

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bosulif 100 mg filmovertukne tabletter
Bosulif 400 mg filmovertukne tabletter
Bosulif 500 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Bosulif 100 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 400 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 400 mg bosutinib (som monohydrat).

Bosulif 500 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 500 mg bosutinib (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet.

Bosulif 100 mg filmovertukne tabletter

Gul, oval (bredde 5,6 mm, længde 10,7 mm), bikonveks, filmovertukket tablet præget med "Pfizer" på den ene side og "100" på den anden side.

Bosulif 400 mg filmovertukne tabletter

Orange, oval (bredde 8,8 mm, længde 16,9 mm), bikonveks, filmovertukket tablet præget med "Pfizer" på den ene side og "400" på den anden side.

Bosulif 500 mg filmovertukne tabletter

Rød, oval (bredde 9,5 mm, længde 18,3 mm), bikonveks, filmovertukket tablet præget med "Pfizer" på den ene side og "500" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bosulif er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- nydiagnosticeret Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloid leukæmi (Ph+ CML) i kronisk fase (CP).
- CP, accelereret fase (AP) eller blastfase (BP) Ph+ CML. Anvendes hos patienter, som tidligere er behandlet med en eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'ere) og hvor behandling med imatinib, nilotinib eller dasatinib ikke er egnet.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af CML.

Dosering

Nydiagnosticeret CP Ph+ CML

Den anbefalede dosis er 400 mg bosutinib 1 gang dagligt.

CP, AP eller BP Ph+ CML med resistens eller intolerance over for tidligere behandling

Den anbefalede dosis er 500 mg bosutinib 1 gang dagligt.

I de kliniske studier for begge indikationer fortsatte behandlingen med bosutinib, indtil sygdomsprogression eller intolerance over for behandlingen.

Dosisjustering

I det kliniske fase 1/2-studie med patienter med CML, som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling, var det tilladt at øge dosis fra 500 mg til 600 mg 1 gang dagligt sammen med føde hos patienter, hvor der ikke kunne påvises komplet hæmatologisk respons (CHR) ved uge 8 eller komplet cytogenetisk respons (CCyR) ved uge 12, og hvor patienten ikke havde bivirkninger af grad 3 eller højere, som kunne være relateret til studiemedicinen. I det kliniske fase 3-studie med patienter med nydiagnosticeret CP CML, som blev behandlet med bosutinib 400 mg, var det tilladt at øge dosis i trin på 100 mg til maksimalt 600 mg 1 gang dagligt sammen med føde, hvis der hos patienten ikke kunne påvises BCR-ABL-transskripter (breakpoint cluster region-Abelson) $\leq 10\%$ ved måned 3, hvis patienten ikke havde grad 3- eller 4-bivirkninger på punktet for dosisøgning, og hvis alle grad 2-ikke-hæmatologiske toksiciteter som minimum var reduceret til grad 1. I det kliniske fase 4-studie med patienter med Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 1 eller flere TKI'er, var dosisøgning fra 500 mg til 600 mg 1 gang dagligt sammen med føde tilladt hos patienter med utilfredsstillende respons eller med tegn på sygdomsprogression ved fravær af grad 3 eller 4 eller persisterende grad 2-bivirkninger.

I fase 1/2-studiet med patienter med CML, som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling, og som påbegyndte behandling med ≤ 500 mg, fik 93 (93/558; 16,7 %) patienter dosis øget til 600 mg dagligt.

I fase 3-studiet med patienter med nydiagnosticeret CP CML, som påbegyndte bosutinib-behandlingen med 400 mg, fik i alt 58 patienter (21,6 %) dosis øget til 500 mg dagligt. Desuden fik 10,4 % af patienterne i bosutinib-behandlingsgruppen dosis yderligere øget til 600 mg dagligt.

I fase 4-studiet med patienter med Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 1 eller flere TKI'er, og som påbegyndte bosutinib-behandlingen med 500 mg dagligt, fik 1 patient (0,6 %) dosis øget til 600 mg dagligt.

Doser over 600 mg/dag er ikke blevet undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Dosisjustering ved bivirkninger

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Hvis der udvikles klinisk signifikant moderat eller svær ikke-hæmatologisk toksicitet, skal behandlingen med bosutinib afbrydes. Behandlingen kan genoptages med en dosis, som er 100 mg lavere, og som tages 1 gang dagligt, når bivirkningerne er ophørt. Hvis det er klinisk relevant, kan det overvejes at vende tilbage til dosis fra før reduktionen, som tages 1 gang dagligt (se pkt. 4.4). Doser under 300 mg/dag har været anvendt til patienter, men virkningen er ikke klarlagt.

Forhøjede leveraminotransferaser: Ved stigning i leveraminotransferaser til $> 5 \times$ øvre normalgrænse (ULN) skal behandlingen med bosutinib afbrydes indtil bedring til $\leq 2,5 \times$ ULN, hvorefter behandlingen kan genoptages med 400 mg 1 gang dagligt. Hvis bedring tager mere end 4 uger, skal det overvejes at seponere bosutinib. Hvis der opstår aminotransferasestigninger $\geq 3 \times$ ULN samtidig

med bilirubinstigninger $> 2 \times \text{ULN}$ og basisk fosfatase $< 2 \times \text{ULN}$, skal bosutinib seponeres (se pkt. 4.4).

Diarré: Ved diarré af NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) grad 3-4 skal behandling med bosutinib afbrydes. Behandlingen kan genoptages med 400 mg 1 gang dagligt ved bedring til grad ≤ 1 (se pkt. 4.4).

Hæmatologiske bivirkninger

Det anbefales at reducere dosis i tilfælde af svær eller vedvarende neutropeni og trombocytopeni, som beskrevet i skema 1:

Skema 1 – Dosisjustering ved neutropeni og trombocytopeni

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ og/eller Trombocytter $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Afbryd behandling med bosutinib indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ og trombocytter $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Genoptag behandlingen med bosutinib i samme dosis, hvis bedring indtræder inden for 2 uger. Hvis blodtallene forbliver lave i mere end 2 uger, reduceres dosis efter bedring med 100 mg, og behandlingen genoptages. Hvis der igen opstår cytopeni, reduceres dosis med yderligere 100 mg efter bedring, og behandlingen genoptages. Doser under 300 mg/dag har været anvendt, men virkningen er ikke klarlagt.
---	--

^a ANC = absolut neutrofilital

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Da der er begrænset information vedrørende ældre, skal der udvises forsigtighed hos disse patienter.

Nyreinsufficiens

Patienter med serumkreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$ blev udelukket fra CML-studierne. I studierne blev der set øget eksponering (AUC – arealet under kurven) hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens.

Nydiagnosticeret CP Ph+ CML

Den anbefalede dosis hos patienter med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance (CL_{Cr}) 30-50 ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 300 mg bosutinib dagligt sammen med føde (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den anbefalede dosis hos patienter med svær nyreinsufficiens ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 200 mg bosutinib dagligt sammen med føde (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det kan overvejes at øge dosis til 400 mg 1 gang dagligt sammen med føde hos patienter med moderat nyreinsufficiens eller til 300 mg 1 gang dagligt hos patienter med svær nyreinsufficiens, hvis de ikke oplever svære eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis der ikke opnås et tilstrækkeligt hæmatologisk, cytogenetisk eller molekylært respons.

CP, AP og BP Ph+ CML med resistens eller intolerance over for tidligere behandling

Den anbefalede dosis hos patienter med moderat nyreinsufficiens (CL_{Cr} 30-50 ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 400 mg bosutinib dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den anbefalede dosis hos patienter med svær nyreinsufficiens ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) er 300 mg bosutinib dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det kan overvejes at øge dosis til 500 mg 1 gang dagligt hos patienter med moderat nyreinsufficiens og til 400 mg 1 gang dagligt hos patienter med svær nyreinsufficiens, der ikke oplevede svære eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis der ikke opnås et tilstrækkeligt hæmatologisk, cytogenetisk eller molekylært respons.

Hjertesygdomme

Patienter med ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom (f.eks. nyligt myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens eller ustabil angina) blev udelukket fra de kliniske studier. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med relevante hjertesygdomme (se pkt. 4.4).

Nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom

Patienter med nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom (f.eks. svær opkastning og/eller diarré) blev udelukket fra de kliniske studier. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Bosutinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Bosulif skal tages oralt 1 gang dagligt sammen med føde (se pkt. 5.2). Hvis en dosis glemmes i mere end 12 timer, skal patienten ikke have en ekstra dosis. Patienten skal tage den sædvanlige, ordinerede dosis den næste dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Leverinsufficiens (se pkt. 5.1 og 5.2)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forstyrrelser i leverfunktionen

Behandling med bosutinib er forbundet med stigning i serum-aminotransferaser (ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferase)).

Aminotransferasestigninger indtræder som regel tidligt i behandlingsforløbet (blandt de patienter, der fik aminotransferasestigning af en hvilken som helst grad, fik > 80 % det første gang inden for de første 3 måneder). Patienter, der får bosutinib, skal have testet deres leverfunktion, før behandlingen påbegyndes og månedligt i de første tre behandlingsmåneder samt efter klinisk behov.

Hos patienter med aminotransferasestigninger skal bosutinib midlertidigt afbrydes (og det skal overvejes at reducere dosis efter bedring til grad 1 eller *baseline*) og/eller seponeres.

Aminotransferasestigning kan være et tidligt tegn på lægemiddelinduceret leverskade, særligt hvis der samtidig ses stigning i bilirubin, og sådanne patienter skal behandles på passende vis (se pkt. 4.2 og 4.8).

Diarré og opkastning

Behandling med bosutinib er forbundet med diarré og opkastning. Bosulif bør anvendes med forsigtighed til patienter med nylig eller nuværende klinisk signifikant gastrointestinal sygdom og kun efter grundig afvejning af fordele og risici, da disse patienter blev udelukket fra de kliniske studier. Patienter med diarré og opkastning skal behandles med standardbehandling, inklusive antidiarrémidler eller antiemetika og/eller væskesubstitution. Diarre og opkastning kan desuden håndteres ved midlertidig afbrydelse af bosutinib, dosisreduktion og/eller seponering af bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8). Det antiemetiske middel domperidon kan potentielt forlænge QT-intervallet (QTc) og inducere torsades de pointes-arytmier, derfor skal samtidig administration undgås. Domperidon bør kun anvendes, hvis andre lægemidler ikke er effektive. I så fald er en individuel risk/benefit-vurdering obligatorisk, og patienten skal monitoreres for QTc-forlængelse.

Myelosuppression

Behandling med bosutinib er forbundet med myelosuppression, defineret som anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Der skal foretages komplet blodtælling hver uge i den første måned og herefter månedligt eller efter klinisk behov. Myelosuppression skal/kan behandles ved midlertidig afbrydelse af bosutinib, dosisreduktion og/eller seponering af bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Væskeretention

Behandling med bosutinib kan være forbundet med væskeretention, inklusive perikardie-effusion, pleuraeffusion, lungeødem og/eller perifert ødem. Patienterne skal monitoreres og behandles med standardbehandling. Væskeretention kan desuden behandles ved midlertidig afbrydelse af bosutinib, dosisreduktion og/eller seponering af bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Serumlipase

Der er set forhøjet serumlipase. Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen. Hvis lipasestigning er ledsaget af abdominale symptomer, skal behandlingen med bosutinib afbrydes og passende diagnostiske tiltag overvejes med henblik på udelukkelse af pankreatitis (se pkt. 4.2).

Infektioner

Bosutinib kan gøre patienterne mere modtagelige for bakterie-, svampe- og protozoainfektioner.

Proarytmisk potentiale

Der er set QTc-forlængelse uden ledsagende arytmier. Bosutinib skal administreres med forsigtighed hos patienter, der har QTc-forlængelse i anamnesen eller prædisposition herfor, hos patienter, der har ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom, herunder nyligt myokardieinfarkt, hjerterinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi, og hos patienter, der tager lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet (f.eks. antiarytmika og andre stoffer, der kan forlænge QT (pkt. 4.5)). Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi kan forstærke denne effekt yderligere.

Det anbefales at monitorere patienten for påvirkning af QTc-intervallet, og det anbefales at tage et *baseline*-EKG, inden behandlingen med bosutinib påbegyndes, samt efter klinisk behov. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres inden administration af bosutinib og monitoreres periodisk under behandlingen.

Nyreinsufficiens

Behandling med bosutinib kan resultere i en klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen hos CML-patienter. I kliniske studier er der observeret en nedsættelse over tid i den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) hos patienter, der blev behandlet med bosutinib. Hos patienter med nydiagnosticeret CP CML, der blev behandlet med 400 mg, var median nedsættelsen i eGFR fra *baseline* 11,1 ml/min/1,73 m² efter 1 år og 14,1 ml/min/1,73 m² efter 5 år for patienter i behandling. Behandlingsnaive CML-patienter, der blev behandlet med 500 mg, udviste en median eGFR nedsættelse på 9,2 ml/min/1,73 m² efter 1 år, 12,0 ml/min/1,73 m² efter 5 år og 16,6 ml/min/1,73 m² efter 10 år for patienter i behandling. Hos patienter med tidligere behandlet CP og CML i fremskreden fase, der blev behandlet med 500 mg, var median eGFR nedsættelse på

7,6 ml/min/1,73 m² efter 1 år, 12,3 ml/min/1,73 m² efter 5 år og 15,9 ml/min/1,73 m² efter 10 år for patienter i behandling. Hos patienter med Ph⁺ CML, som tidligere var blevet behandlet med 1 eller flere TKI'er, der blev behandlet med 500 mg, var median eGFR nedsættelse i forhold til *baseline*, 9,2 ml/min/1,73 m² efter 1 år og 14,5 ml/min/1,73 m² efter 4 år for patienter i behandling.

Det er vigtigt at vurdere nyrefunktionen, inden behandling indledes, og at monitorere den tæt under bosutinib-behandlingen med særlig opmærksomhed hos patienter med eksisterende nyreproblemer, og hos patienter med risiko for renal dysfunktion, herunder samtidig anvendelse af potentielt nefrotoksiske lægemidler, såsom diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin receptor-antagonister og non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

I et studie med studiedeltagere med nyreinsufficiens sås øget bosutinib-eksponering hos patienter med moderat og svær nyreinsufficiens. Dosisnedsættelse anbefales hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med serumkreatinin > 1,5 x ULN blev udelukket fra CML-studier. Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser blev der i studierne set øget eksponering (AUC) hos patienter, der ved behandlingsstart havde moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kliniske data er meget begrænsede (n = 3) for CML-patienter med moderat nyreinsufficiens, som fik en øget dosis på 600 mg bosutinib.

Asiatisk race

Ifølge farmakokinetiske populationsanalyser havde asiater en lavere clearance, hvilket gav anledning til øget eksponering. Disse patienter skal derfor nøje overvåges for bivirkninger, især i tilfælde af dosiseskalering.

Alvorlige hudreaktioner

Bosutinib kan fremkalde alvorlige hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Bosutinib skal seponeres permanent hos patienter, som får en alvorlig hudreaktion under behandlingen.

Tumorlysesyndrom

På grund af den mulige forekomst af tumorlysesyndrom (TLS), anbefales det at korrigeret klinisk signifikant dehydrering samt at behandle høje urinsyreniveauer inden behandling med bosutinib (se pkt. 4.8).

Reaktivering af hepatitis B

Hos kroniske bærere af hepatitis B (HBV) er der forekommet reaktivering af virus, efter at patienten har fået en BCR-ABL tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller fatalt udfald.

Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandlingen med bosutinib. Før initiering af behandlingen hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom) og hos patienter, der testes HBV-positive under behandlingen, bør der konsulteres eksperter i leversygdomme og i behandling af hepatitis B. Bærere af HBV, der har behov for behandling med bosutinib, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.8).

Fotosensitivitet

Eksponering for direkte sollys eller ultraviolet (UV) stråling bør undgås eller minimeres på grund af risikoen for fotosensitivitet relateret til bosutinib-behandlingen. Patienterne bør instrueres i at anvende fx beskyttende tøj eller solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Cytochrom P-450 (CYP)3A-hæmmere

Samtidig brug af bosutinib og potente eller moderate CYP3A-hæmmere skal undgås, da det vil medføre højere bosutinib-plasmakonzentrationen (se pkt. 4.5).

Det anbefales, om muligt, at vælge et andet lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for CYP3A-hæmning.

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent eller moderat CYP3A-hæmmer sammen med bosutinib, skal det overvejes at afbryde behandlingen med bosutinib eller at reducere bosutinibdosis.

CYP3A-induktorer

Samtidig brug af bosutinib og potente eller moderate CYP3A-induktorer skal undgås, da det vil medføre lavere bosutinib-plasmakonzentrationen (se pkt. 4.5).

