITT-Population betrug 99,6 % (95%-KI: 97,1 %; 99,9 %) bzw. 97,9 % (95%-KI: 95,0 %; 99,1 %).

Es traten keine weiteren Todesfälle oder Transformationen in der ITT-Population auf.

*Klinische Studie bei Patienten mit CML in der CP, AP oder BK, die gegenüber Imatinib resistent oder intolerant sind*

Es wurde eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/ II-Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib 500 mg (einmal täglich) bei Patienten mit CML, die gegenüber Imatinib resistent oder intolerant sind, mit separaten Kohorten für CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise zu belegen, die zuvor mit 1 TKI (Imatinib) oder mehr als 1 TKI (zuerst Imatinib, danach Dasatinib und/ oder Nilotinib) behandelt worden waren.

In dieser Studie wurden 570 Patienten mit Bosutinib behandelt. Eingeschlossen waren Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit nur 1 TKI (Imatinib) behandelt worden waren, Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit Imatinib und mindestens 1 zusätzlichen TKI (Dasatinib und/ oder Nilotinib) behandelt worden waren, Patienten mit CML in der akzelerierten

Phase oder in der Blastenkrise, die zuvor mit mindestens 1 TKI (Imatinib) behandelt worden waren, und Patienten mit Ph<sup>+</sup> ALL, die zuvor mit mindestens 1 TKI (Imatinib) behandelt worden waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Rate guten zytogenetischen Ansprechens (*major cytogenetic response*, MCyR) nach 24 Wochen bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die gegenüber Imatinib resistent waren und zuvor mit nur 1 TKI (Imatinib) behandelt worden waren. Andere Wirksamkeitsendpunkte waren die kumulative MCyR-Rate, die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des MCyR sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des CHR bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit nur 1 TKI (Imatinib) behandelt worden waren. Für Patienten, die zuvor mit Imatinib und mindestens 1 zusätzlichen TKI behandelt worden waren, wurden folgende Endpunkte verwendet: die kumulative MCyR-Rate, die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des MCyR sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des CHR. Für Patienten mit CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise, die zuvor mit mindestens 1 TKI (Imatinib) behandelt worden waren, wurden das kumulative hämatologische Gesamtansprechen (*overall haematological response*, OHR) sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des OHR als Endpunkte verwendet. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren ein Übergang in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise, progressionsfreies Überleben und OS für alle Kohorten.

#### CP

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP, die zuvor mit Imatinib und mindestens 1 zusätzlichen TKI (Beobachtungszeitraum mindestens 48 Monate; mediane Behandlungsdauer: 9 Monate und 24,4 % nach 48 Monaten noch in Behandlung) behandelt worden waren, sowie die Ergebnisse für Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP, die zuvor nur mit Imatinib (Beobachtungszeitraum mindestens 60 Monate; mediane Behandlungsdauer: 26 Monate und 40,5 % nach 60 Monaten noch in Behandlung) behandelt worden waren, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

#### CML-Patienten in der AP und BK

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der AP (Beobachtungszeitraum mindestens 48 Monate; mediane Behandlungsdauer: 10 Monate und 17,7 % nach 48 Monaten noch in Behandlung) und in der Blastenkrise (Beobachtungszeitraum mindestens 48 Monate; mediane Behandlungsdauer: 2,8 Monate und 3,1 % nach 48 Monaten noch in Behandlung) sind in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5 - Ergebnisse zur Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten mit CML in der chronischen und fortgeschrittenen Phase\***

	Ph <sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt	Ph <sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt	Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt	Blastenphase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt
<b>Kumulatives zytogenetisches Ansprechen<sup>a</sup></b>	n = 262	n = 112	n = 72	n = 54
MCyR, % (95%-KI)	59,5 (53,3; 65,5)	40,2 (31,0; 49,9)	40,3 (28,9; 52,5)	37,0 (24,3; 51,3)
CCyR, % (95%-KI)	49,6 (43,4; 55,8)	32,1 (23,6; 41,6)	30,6 (20,2; 42,5)	27,8 (16,5; 41,6)
<b>Zeit bis zum MCyR ausschließlich<sup>b</sup> für Responder, Wochen (95%-KI)</b>	12,3 (12,1; 12,7)	12,3 (12,0; 14,1)	12,0 (11,9; 12,1)	8,2 (4,3; 12,0)

	<b>Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt</b>	<b>Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Blastenphase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>
<b>Dauer des MCyR<sup>b</sup></b>	n = 156	n = 45	n = 29	n = 20
<b>K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 1/2 Jahr, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	76,4 (68,5; 82,5)	72,0 (55,1; 83,4)	62,2 (41,1; 77,6)	21,2 (5,2; 44,2)
<b>K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 4/5 Jahre, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	71,1 (62,6; 78,0)	69,3 (52,3; 81,3)	46,7 (27,1; 64,1)	21,2 (5,2; 44,2)
<b>Median, Wochen (95%-KI)</b>	NR	NR	84,0 (24,0; NE)	29,1 (11,9; 38,3)
<b>Kumulatives hämatologisches Ansprechen<sup>d</sup></b>	n = 283	n = 117	n = 72	n = 60
<b>Insgesamt, % (95%-KI)</b>	NA	NA	56,9 (44,7; 68,6)	28,3 (17,5; 41,4)
<b>Gut, % (95%-KI)</b>	NA	NA	47,2 (35,3; 59,3)	18,3 (9,5; 30,4)
<b>Komplett, % (95%-KI)</b>	86,6 (82,0; 90,3)	73,5 (64,5; 81,2)	33,3 (22,7; 45,4)	16,7 (8,3; 28,5)
<b>Zeit bis zum OHR ausschließlich für Responder, Wochen (95%-KI)</b>	NA	NA	12,0 (11,1; 12,1)	8,9 (4,1; 12,0)
<b>Dauer des CHR/ OHR<sup>e</sup></b>	n = 245	n = 86	n = 41	n = 17
<b>K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 1/2 Jahr, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	71,9 (65,1; 77,6)	73,4 (61,7; 82,1)	78,2 (59,4; 89,0)	28,4 (7,8; 53,9)
<b>K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 4/5 Jahre, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	66,0 (58,8; 72,3)	62,9 (50,1; 73,3)	52,0 (32,3; 68,5)	19,0 (3,3; 44,5)
<b>Median, Wochen (95%-KI)</b>	NR	NR	207,0 (63,1; NE)	32,0 (29,0; 54,6)
<b>Übergang in die AP/ BK<sup>f</sup></b>	n = 284	n = 119	n = 79	NA
<b>Übergang während der Behandlung, n</b>	15	5	3	
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>f</sup></b>	n = 284	n = 119	n = 79	n = 64
<b>K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 1/2 Jahr, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	80,0 (73,9; 84,8)	75,1 (64,6; 82,9)	66,8 (53,4; 77,1)	16,1 (6,6; 29,3)
<b>K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 4/5 Jahre, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	72,5 (65,6; 78,2)	65,1 (53,1; 74,8)	40,8 (26,6; 54,5)	8,0 (1,7; 21,2)
<b>Median, Monate (95%-KI)</b>	NR	NR	22,1 (14,6; NE)	4,4 (3,2; 8,5)

	<b>Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt</b>	<b>Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Blastenphase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>
<b>Gesamtüberleben<sup>f</sup></b>	n = 284	n = 119	n = 79	n = 64
<b>K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 1/2 Jahr, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	91,2 (87,1; 94,0)	91,3 (84,5; 95,2)	78,1 (67,1; 85,8)	42,1 (29,7; 53,9)
<b>K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 4/5 Jahre, % (95%-KI)<sup>c</sup></b>	83,1 (77,5; 87,4)	77,0 (66,9; 84,4)	58,4 (45,6; 69,1)	20,1 (6,2; 39,8)
<b>Median, Monate (95%-KI)</b>	NR	NR	NR	10,9 (8,7; 19,7)

\* Zu den Ergebnissen hinsichtlich Wirksamkeit in den Patientensubgruppen entsprechend der zugelassenen Indikation siehe obenstehenden Text. Datum der Dateneinsicht: 02. Oktober 2015

Kriterien für zytogenetisches Ansprechen: gutes zytogenetisches Ansprechen beinhaltet komplettes [0 % Ph<sup>+</sup> Metaphasen im Knochenmark oder < 1 % positive Zellen aus Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)] oder partielles (1 bis 35 %) zytogenetisches Ansprechen. Das zytogenetische Ansprechen basierte auf dem prozentualen Anteil an Ph<sup>+</sup> Metaphasen unter ≥ 20 Metaphase-Zellen in jeder Knochenmarkprobe. Eine FISH-Analyse (≥ 200 Zellen) konnte für zytogenetische Beurteilungen nach der Eingangsuntersuchung angewendet werden, wenn ≥ 20 Metaphasen nicht verfügbar waren.