Virkning af fødevarer

Grapefrugt-produkter, herunder grapefrugtjuice, og andre fødevarer, der vides at hæmme CYP3A, skal undgås (se pkt. 4.5).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet a 100 mg, 400 mg eller 500 mg. Patienter på diæt med lavt natriumindhold bør informeres om, at det i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på bosutinib

CYP3A-hæmmere

Samtidig brug af bosutinib og potente CYP3A-hæmmere (inklusive men ikke begrænset til itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, grapefrugt-produkter inklusive grapefrugtjuice) eller moderate CYP3A-hæmmere (inklusive men ikke begrænset til fluconazol, ciprofloxacin, erythromycin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) bør undgås, da det vil medføre højere bosutinib-plasmakonzentration.

Der skal udvises forsigtighed, hvis der anvendes svage CYP3A-hæmmere samtidig med bosutinib.

Ved samtidig administration anbefales det, om muligt, at vælge et andet lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for CYP3A-enzymhæmning.

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent eller moderat CYP3A-hæmmer under behandlingen med bosutinib, skal det overvejes at afbryde behandlingen med bosutinib eller at reducere bosutinibdosis.

I et studie med 24 raske frivillige studiedeltagere, der fik 400 mg ketoconazol (en stærk CYP3A-hæmmer) 5 gange dagligt sammen med en enkelt dosis af 100 mg bosutinib under faste, øgede ketoconazol bosutinib- $C_{\max}$ 5,2 gange og bosutinib-AUC 8,6 gange i forhold til niveauerne ved administration af bosutinib alene.

I et studie med 20 raske frivillige studiedeltagere, der fik en enkelt dosis på 125 mg aprepitant (en moderat CYP3A-hæmmer) sammen med en enkelt dosis på 500 mg bosutinib uden faste, øgede aprepitant bosutinib- $C_{\max}$ 1,5 gange og bosutinib-AUC 2,0 gange i forhold til niveauerne ved administration af bosutinib alene.

CYP3A-induktorer

Samtidig brug af bosutinib og potente CYP3A-induktorer (inklusiv men ikke begrænset til carbamazepin, phenytoin, rifampicin, perikon) eller moderate CYP3A-induktorer (inklusive men ikke begrænset til bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør undgås, da det vil medføre lavere bosutinib-plasmakonzentration.

Baseret på den store reduktion i bosutinib-eksponeringen når det blev administreret sammen med rifampicin, er det sandsynligvis ikke tilstrækkeligt at øge bosutinibdosis for at kompensere for den reducerede eksponering ved administration sammen med potente eller moderate CYP3A-induktorer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis svage CYP3A-induktorer administreres samtidig med bosutinib.

Efter samtidig administration af en enkelt dosis bosutinib og 6 daglige doser af 600 mg rifampicin til 24 raske frivillige studiedeltagere efter fødeindtagelse faldt bosutinibeksponeringen ($C_{\max}$ og AUC) til hhv. 14 % og 6 % af de værdier, der blev set, når bosutinib 500 mg blev administreret alene.

Protonpump hæmmere (PPI'er)

Der skal udvises forsigtighed, når bosutinib administreres samtidig med protonpump hæmmere (PPI'er). Det bør overvejes at anvende korttidsvirkende antacida i stedet for PPI'er, og bosutinib og antacida skal om muligt administreres på separate tidspunkter (f.eks. kan bosutinib tages om morgenen og antacida om aftenen). Bosutinib udviser pH-afhængig vandopløselighed *in vitro*. Når en enkelt dosis oral bosutinib (400 mg) blev administreret samtidig med gentagne orale doser lansoprazol (60 mg) i et studie med 24 raske fastende studiedeltagere, faldt bosutinib- $C_{\max}$ og bosutinib-AUC til hhv. 54 % og 74 % af de værdier, der blev set, når bosutinib (400 mg) blev administreret alene.

Bosutinibs virkning på andre lægemidler

I et studie med 27 raske frivillige studiedeltagere, der fik en enkelt dosis på 500 mg bosutinib sammen med en enkelt dosis på 150 mg dabigatranetexilatmesilat (substrat for P-glykoprotein (P-gp)) uden faste, øgede bosutinib ikke $C_{\max}$ eller AUC for dabigatran i forhold til niveauerne ved administration af dabigatranetexilatmesilat alene. Studiets resultater tyder på, at bosutinib ikke udviser klinisk relevante P-gp-hæmmende virkninger.

Et *in vitro*-studie tyder på, at lægemiddelinteraktioner som følge af bosutinibs induktion af metaboliseringen af lægemidler, der er substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, er usandsynlig ved terapeutiske doser.

In vitro-studie tyder på, at kliniske relevante lægemiddelinteraktioner som følge af bosutinibs hæmning af metaboliseringen af lægemidler, der er substrater for CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, er usandsynlig ved terapeutiske doser.

In vitro-studier tyder på, at bosutinib har lavt potentiale for at hæmme brystcancer-resistensprotein (BCRP, systemisk), organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk anion-transportør (OAT)1, OAT3, organisk kation-transportør (OCT)2 i klinisk relevante koncentrationer, men har muligvis potentiale for at hæmme BCRP i mave-tarmkanalen og OCT1.

Antiarytmika og andre substanser, der kan forlænge QT

Bosutinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har eller kan udvikle QT-forlængelse, herunder patienter, der tager antiarytmika såsom amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol eller andre lægemidler, der kan føre til QT-forlængelse, såsom chloroquin, halofantrin, clarithromycin, domperidon, haloperidol, methadon og moxifloxacin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med bosutinib og i mindst 1 måned efter den sidste dosis for at undgå graviditet under behandlingen med

bosutinib. Derudover skal patienten informeres om, at opkastning eller diarré kan nedsætte virkningen af orale kontrceptiva, ved at hindre fuldstændig absorption.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af bosutinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det frarådes at anvende bosutinib under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception. Gravide kvinder og kvinder, der bliver gravide under behandling med bosutinib, skal oplyses om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om bosutinib og dets metabolitter udskilles i human mælk. I et forsøg med administration af [¹⁴C]-radioaktivt mærket bosutinib hos rotter blev der påvist udskillelse af bosutinib-afledt radioaktivitet i mælken (se pkt. 5.3). En potentiel risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Amning bør afbrydes under behandlingen med bosutinib.

Fertilitet

Baseret på prækliniske fund har bosutinib potentiale til at nedsætte forplantningsevnen og fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

Mandlige patienter i behandling med bosutinib bør søge råd vedrørende indsamling og opbevaring af sæd inden behandlingen, på grund af muligheden for nedsat fertilitet som følge af behandling med bosutinib.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bosutinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis en patient, der tager bosutinib, oplever svimmelhed, træthed, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, der potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner på sikker vis, skal patienten dog afstå fra sådanne aktiviteter, så længe bivirkningen varer ved.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

I alt 1.372 patienter med leukæmi blev behandlet med mindst 1 dosis bosutinib som enkeltstof-behandling. Den mediane behandlingsvarighed var 26,30 måneder (interval: 0,03-170,49 måneder). Det var enten nydiagnosticerede patienter med CML i kronisk fase eller patienter med CML i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase eller med Ph⁺ akut lymfoblastisk leukæmi (ALL), som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling. Af disse patienter deltog 268 (startdosis på 400 mg) og 248 (startdosis på 500 mg) i de 2 fase 3-studier hos tidligere ikke-behandlede CML-patienter, 60 (startdosis på 400 mg) deltog i et fase 2-studie hos tidligere ikke-behandlede CML-patienter, 570 og 63 (fase 2: startdosis på 500 mg) deltog i de 2 fase 1/2-studier hos tidligere behandlede patienter med Ph⁺-leukæmi, og 163 (startdosis på 500 mg) deltog i et fase 4-studie hos tidligere behandlede CML-patienter. Den mediane behandlingsvarighed var henholdsvis 55,1 måneder (interval: 0,2-60,05 måneder), 61,6 måneder (0,03-145,86 måneder), 15,3 måneder (interval: 0,3-21,8 måneder), 11,1 måneder (interval: 0,03-170,49 måneder), 30,2 måneder (interval: 0,2-85,6 måneder) og 37,80 måneder (interval: 0,16-50,0 måneder). Sikkerhedsanalyserne indeholdt data fra et gennemført udvidet studie.