Hämatologisches Gesamtansprechen (OHR) = gutes hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen + kein Nachweis einer Leukämie) oder Rückbildung zur chronischen Phase (RCP). Das Ansprechen wurde in allen Fällen nach 4 Wochen bestätigt. Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) für AP und BK CML: Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert (ULN), Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich 100.000/mm<sup>3</sup> und kleiner als 450.000/mm<sup>3</sup>, absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, weniger als 5 % Myelozyten + Metamyelozyten im Knochenmark, weniger als 20 % Basophile im peripheren Blut und keine extramedulläre Beteiligung. Kein Nachweis einer Leukämie (NEL): Erfüllt alle Kriterien für ein CHR, außer dass eine Thrombozytopenie (Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich 20.000/mm<sup>3</sup> und weniger als 100.000/mm<sup>3</sup>) und/ oder Neutropenie (ANZ größer als oder gleich 0,5 x 10<sup>9</sup>/l und kleiner als 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) bestehen kann. Rückbildung zur chronischen Phase (RCP) = Rückbildung der Merkmale, die eine akzelerierte Phase oder eine Blastenkrise definieren, allerdings noch immer in der chronischen Phase.

Abkürzungen: AP = akzelerierte Phase; BK = Blastenkrise; Ph<sup>+</sup> = Philadelphia-Chromosom-positiv; CP = chronische Phase; CML = chronische myeloische Leukämie; K.-M. = Kaplan-Meier; n = Anzahl Patienten; NA = nicht zutreffend (*not applicable*); NR = im kürzesten Beobachtungszeitraum nicht erreicht (*not reached*); NE = nicht schätzbar (*not estimable*); KI = Konfidenzintervall; MCyR = gutes zytogenetisches Ansprechen; CCyR = komplettes zytogenetisches Ansprechen; OHR = hämatologisches Gesamtansprechen; CHR = komplettes hämatologisches Ansprechen.

<sup>a</sup> Beinhaltet Patienten (n) mit einer validen Beurteilung der Eingangsuntersuchung. Diese Analyse ließ es zu, dass Patienten, die zur Eingangsuntersuchung ein Ansprechen zeigten und dieses Ansprechen nach der Eingangsuntersuchung aufrechterhielten, als Responder aufgenommen wurden. Beobachtungszeitraum mindestens (Zeit von der ersten Dosis des letzten Patienten bis zum Datum der Dateneinsicht) 60 Monate für nur mit Imatinib vorbehandelte Patienten in der CP und 48 Monate für die mit Imatinib und mindestens 1 anderen TKI vorbehandelten Patienten in der CP, AP und BK.

<sup>b</sup> Beinhaltet Patienten (n), die ein MCyR erreichten oder aufrechterhielten.

<sup>c</sup> Jahre 2 (Monat 24) und 5 (60 Monate) für nur mit Imatinib vorbehandelte Patienten in der CP und Jahr 1 (Monat 12) und 4 (48 Monate) für mit Imatinib und mindestens 1 anderen TKI vorbehandelten Patienten in der CP, AP und BK.

<sup>d</sup> Stichprobengröße (n) beinhaltet Patienten mit einer validen hämatologischen Beurteilung zur Eingangsuntersuchung. Diese Analysen ließen es zu, dass Patienten, die zur Eingangsuntersuchung ein

Ansprechen zeigten und dieses Ansprechen nach der Eingangsuntersuchung aufrechterhielten, als Responder aufgenommen wurden.

<sup>e</sup> Beinhaltet Patienten (n) in der chronischen Phase, die ein CHR erreichten oder aufrechterhielten, und Patienten in der akzelerierten Phase und Blastenkrise, die ein OHR erreichten oder aufrechterhielten.

<sup>f</sup> Beinhaltet Patienten (n), die mindestens eine Dosis Bosutinib erhalten hatten.

Basierend auf den limitierten klinischen Informationen aus der Phase-I/ II-Studie wurden einige Hinweise für klinische Aktivität bei Patienten mit BCR-ABL-Mutationen (siehe Tabelle 6) gefunden.

**Tabelle 6 - Ansprechen auf Therapie in Abhängigkeit vom Typ der BCR-ABL-Mutation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der auswertbaren CML-Population (chronische Phase): Nach Vortherapie mit Imatinib und Dasatinib und/ oder Nilotinib (Drittlinie)**

Status der BCR-ABL-Mutation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung	Inzidenz zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung n (%) <sup>a</sup>	MCyR erreicht oder gehalten Resp/Eval <sup>b</sup> (%) n = 112
Bewertete Mutationen	96 (100)	34/92 (37,0)
keine Mutation	57 (59,4)	21/55 (38,2)
mindestens 1 Mutation	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinib-Resistenz-Mutationen	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/ V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinib-Resistenz-Mutationen <sup>c</sup>	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/ V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Datum der Dateneinsicht: 02. Oktober 2015

Hinweis: Die Mutationen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung wurden identifiziert, bevor der Patient die 1. Dosis der Studienmedikation erhielt.

Abkürzungen: BCR-ABL = Breakpoint Cluster Region-Abelson; CP = chronische Phase; CML = chronische myeloische Leukämie; MCyR = gutes zytogenetisches Ansprechen; n = Anzahl Patienten; Resp = Responder; Eval = evaluierbar (auswertbar).

<sup>a</sup> Der Anteil basiert auf der Anzahl Patienten mit Bewertung des Mutationsstatus zur Eingangsuntersuchung.

<sup>b</sup> Die auswertbare Population umfasst Patienten mit einer validen Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.

<sup>c</sup> 2 Patienten hatten mehr als eine Mutation in dieser Kategorie.

Ein Patient mit der E225V-Mutation, der zuvor mit Nilotinib behandelt wurde, erreichte ein CHR als bestes Ansprechen.

*In-vitro*-Tests ergaben, dass Bosutinib nur marginale Aktivität gegenüber der T315I- oder der V299L-Mutation besitzt. Daher ist eine klinische Aktivität bei Patienten mit diesen Mutationen nicht zu erwarten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bosulif eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit CML gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei gesunden Probanden betrug die absolute Bioverfügbarkeit nach Einnahme einer Einzeldosis von Bosutinib (500 mg) mit einer Mahlzeit 34 %. Die Resorption war mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration ( $t_{\max}$ ) nach 6 Stunden verhältnismäßig langsam. Bosutinib zeigte in einem Dosisbereich von 200 bis 600 mg einen dosisproportionalen Anstieg von AUC und  $C_{\max}$ . Bei Einnahme von Bosutinib mit einer Mahlzeit wurden  $C_{\max}$  und AUC um das 1,8- bzw. 1,7-Fache im Vergleich zur nüchternen Einnahme erhöht. Bei CML-Patienten im Steady State lagen  $C_{\max}$  (geometrisches Mittel, Variationskoeffizient [VK]%) bei 145 (14) ng/ml und  $AUC_{ss}$  (geometrisches Mittel, VK%) bei 2.700 (16) ng•h/ml nach Gabe von 400 mg Bosutinib täglich mit einer Mahlzeit. Nach Gabe von 500 mg Bosutinib täglich mit einer Mahlzeit lagen  $C_{\max}$  bei 200 (6) ng/ml und  $AUC_{ss}$  bei 3.640 (12) ng•h/ml. Die Löslichkeit von Bosutinib ist pH-abhängig, und die Resorption sinkt mit zunehmendem gastrischen pH-Wert (siehe Abschnitt 4.5).

### Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis von 120 mg Bosutinib bei gesunden Probanden zeigte Bosutinib ein mittleres (% Variationskoeffizient [VK]) Verteilungsvolumen von 2.331 (32) l, was darauf hinweist, dass sich das Arzneimittel überwiegend im Extravasalraum verteilt.

Bosutinib war stark an humane Plasmaproteine gebunden, bei *In-vitro*-Experimenten zu 94 % und bei gesunden Probanden *ex vivo* zu 96 %, wobei die Bindung unabhängig von der Konzentration war.