Der blev set mindst 1 bivirkning af alle grader hos 1.349 (98,3%) af patienterne. De hyppigste bivirkninger rapporteret hos $\geq 20\%$ af patienterne var diarré (80,4%), kvalme (41,5%), abdominalsmerter (35,6%), trombocytopeni (34,4%), opkastning (33,7%), udslæt (32,8%), forhøjet ALAT (28,0%), anæmi (27,2%), pyreksi (23,4%), forhøjet ASAT (22,5%), træthed (32%) og hovedpine (20,3%). Der blev set mindst 1 grad 3- eller 4-bivirkning hos 943 (68,7%) af patienterne. Grad 3- eller grad 4-bivirkningerne set hos $\geq 5\%$ af patienterne var trombocytopeni (19,7%), forhøjet ALAT (14,6%), neutropeni (10,6%), diarré (10,6%), anæmi (10,3%), forhøjet lipase (10,1%), forhøjet ASAT (6,7%) og udslæt (5,0%).

Skema over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er set hos patienter i kliniske studie med bosutinib (skema 2).

Bivirkningsdata er evalueret fra 1.372 patienter, som har fået mindst 1 dosis bosutinib som enkeltstofbehandling. Det var enten patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase eller patienter med CML i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase, der var resistente eller intolerante over for tidligere behandlinger eller patienter med Ph+ akut lymfoblastær leukæmi (ALL). Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Skema 2 – Bivirkninger ved bosutinib*

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Luftvejsinfektion (herunder infektion i nedre luftveje, viral infektion i luftvejene, infektion i øvre luftveje, viral infektion i øvre luftveje), nasopharyngitis
Almindelig	Pneumoni (herunder atypisk pneumoni, bakteriel pneumoni, mykotisk pneumoni, nekrotiserende pneumoni, streptokok-pneumoni), influenza (herunder H1N1-influenza), bronkitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom **
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Trombocytopeni (herunder nedsat trombocytal), neutropeni (herunder nedsat neutrofilal), anæmi (herunder nedsat hæmoglobin, nedsat erytrocyttal)
Almindelig	Leukopeni (herunder nedsat antal hvide blodlegemer)
Ikke almindelig	Febril neutropeni, granulocytopeni
Immunsystemet	
Almindelig	Lægemiddeloverfølsomhed
Ikke almindelig	Anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering, hyperkaliæmi (herunder forhøjet kalium i blodet), hypofosfatæmi (herunder nedsat fosfat i blodet)
Nervesystemet	
Meget almindelig	Svimmelhed, hovedpine
Almindelig	Smagsforstyrrelser
Øre og labyrint	
Almindelig	Tinnitus
Hjerte	
Almindelig	Perikardieeffusion
Ikke almindelig	Pericarditis
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypertension (herunder forhøjet blodtryk, forhøjet systolisk blodtryk, essentiel hypertension, hypertensiv krise)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Pleuraeffusion, dyspnø, hoste
Almindelig	Pulmonal hypertension (herunder pulmonal arteriel hypertension, forhøjet blodtryk i lungearterierne), respirationssvigt
Ikke almindelig	Akut lungeødem (herunder lungeødem)
Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	

Meget almindelig	Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter (herunder abdominalt ubehag, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominal ømhed, gastrointestinale smerter)
Almindelig	Gastrointestinal blødning (herunder anal blødning, gastrisk blødning, tarmblødning, nedre gastrointestinal blødning, rektal blødning, øvre gastrointestinal blødning), pankreatitis (herunder akut pankreatitis), gastritis
Lever og galdeveje	
Almindelig	Hepatotoksicitet (herunder hepatitis, toksisk hepatitis, leversygdom), abnorm leverfunktion (herunder forhøjede leverenzymmer, abnorm leverfunktionstest, forhøjet leverfunktionstest, forhøjede transaminaser)
Ikke almindelig	Lever-skade (herunder lægemiddelinduceret lever-skade, hepatocellulær skade)
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt (herunder makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt), pruritus
Almindelig	Fotosensitivitetsreaktion (herunder polymorft lysudslæt), urticaria, akne
Ikke almindelig	Erythema multiforme, eksfoliativt udslæt, medicinudslæt
Ikke kendt	<u>Stevens-Johnsons syndrom</u> **, <u>toksisk epidermal nekrolyse</u> **
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter
Almindelig	Myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Akut nyreskade, nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Ødem (herunder øjenlågsødem, ansigtsødem, generaliseret ødem, lokalt ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, periorbital hævelse, hævede øjenlåg), pyreksi, træthed (herunder asteni, utilpashed)
Almindelig	Brystmerter (herunder brystgener), smerter
Undersøgelser	
Meget almindelig	Forhøjet lipase (herunder hyperlipasæmi), forhøjet alanin-aminotransferase (herunder unormal alanin-aminotransferase), forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet blodkreatinin
Almindelig	QT-forlængelse på elektrokardiogram (herunder langt QT-syndrom), forhøjet amylase (herunder hyperamylasæmi), forhøjet serumkreatin-fosfokinase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet bilirubin i blodet (herunder hyperbilirubinæmi, forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet ukonjugeret bilirubin)

** Bivirkning identificeret efter markedsføringen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedenstående beskrivelser er baseret på en sikkerhedspopulation på 1.372 patienter, der fik mindst 1 dosis bosutinib og havde nydiagnosticeret CML i kronisk fase, eller som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling med CP, AP eller BP CML eller Ph+ ALL.

Blod og lymfesystem

Ud af de 372 patienter (27,1 %) med bivirkningen anæmi seponerede 6 patienter bosutinib på grund af anæmi. Maksimal toksicitet af grad 1 forekom hos 95 patienter (25,5 %), af grad 2 hos 135 patienter (36,3 %), af grad 3 hos 113 patienter (30,4 %) og af grad 4 hos 29 patienter (7,8 %). Mediantiden til første hændelse var 29 dage (interval: 1-3.999 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 22 dage (interval: 1-3.682 dage).

Ud af de 209 patienter (15,2 %), der indberettede bivirkninger i form af neutropeni, seponerede 19 patienter bosutinib på grund af neutropeni. Maksimal toksicitet af grad 1 forekom hos 19 patienter (9,1 %), grad 2 hos 45 patienter (21,5 %), grad 3 hos 95 patienter (45,5 %) og grad 4 hos 50 patienter (23,9 %). Blandt disse patienter var mediantiden til første hændelse 56 dage (interval: 1-1.769 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 15 dage (interval: 1-913 dage).

Ud af de 472 patienter (34,4 %), der rapporterede bivirkninger i form af trombocytopeni, seponerede 42 patienter bosutinib på grund af trombocytopeni. Maksimal toksicitet af grad 1 forekom hos 114 patienter (24,2 %), grad 2 hos 88 patienter (18,6 %), grad 3 hos 172 patienter (36,4 %) og grad 4 hos 98 patienter (20,8 %). Blandt disse patienter var mediantiden til første hændelse 28 dage (interval: 1-1.688 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 15 dage (interval: 1-3.921 dage).

Lever og galdeveje

Hos de patienter, der rapporterede forhøjet ALAT eller ASAT (alle grader), var mediantid til indtræden 29 dage med et interval på 1 til 3.995 dage for ALAT og ASAT. Medianvarigheden af en hændelse var 17 dage (interval: 1-1.148 dage) for ALAT og 15 dage (interval: 1-803 dage) for ASAT.

Der forekom to tilfælde, som var i overensstemmelse med lægemiddelinduceret leverskade (defineret som samtidige stigninger i ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ med total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ og med basisk fosfatase $< 2 \times \text{ULN}$) uden alternative årsager hos 2 studiedeltagere ud af 1.711 (0,1%) behandlet med bosutinib.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B i forbindelse med BCR-ABL tyrosinkinasehæmmere er beskrevet. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, resulterende i levertransplantation eller fatalt udfald (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanal

Ud af de 1.103 patienter (80,4 %), der oplevede diarré, seponerede 14 patienter bosutinib på grund af dette. Der blev givet samtidig medicinering mod diarré hos 756 patienter (68,5 %). Maksimal toksicitet af grad 1 forekom hos 575 patienter (52,1 %), grad 2 hos 383 patienter (34,7 %), grad 3 hos 144 patienter (13,1 %), og 1 patient (0,1 %) havde en grad 4-hændelse. Blandt studiedeltagerne med diarré var mediantiden til første hændelse 2 dage (interval: 1-2.702 dage), og medianvarigheden pr. hændelse var 2 dage (interval: 1-4.247 dage).