### Biotransformation

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zufolge wird Bosutinib (Stammverbindung) beim Menschen hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Nach Gabe einer Einzeldosis oder mehrerer Dosen Bosutinib (400 oder 500 mg) an Menschen konnten als hauptsächlich zirkulierende Metaboliten oxydechloriertes (M2) und N-desmethyliertes (M5) Bosutinib und als geringfügig zirkulierender Metabolit Bosutinib-N-Oxid (M6) festgestellt werden. Die systemische Exposition des N-desmethylierten Metaboliten machte 25 % der Stammverbindung aus, während der oxydechlorierte Metabolit 19 % der Stammverbindung ausmachte. Die Aktivität aller 3 Metaboliten betrug  $\leq 5$  % der Aktivität von Bosutinib, die mit einem ankerunabhängigen Proliferationsassay mit Src-transformierten Fibroblasten gemessen wurde. In Fäzes wurden Bosutinib und N-desmethyl-Bosutinib als die hauptsächlichen arzneimittelbezogenen Bestandteile festgestellt. In *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigte sich, dass das CYP-450-Isozym CYP3A4 in erster Linie an der Metabolisierung von Bosutinib beteiligt war und Wechselwirkungsstudien zeigten, dass Ketoconazol und Rifampicin eine ausgeprägte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Bosutinib hatten (siehe Abschnitt 4.5). Mit folgenden CYP-Isozymen wurde keine Metabolisierung von Bosutinib beobachtet: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A5.

### Elimination

Nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis von 120 mg Bosutinib bei gesunden Probanden betrug die mittlere (% VK) terminale Eliminationshalbwertszeit 35,5 (24) Stunden und die mittlere (% VK) Clearance betrug 61,9 (26) l/h. In einer Studie zur Stoffmassenbilanz mit oralem Bosutinib wurden durchschnittlich 94,6 % der gesamten Dosis nach 9 Tagen ausgeschieden; Fäzes (91,3 %) stellten den hauptsächlichen Ausscheidungsweg dar, 3,29 % der Dosis wurden im Urin wiedergefunden. 75 % der Dosis wurden innerhalb von 96 Stunden ausgeschieden. Die Ausscheidung von unverändertem Bosutinib im Urin war niedrig mit ca. 1 % der Dosis sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen malignen soliden Tumoren.

## Besondere Bevölkerungsgruppen

### *Leberfunktionsstörung*

Eine mit der Nahrung gegebene 200-mg-Dosis Bosutinib wurde in einer Kohorte mit 18 Studienteilnehmern mit Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassen A, B und C) und 9 passenden gesunden Probanden untersucht. Die  $C_{\max}$  von Bosutinib im Plasma erhöhte sich um das 2,4-Fache, 2-Fache bzw. 1,5-Fache bei Studienteilnehmern mit Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C; die Bosutinib-AUC im Plasma stieg um das 2,3-Fache, 2-Fache bzw. 1,9-Fache. Der  $t_{1/2}$ -Wert von Bosutinib erhöhte sich bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden.

### *Nierenfunktionsstörung*

In einer Studie zur Nierenfunktionsstörung wurde eine Einzeldosis von 200 mg Bosutinib mit einer Mahlzeit an 26 Probanden mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sowie an 8 entsprechende, gesunde Probanden verabreicht. Die Nierenfunktionsstörung war bezogen auf eine  $CL_{Cr}$  (berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) von  $< 30$  ml/min (schwere Nierenfunktionsstörung),  $30 \leq CL_{Cr} \leq 50$  ml/min (mäßige Nierenfunktionsstörung) oder  $50 < CL_{Cr} \leq 80$  ml/min (leichte Nierenfunktionsstörung). Bei Probanden mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte sich ein Anstieg der AUC im Vergleich zu gesunden Probanden von 35 % bzw. 60 %. Der maximale Spiegel  $C_{\max}$  stieg in den Gruppen mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung um 28 % bzw. 34 % an. Bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung war die Bosutinib-Exposition nicht erhöht. Die Eliminationshalbwertszeit von Bosutinib war bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung ähnlich derjenigen bei gesunden Probanden.

Die Dosisanpassungen bei Nierenfunktionsstörung erfolgten auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie und der bekannten linearen Pharmakokinetik von Bosutinib im Dosisbereich von 200 bis 600 mg.

### *Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Es wurden keine formalen Studien zur Auswertung der Auswirkungen dieser demografischen Faktoren durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen bei Patienten mit  $Ph^+$  Leukämie oder malignem soliden Tumor weisen darauf hin, dass Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevanten Auswirkungen haben.

### *Kinder und Jugendliche*

Bosulif wurde bei Kindern unter 18 Jahren noch nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bosutinib ist in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Phototoxizität untersucht worden.

### Sicherheitspharmakologie

Bosutinib zeigte keine Auswirkungen auf respiratorische Funktionen. In einer Studie zum zentralen Nervensystem (ZNS) zeigten mit Bosutinib behandelte Ratten eine verringerte Pupillengröße und ein beeinträchtigtes Gangbild. Der *No Observed Effect Level* (NOEL) wurde nicht für die Pupillengröße bestimmt, der NOEL für das beeinträchtigte Gangbild trat bei Expositionen auf, die nach einer klinischen Dosis von 400 mg etwa dem 11-Fachen der Exposition beim Menschen entsprachen und nach einer klinischen Dosis von 500 mg dem 8-Fachen der Exposition beim Menschen ( $C_{\max}$  basierend auf der ungebundenen Fraktion bei der jeweiligen Spezies). Die *In-vitro*-Aktivität von Bosutinib in hERG-Tests legt den Schluss nahe, dass eine Verlängerung der ventrikulären Repolarisation (QTc) möglich ist. In einer Studie zur oralen Gabe von Bosutinib bei Hunden führte Bosutinib nicht zu Veränderungen des Blutdrucks, atrialen oder ventrikulären Arrhythmien oder einer Verlängerung des PR, QRS oder QTc im EKG bei Expositionen bis zum 3-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 400 mg und dem 2-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 500 mg ( $C_{\max}$  basierend auf der ungebundenen Fraktion bei der jeweiligen Spezies). Eine verzögerte Erhöhung der Herzfrequenz wurde beobachtet. In einer Studie zur

intravenösen Gabe bei Hunden wurden vorübergehende Erhöhungen der Herzfrequenz und Senkungen des Blutdrucks sowie eine geringfügige Verlängerung des QTc (< 10 ms) bei Expositionen im Bereich von etwa dem 6- bis 20-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 400 mg und dem 4- bis 15-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 500 mg ( $C_{max}$  basierend auf der ungebundenen Fraktion bei der jeweiligen Spezies) festgestellt. Der Zusammenhang zwischen den beobachteten Auswirkungen und der Behandlung mit dem Arzneimittel war nicht eindeutig.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten (Studiendauer: bis zu 6 Monate) und bei Hunden (Studiendauer: bis zu 9 Monate) ergaben, dass der Gastrointestinaltrakt das primäre Zielorgan der Bosutinib-Toxizität ist. Die klinischen Zeichen einer Toxizität waren u. a. Veränderungen in den Fäzes und wurden mit einer verringerten Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust in Verbindung gebracht, die in manchen Fällen zum Tod oder Einschlafen führten.

Histopathologisch wurden luminale Dilatation, Hyperplasie der Becherzellen, Blutungen, Erosion und Ödeme des Intestinaltrakts sowie intrasinusoidale Erythrozyten und Blutung in den Mesenteriallymphknoten beobachtet. Die Leber wurde ebenfalls als ein Zielorgan bei Ratten identifiziert. Die Toxizitäten zeichneten sich durch einen Anstieg des Lebergewichts in Verbindung mit hepatozellulärer Hypertrophie aus, die bei Nichtvorhandensein erhöhter Leberenzyme oder mikroskopischer Zeichen einer hepatozellulären Zytotoxizität auftrat. Deren Relevanz für den Menschen ist unbekannt. Der Expositionsvergleich der Spezies zeigt, dass Expositionen, die in den 6- bzw. 9-Monats-Studien mit Ratten bzw. Hunden keine unerwünschten Ereignisse hervorriefen, vergleichbar mit der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 400 mg oder 500 mg (basierend auf der ungebundenen AUC bei der jeweiligen Spezies) waren.

#### Genotoxizität

Genotoxizitätsstudien an bakteriellen *In-vitro*-Systemen sowie *In-vitro*- und *In-vivo*-Säugetiermodellen mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Bosutinib.

#### Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität

In einer Fertilitätsstudie mit Ratten war die Fertilität bei den männlichen Tieren leicht herabgesetzt. Bei den weiblichen Tieren wurden eine vermehrte Resorption von Embryonen und eine verringerte Einnistung sowie weniger lebensfähige Embryonen festgestellt. Die Dosis, bei der keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktion bei den männlichen Tieren (30 mg/kg/Tag) bzw. weiblichen Tieren (3 mg/kg/Tag) beobachtet wurden, führte zu Expositionen gleich dem 0,6- bzw. 0,3-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 400 mg und dem 0,5-Fachen bzw. 0,2-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 500 mg (basierend auf der ungebundenen AUC bei der jeweiligen Spezies). Eine **Auswirkung auf die männliche Fertilität kann nicht ausgeschlossen werden** (siehe Abschnitt 4.6).