Blandt de 1.103 patienter med diarré afbrød 218 patienter (19,8 %) behandlingen, og 208 af disse patienter (95,4 %) genoptog senere bosutinib-behandlingen. Af de patienter, der genoptog behandlingen, var der 201 patienter (96,6 %), som ikke efterfølgende fik diarré, eller som ikke efterfølgende seponerede bosutinib på grund af diarré.

Hjerte

Syv patienter (0,5 %) oplevede forlængelse af QTcF (over 500 msek.). Elleve patienter (0,8%) fik QTcF-forlængelse > 60 msek. i forhold til *baseline*. Patienter med ukontrolleret eller signifikant kardiovaskulær sygdom, inklusive forlænget QT-interval, ved *baseline* blev ikke inkluderet i kliniske studier (se pkt. 5.1 og 5.3).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Erfaringen med overdosering af bosutinib i kliniske studier begrænser sig til enkeltstående tilfælde. Patienter, der tager en overdosis bosutinib, skal observeres og have passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EA04.

Virkningsmekanisme

Bosutinib tilhører en farmakologisk klasse af lægemidler, der kaldes kinasehæmmere. Bosutinib hæmmer den abnorme BCR-ABL-kinase, der fremmer CML. Modelleringsforsøg tyder på, at bosutinib binder kinasedomænet i BCR-ABL. Bosutinib hæmmer også kinaserne af Src-familien, herunder Src, Lyn og Hck. Bosutinib hæmmer PDGF-receptoren (platelet derived growth factor) og c-Kit i minimal grad.

I *in vitro*-studier hæmmer bosutinib proliferationen og overlevelsen af etablerede CML-cellelinjer, Ph⁺ akut lymfoblastisk leukæmi-cellelinjer og patientderiverede primære primitive CML-celler. Bosutinib hæmmede 16 af 18 imatinib-resistente former af BCR-ABL udtrykt i murine myeloide cellerlinjer. Bosutinibbehandling reducerede størrelsen af CML-tumorer, der voksede i nøgne mus, og hæmmede væksten af murine myeloide tumorer, der udtrykte imatinib-resistente former af BCR-ABL. Bosutinib hæmmer også receptortyrosinkinase c-Fms, EphA- og B-receptorer, Trk-familie-kinaserne, Axl-familie-kinaserne, Tec-familie-kinaserne, visse medlemmer af ErbB-familien, non-receptortyrosinkinasen Csk, serin-/treonine-kinaserne fra Ste20-familien og to calmodulin-afhængige proteinkinaser.

Farmakodynamisk virkning

Virkningen af bosutinib 500 mg på QTc blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet (med hensyn til bosutinib), enkelt dosis- overkrydsningsstudie med placebokontrol og aktivkontrol (åben moxifloxacin) udført med raske frivillige studiedeltagere.

Data fra dette studie tyder på, at bosutinib ikke forlænger QT-intervallet hos raske frivillige ved dosis på 500 mg dagligt sammen med føde eller under forhold, der giver anledning til supratherapeutiske plasmakoncentrationer. Efter administration af en enkelt oral dosis bosutinib 500 mg (terapeutisk dosis) og bosutinib 500 mg sammen med ketoconazol 400 mg (for at opnå supratherapeutiske bosutinib-koncentrationer) hos raske frivillige studiedeltagere var den øvre grænse af det et-sidede 95 % konfidensinterval (CI) omkring den gennemsnitlige ændring i QTc-intervallet under 10 msek. på alle tidspunkter efter indgivelsen, og der blev ikke set bivirkninger, der tydede på forlængelse af QTc-intervallet.

I et studie med studiedeltagere med nedsat leverfunktion blev der set en stigende hyppighed af QTc-forlængelse > 450 msek. i takt med faldende leverfunktion. I det kliniske fase I/II-studie med patienter med Ph⁺ leukæmi, der tidligere var blevet behandlet, og som fik behandling med bosutinib 500 mg, blev der set QTcF-stigning > 60 msek. i forhold til *baseline* hos 9 (1,6 %) ud af 570 patienter. I det kliniske fase 3-studie med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase, som blev behandlet med bosutinib 400 mg, var der ingen patienter i bosutinib-behandlingsgruppen (N=268) med en QTcF-stigning på > 60 msek. i forhold til *baseline*. I det kliniske fase 3-studie med patienter med nydiagnosticeret Ph⁺ CP CML, som blev behandlet med bosutinib 500 mg, blev der set QTcF-stigninger > 60 msek. i forhold til *baseline* hos 2 (0,8 %) ud af 248 patienter, der fik bosutinib. I det kliniske fase 4-studie med patienter med Ph⁺ CML, som tidligere havde fået behandling med 1 eller flere TKI'er, og som fik behandling med bosutinib 500 mg (N=163), var der ingen patienter

med en QTcF-stigning > 60 msek. i forhold til *baseline*. Det kan ikke udelukkes, at bosutinib har proarytmisk potentiale.

Klinisk virkning

Klinisk studie med patienter med tidligere ubehandlet CML i kronisk fase.

Bosutinib 400 mg-studie

Der blev udført et åbent 2-arms fase 3 multi-center *superiority*-forsøg for at undersøge virkning og sikkerhed af bosutinib 400 mg 1 gang dagligt alene sammenlignet med imatinib 400 mg 1 gang dagligt alene hos voksne patienter med nydiagnosticeret Ph⁺ CP CML. I forsøget blev 536 patienter (268 i hver behandlingsgruppe) med nydiagnosticeret Ph⁺ eller Ph⁻ CP CML (intent-to-treat-population (ITT)) randomiseret, herunder 487 patienter med Ph⁺ CML med b2a2- og/eller b3a2-transskripter og *baseline*-BCR-ABL-kopier > 0 (modificeret intent-to-treat-population (mITT)).

Det primære effektendepunkt var andelen, der udviste major molekylært respons (MMR) efter 12 måneder (48 uger) i bosutinib-behandlingsgruppen, sammenlignet med andelen i imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen. MMR blev defineret som $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL-forhold efter international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion i forhold til standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering.

De væsentligste sekundære endepunkter omfattede komplet cytogenetisk respons (CCyR) efter 12 måneder, varighed af CCyR, varighed af MMR, hændelsesfri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS). CCyR ved måned 12, blev defineret som fravær af Ph⁺ metafaser i kromosombåndanalyse af ≥ 20 metafaser derivet fra knoglemarvsaspirat eller MMR, hvis der ikke var en tilstrækkelig cytogenetisk vurdering. P-værdierne for effektendepunkt ud over MMR efter 12 måneder og CCyR efter 12 måneder er ikke blevet justeret for flere sammenligninger.

Baseline-egenskaberne for mITT-populationen var godt afbalanceret mellem de 2 behandlingsgrupper med hensyn til alder (medianalderen var 52 år for bosutinib-gruppen og 53 år for imatinib-gruppen, og henholdsvis 19,5 % og 17,4 % af patienterne var 65 år eller ældre), køn (henholdsvis 42,3 % og 44,0 % kvinder), race (henholdsvis 78,0 % og 77,6 % kaukasiske, 12,2 % og 12,4 % asiatiske, 4,1 % og 4,1 % sorte eller afroamerikanske og 5,7 % og 5,4 % andet og 1 ukendt i imatinib-gruppen), og Sokal-risikoscore (lav risiko henholdsvis 35,0 % og 39,4 %, mellemhøj risiko 43,5 % og 38,2 %, høj risiko 21,5 % og 22,4 %).

Efter opfølgning på 60 måneder i mITT-populationen fik 60,2 % af de patienter, der blev behandlet med bosutinib (N=246) og 59,8 % af de patienter, der blev behandlet med imatinib (N=239) stadig førstevalgsbehandling.

Efter opfølgning på 60 måneder i mITT-populationen var seponering på grund af sygdomsprogression til AP eller BP CML for bosutinib-behandlede patienter på 0,8 % sammenlignet med 1,7 % for imatinib-behandlede patienter. Seks bosutinib-patienter (2,4 %) og 7 imatinib-patienter (2,9 %) ændredes til AP CML eller BP CML. Seponering på grund af suboptimalt respons eller manglende terapeutisk virkning i henhold til investigators vurdering forekom for 5,3 % af patienterne i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med 15,5 % af patienterne i imatinib-behandlingsgruppen. Tolv patienter på bosutinib (4,9 %) og 14 patienter på imatinib (5,8 %) døde i løbet af studiet. Der forekom ikke yderligere transformeringer i ITT-populationen, der var 2 yderligere dødsfald i bosutinib-armen i ITT-populationen.

Resultaterne for MMR og CCyR er opsummeret i skema 3.

Skema 3 – Oversigt over major molekylært respons (MMR) ved måned 12 og 18 og komplet cytogenetisk respons (CCyR) ved måned 12, efter behandlingsgruppe i mITT-populationen

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Odds-ratio (95 % CI) ^a
Major molekylært respons			
MMR ved måned 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)
1-sidet p-værdi	0,0100 ^b		
MMR ved måned 18, n (%) (95 % CI)	140 (56,9) (50,7-63,1)	115 (47,7) (41,4-54,0)	1,45 (1,02-2,07)
1-sidet p-værdi	0,0208 ^c		
Komplet cytogenetisk respons			
CCyR ved måned 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)
1-sidet p-værdi	0,0037 ^b		

Bemærk: MMR blev defineret som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-forhold efter international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering. Komplet cytogenetisk respons blev defineret som fravær af Ph⁺ metafaser i kromosombåndanalyse af ≥ 20 metafaser deriveret fra knoglemarvsaspirat eller MMR, hvis en tilstrækkelig cytogenetisk vurdering ikke var tilgængelig.

Forkortelser: BCR-ABL=*breakpoint cluster region*-Abelson; CI=konfidensinterval;

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR=komplet cytogenetisk respons; mITT=modificeret intent-to-treat;

MMR=*major molekylær respons*; N/n=antal patienter; Ph⁺= Philadelphia-kromosompositiv.

^a Justeret for geografisk region og Sokal-score ved randomisering.

^b Statistisk signifikant sammenligning på det forhåndsdefinerede signifikansniveau; baseret på CMH-test, der er stratificeret efter geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

^c Baseret på CMH-test, der er stratificeret efter geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Ved måned 12 var MR⁴-frekvensen (defineret som $\leq 0,01$ % BCR-ABL (svarende til ≥ 4 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 9.800 ABL-transskripter) højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen (henholdsvis 20,7 % (95 % CI: 15,7 %, 25,8 %) og 12,0 % (95 % CI: 7,9 %, 16,1 %), odds-ratio (OR) 1,88 (95 % CI: 1,15, 3,08), 1-sidet p-værdi=0,0052).

Ved måned 3, 6 og 9 var andelen af patienter med MMR højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen (skema 4).

Skema 4 – Sammenligning af MMR ved måned 3, 6 og 9 efter behandling i mITT-populationen

Tid	Antal (%) forsøgspersoner med MMR		Odds-ratio (95 % CI) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Måned 3 (95 % CI)	10 (4,1) (1,6-6,5)	4 (1,7) (0,0-3,3)	2,48 (0,77-7,98)
1-sidet p-værdi ^b	0,0578		
Måned 6 (95 % CI)	86 (35,0) (29,0-40,9)	44 (18,3) (13,4-23,1)	2,42 (1,59-3,69)
1-sidet p-værdi ^b	< 0,0001		
Måned 9 (95 % CI)	104 (42,3) (36,1-48,4)	71 (29,5) (23,7-35,2)	1,78 (1,22-2,60)
1-sidet p-værdi ^b	0,0015		

Bemærk: Procentdelen er baseret på antallet af patienter i hver behandlingsgruppe. MMR blev defineret som $\leq$

0,1% BCR ABL/ABL-forhold på international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering.

Forkortelser: BCR ABL=*breakpoint cluster region* Abelson; CI=konfidensinterval; CMH=Cochran Mantel-Haenszel; mITT=modificeret intent to treat; MMR=major molekylært respons; N=antal patienter.

^a Justeret for geografisk region og Sokal-score ved randomisering.

^b Baseret på CMH-test, der er stratificeret efter geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Ved måned 60 var andelen af patienter med MMR, MR⁴ og MR^{4.5} i mITT-populationen højere i bosutinib-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (skema 5). MMR-raterne ved måned 60 på tværs af Sokal-risikoundergrupper er opsummeret i skema 6.

Skema 5 - Oversigt over molekylært respons ved måned 60 i mITT-populationen

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Odds-ratio (95 % CI) ^a
Molekylært respons ved måned 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)

Bemærk: MMR/MR⁴/MR^{4.5} blev defineret som $\leq 0,1/0,01/0,0032$ % BCR-ABL/ABL-forhold på international skala (svarende til $\geq 3/4/4,5$ log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 3.000/9.800/30.990 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering.

Forkortelser: BCR-ABL=*breakpoint cluster region*-Abelson; CI=konfidensinterval; mITT=modificeret intent-to-treat; MMR=major molekylært respons; N/n=antal patienter.

^a Justeret for geografisk region og Sokal-score ved randomisering.

Skema 6 - Oversigt over MMR ved måned 60 efter Sokal-risikoscore i mITT-populationen

Respons	Bosutinib	Imatinib	Odds-ratio (95 % CI)
Lav Sokal-risiko 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)
Mellemhøj Sokal-risiko 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)
Høj Sokal-risiko 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)

Bemærk: Procentdelen er baseret på antallet af patienter i hver behandlingsgruppe. MMR blev defineret som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-forhold på international skala (svarende til ≥ 3 log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med minimum 3.000 ABL-transskripter i henhold til centrallaboratoriets vurdering.

Forkortelser: BCR-ABL=*breakpoint cluster region*-Abelson; CI=konfidensinterval; mITT=modificeret intent-to-treat; MMR=major molekylært respons; N/n=antal patienter.

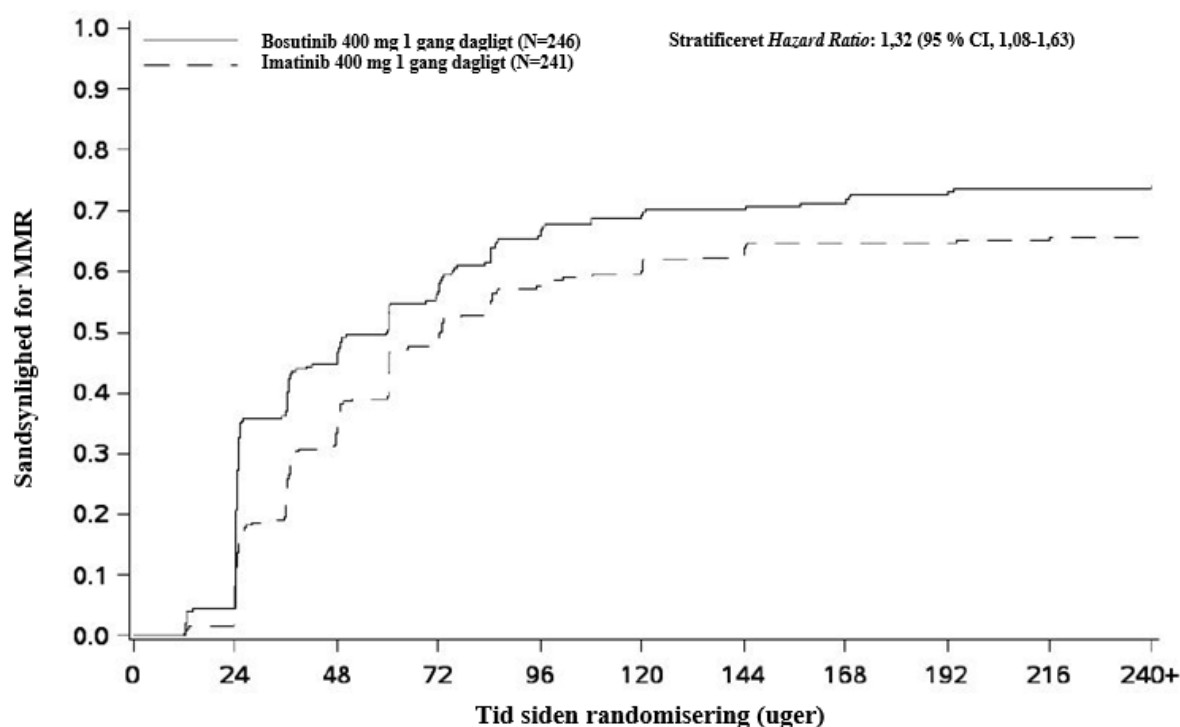
Den kumulative forekomst af CCyR, justeret for konkurrerende risiko for afbrydelse af behandlingen uden CCyR, var højere i bosutinib-behandlingsgruppen sammenlignet med imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen (83,3 % (95 % CI: 78,1 %-87,4 %) over for 76,8 % (95 % CI: 70,9 %-81,6 %) ved måned 60; hazard ratio [HR] fra en stratificeret proportionel underfordelingsrisikomodell: 1,35, (95 % CI: 1,11-1,64)). Mediantiden til CCyR (kun respondenter)

var 24,0 uger (interval: 11,4-120,7) i bosutinib-gruppen sammenlignet med 24,3 uger (interval: 11,4-96,6) i imatinib-gruppen.