Die fetale Exposition mit von Bosutinib abgeleiteter Radioaktivität während der Schwangerschaft wurde in einer Studie zur Plazentapassage mit trächtigen Sprague-Dawley-Ratten nachgewiesen. In einer separaten Studie wurde Bosutinib trächtigen Ratten während der Organogenese oral in Dosen von 1, 3 und 10 mg/kg/Tag verabreicht. Die Bosutinib-Exposition in dieser Studie mit trächtigen Ratten war nicht hoch genug, um Nebenwirkungen vollständig zu bewerten. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Kaninchen und einer für Muttertiere toxischen Dosis wurden Anomalien beim Fötus (Sternumfusionen und verschiedene viszerale Auffälligkeiten bei 2 Feten) und eine leichte Abnahme des Fötusgewichts beobachtet. Die Exposition mit der höchsten bei Kaninchen getesteten Dosis (10 mg/kg), die nicht zu Nebenwirkungen beim Fötus führte, betrug das 0,9- und 0,7-Fache der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 400 mg bzw. 500 mg (basierend auf der ungebundenen AUC bei der jeweiligen Spezies).

Nach einer oralen Einzeldosis (10 mg/kg) von [ $^{14}C$ ] radioaktiv markiertem Bosutinib bei säugenden Sprague-Dawley-Ratten wurde die Radioaktivität bereits 30 min nach der Gabe direkt über die Milch



ausgeschieden. Die Radioaktivität in der Milch war bis zu 8-mal höher als im Plasma. Dies führte zu einer messbaren Radioaktivität im Plasma der gesäugten Neugeborenen.

#### Karzinogenität

Bosutinib erwies sich in den 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten als nicht karzinogen.

#### Phototoxizität

Bosutinib zeigte die Fähigkeit, Licht im UV-B- und UV-A-Bereich zu absorbieren, und ist in der Haut und in der mittleren Augenhaut von pigmentierten Ratten verteilt. Bosutinib zeigte jedoch kein Potenzial für eine Phototoxizität der Haut oder der Augen bei pigmentierten Ratten, die in Anwesenheit von UV-Strahlung einer Exposition von Bosutinib ausgesetzt waren, die bis zum 3- und 2-Fachen der humanen Exposition nach einer klinischen Dosis von 400 mg bzw. 500 mg ( $C_{max}$  basierend auf der ungebundenen Fraktion bei der jeweiligen Spezies) entsprach.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Poloxamer 188  
Povidon (E 1201)  
Magnesiumstearat (E 470b)

#### Filmbeschichtung

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum (E 553b)

*Zusätzlich in Bosulif 100 mg Filmtabletten*  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

*Zusätzlich in Bosulif 400 mg Filmtabletten*  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

*Zusätzlich in Bosulif 500 mg Filmtabletten*  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer opake 3-lagige PVC/ Polychlortrifluorethylen/ PVC-Blisterpackung versiegelt mit Durchdrückfolie auf der Rückseite, mit 14 oder 15 Tabletten.

### Bosulif 100 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton enthält 28, 30 oder 112 Tabletten.

### Bosulif 400 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton enthält 28 oder 30 Tabletten.

### Bosulif 500 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton enthält 28 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Bosulif 100 mg Filmtabletten

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

### Bosulif 400 mg Filmtabletten

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

### Bosulif 500 mg Filmtabletten

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

### **VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND**

Verschreibungspflichtig

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

### **PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

Bosulif 100 mg, Bosulif 400 mg, Bosulif 500 mg: Blisterpackung mit 28 Filmtabletten (N1)

Bosulif 100 mg: Blisterpackung mit 112 Filmtabletten

### **PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH**

Bosulif 100 mg, Bosulif 400 mg, Bosulif 500 mg: Blisterpackung mit 28 Filmtabletten

Bosulif 100 mg: Blisterpackung mit 112 Filmtabletten

### **REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND**

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

### **REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Floridsdorfer Hauptstraße 1

A-1210 Wien

Tel.: +43 (0)1 521 15-0

spcde-8v15bo-ft-0