Den mediane tid til MMR, MR⁴ og MR^{4.5} (kun respondenter) var henholdsvis 36,1 uger (interval: 11,9 til 241,9), 83,7 uger (interval: 12,4 til 244,3) og 108,0 uger (interval: 24,1 til 242,1) for bosutinib-behandlingsgruppen vs henholdsvis 47,7 uger (interval: 12,1 til 216,1), 84,4 uger (interval: 23,6 til 241,9) og 120,4 uger (interval: 24,6 til 240,7) for imatinib-behandlingsgruppen i mITT-populationen.

Den kummulative forekomst af MMR, MR⁴ og MR^{4.5} justeret for konkurrerende risiko for afbrydelse af behandlingen uden hændelsen, var højere med bosutinib sammenlignet med imatinib, som vist i figur 1 til 3.

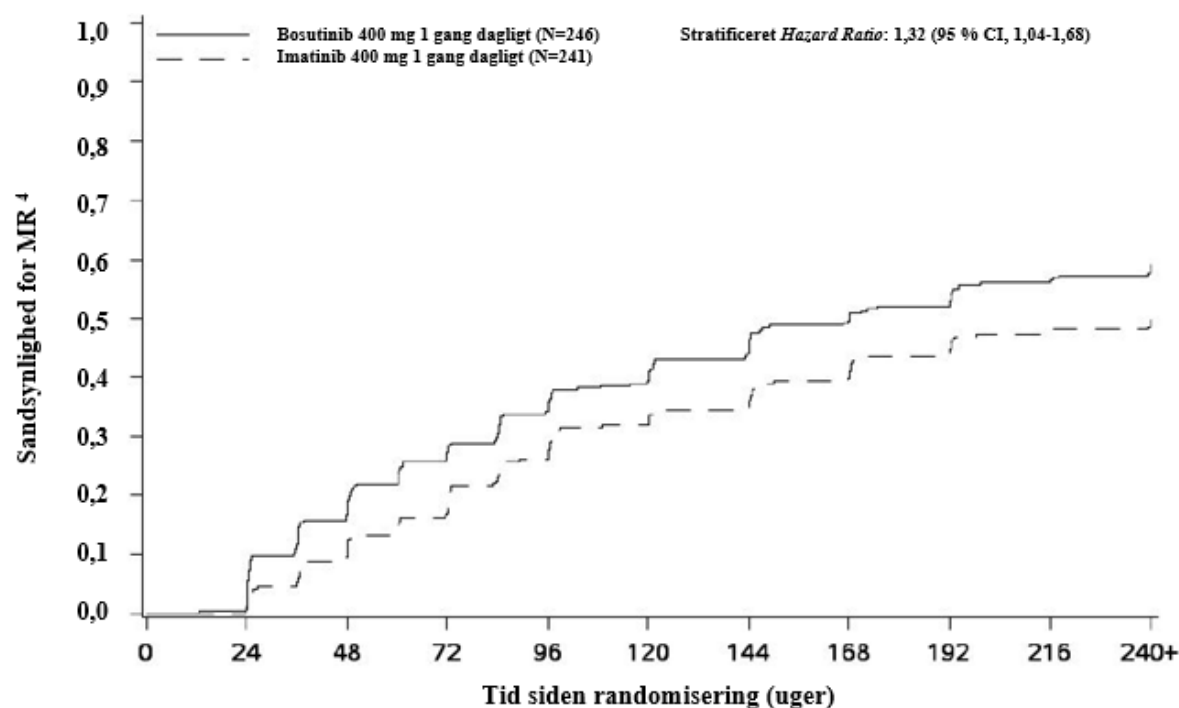
Figur 1 - Kumulative forekomst af MMR (mITT-population)



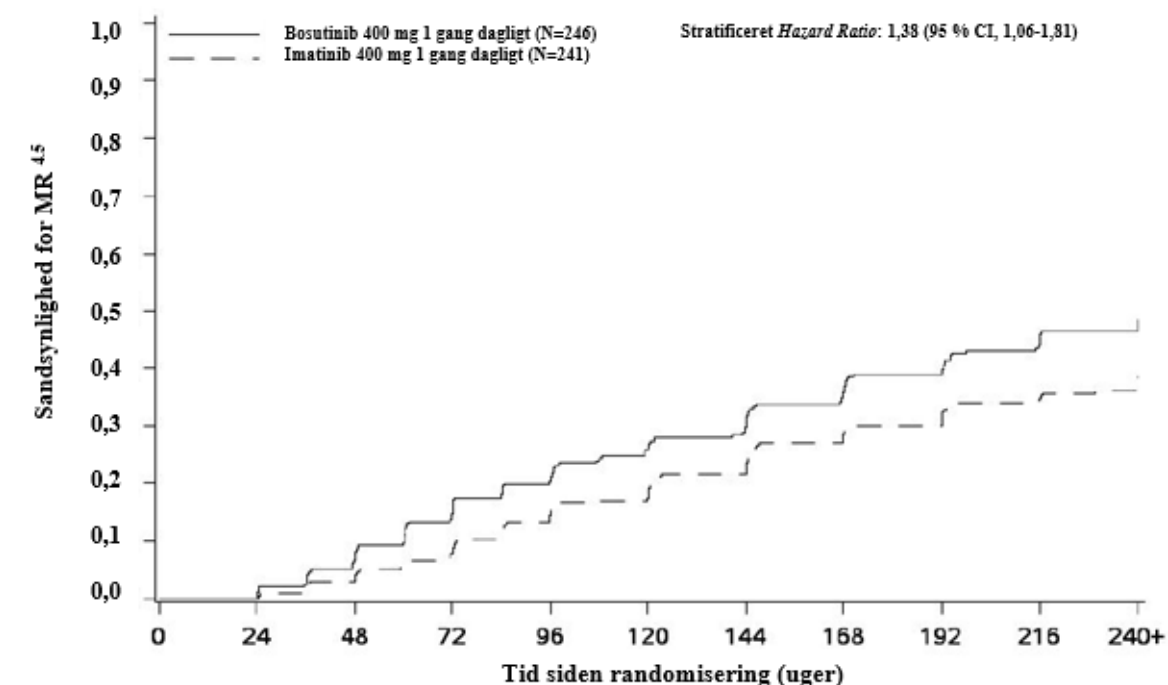
Antal i risiko (kumulative hændelser):

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 forekomst af MR⁴ (mITT-population)



Figur 3 - Kumulativ forekomst af MR^{4.5} (mITT-population)



Blandt de patienter i mITT-populationen, som opnåede CCyR, var Kaplan-Meier-estimatet for opretholdelse af respons ved år 4 henholdsvis 97,4 % (95 % CI: 93,9 %-98,9 %) og 93,7% (95 % CI:

88,9 %-96,5 %) i bosutinib-og imatinib-gruppen (HR 0,39 [95 % CI: 0,14-1,13]). Blandt de patienter, som opnåede MMR, var Kaplan-Meier-estimatet for opretholdelse af respons ved år 4 henholdsvis 92,2 % (95 % CI: 86,8 %-95,4 %) og 92,0 % (95 % CI: 85,9 %-95,5 %) i bosutinib- og imatinib-gruppen (HR 1,09 [95 % CI: 0,49-2,44]).

Ved måned 60 havde henholdsvis 43,9 % (95 % CI: 37,7 %-50,1 %) og 38,6 % (95 % CI: 32,4 %-44,7 %) af de patienter, der blev behandlet med bosutinib og imatinib (OR 1,24 [95 % CI: 0,87-1,78]) i mITT-populationen, vedvarende MR⁴ defineret i henhold til følgende kriterier: behandling i mindst 3 år med mindst MR⁴ ved alle vurderinger i løbet af en periode på 1 år.

Ved måned 60 var den kumulative forekomst af EFS-hændelser i mITT-populationen, der indtrådte under behandlingen, 6,9 % (95 % CI: 4,2 %, 10,5 %) i bosutinib-armen og 10,4 % (95 % CI: 6,9 %, 14,6 %) i imatinib-armen (HR 0,64, 95 % CI: 0,35-1,17).

Kaplan-Meier-estimerne af OS ved måned 60 for bosutinib- og imatinib-patienter i mITT-populationen var henholdsvis 94,9 % (95 % CI: 91,1 %-97,0 %) og 94,0 % (95 % CI: 90,1 %-96,4 %) (HR 0,80, 95 % CI: 0,37-1,73).

I en retrospektiv analyse blandt evaluerbare patienter i ITT-populationen opnåede flere patienter i bosutinib-armen 200/248 (80,6 %) tidligt molekulært respons (BCR-ABL-transskripter $\leq$ 10 % ved 3 måneder) sammenlignet med patienter i imatinib-armen 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95 % CI: 1,82-4,08). MMR og EFS ved måned 60 hos bosutinib-patienter med og uden tidligt molekulært respons gennemgås i skema 7.

Skema 7 - Resultater ved måned 60 hos bosutinib-patienter med BCR-ABL $\leq$ 10 % vs > 10 % ved måned 3 i ITT-populationen

Bosutinib (N=248)	Patienter med BCR-ABL $\leq$ 10% ved 3 måneder (N=200)	Patienter med BCR-ABL > 10 % ved 3 måneder (N=48)	Hazard Ratio (95 % CI)^a
Kumulativ forekomst af MMR, % (95 % CI)	84,0 (78,1-88,4)	56,5 (41,1-69,4)	2,67 (1,90-3,75)
Kumulativ forekomst af EFS-hændelser, % (95 % CI)	5,5 (2,9-9,3)	12,5 (5,1-23,4)	0,40 (0,14-1,17)

Forkortelser: BCR-ABL=*breakpoint cluster region*-Abelson; CI=konfidensinterval; ITT=intent-to-treat; MMR=major molekulært respons; EFS=hændelsesfri overlevelse; N=antal patienter med $\geq$ 3.000 ABL-kopier ved måned 3.

^a Justeret for geografisk region og Sokal-score ved randomisering.

Der var færre patienter i bosutinib-armen [6 (2,4 %) bosutinib og 12 (5,0 %) imatinib], der havde nyligt detekterede mutationer ved måned 60 i mITT-populationen.

Klinisk fase 1/2-studie med patienter med imatinib-resistent eller -intolerant CML i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase

Der blev udført et åbent enkeltarms, fase 1/2 multicenterstudie for at vurdere effekten og sikkerheden af bosutinib 500 mg 1 gang dagligt hos patienter med imatinib-resistent eller -intolerant CML med separate kohorter for sygdom i kronisk fase, accelereret fase og blastfasen. Patienterne var tidligere blevet behandlet med 1 TKI (imatinib) eller mere end 1 TKI (imatinib efterfulgt af dasatinib og/eller nilotinib).

570 patienter blev behandlet med bosutinib i dette studie, herunder patienter med CP CML, der tidligere var blevet behandlet med kun 1 TKI (imatinib), patienter med CP CML, der tidligere var blevet behandlet med imatinib og mindst 1 yderligere TKI (dasatinib og/eller nilotinib), patienter med

AP eller BP CML, som tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI (imatinib), og patienter med Ph+ ALL, der tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI (imatinib).

Det primære effektmål i dette studie var major cytogenetisk respons (MCyR)-rate i uge 24 hos patienter med imatinibresistent CP CML, som forinden kun var blevet behandlet med 1 TKI (imatinib). Øvrige effektmål omfattede de kumulative cytogenetiske og molekulære responsrater, tid til og varighed af cytogenetiske og molekulære responser, respons i *baseline*-mutationer, transformation til AP/BP, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse for alle kohorter.

Patienter, som stadig fik bosutinib ved afslutningen af fase 1/2-studiet, og som havde gavn af bosutinib-behandlingen som vurderet af investigator, samt de patienter, der allerede havde seponeret bosutinib som en del af fase 1/2-studiet og deltog i den langsigtete opfølgning på overlevelse eller havde gennemført fase 1/2-studiet, kunne deltage i det udvidede studie. De enkelte patienter forblev i det udvidede studie, enten med bosutinib-behandling eller i langsigtet opfølgning, indtil den sidste patient nåede 10 års opfølgning, beregnet fra datoen for vedkommendes første dosis af bosutinib administreret i fase 1/2-studiet.

Det udvidede studies effektendepunkter omfattede varighed af cytogenetiske og molekulære responser, transformation til AB/BP, progressionsfri overlevelse og OS.

Effektanalyserne omfattede data fra det gennemførte udvidede studie.

CML i kronisk fase

Effektresultaterne fra patienter med Ph+ CML i kronisk fase, der tidligere var blevet behandlet med imatinib og mindst 1 yderligere TKI (opfølgning på mindst 120 måneder, median behandlingsvarighed på 9 måneder (interval: 0,23-164,28 måneder) og henholdsvis 20,2 % og 7,6 % stadig i behandling efter 60 og 120 måneder), og resultaterne fra patienter med Ph+ CP CML, der tidligere var blevet behandlet med imatinib alene (opfølgning på mindst 120 måneder, median behandlingsvarighed på 26 måneder (interval: 0,16-170,49 måneder) og henholdsvis 40,5% og 19,4 % stadig i behandling efter 60 og 120 måneder) er anført i skema 8.

Patienter med CML i accelereret fase og blastfase

Effektresultaterne fra patienter med Ph+ CML i accelereret fase (opfølgning på mindst 120 måneder, median behandlingsvarighed på 10 måneder (interval: 0,10-156,15 måneder) og henholdsvis 12,7 % og 7,6 % stadig i behandling efter 60 og 120 måneder) og i blastfase (opfølgning på mindst 120 måneder, median behandlingsvarighed på 2,8 måneder (interval: 0,03-71,38 måneder) og henholdsvis 3,1% og 0 % stadig i behandling efter 60 og 120 måneder) er vist i skema 8.

Skema 8 – Effektresultater fra tidligere behandlede patienter med CML* i kronisk og avanceret fase

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Accelereret fase tidligere behandlet med imatinib som minimum	Blastfase tidligere behandlet med imatinib som minimum
Kumulativt 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)

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Accelereret fase tidligere behandlet med imatinib som minimum	Blastfase tidligere behandlet med imatinib som minimum
Kumulativt molekylært 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 til MCyR hos respondenter alene^b, median (interval), uger	12,3 (4,0-346,0)	12,3 (3,9-550,6)	12,0 (3,9-144,7)	8,2 (3,9-25,1)
Varighed af MCyR^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M ved 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 ved år 10, % (95 % CI)^c	65,3 (56,6-74,0)	55,3 (36,3-74,4)	40,8 (20,9-60,7)	N/E 29,1 (11,9-38,3)
Median, uger (95 % CI)	N/R	N/R	84,0 (24,0-N/E)	
Tid til CCyR hos respondenter alene^b, median (interval), uger	24,0 (7,7-240,6)	24,0 (11,6-216,0)	23,8 (4,1-120,0)	8,4 (3,9-25,1)
Varighed af CCyR^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M ved 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 ved år 10, % (95 % CI)	63,4 (54,0-72,8)	40,8 (22,0-59,6)	40,0 (18,5-61,5)	N/E 20,0 (9,1-29,6)
Median, uger (95% CI)	N/R	252,0 (24,0-N/E)	72,0 (36,1-N/E)	
Tid til MMR hos respondenter alene^b, median (interval), uger	35,6 (3,1-367,1)	12,4 (4,0-171,7)	36,1 (12,1-144,1)	4,7 3,9-168,9)
Varighed af MMR^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M ved 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 ved år 10, % (95 % CI)	63,4 (50,2-76,6)	70,0 (47,5-92,5)	66,7 (35,9-97,5)	N/E N/R
Median, uger (95 % CI)	N/R	N/R	N/R	
Tid til MR⁴ hos respondenter alene^b, median (interval), uger	28,0 (3,1-583,1)	23,8 (4,0-240,1)	24,1 (22,9-96,0)	4,7 (3,9-284,9)
Varighed af MR^{4b,e}	N=73	N/A	N/A	N/A
K-M ved år 5, % (95 % CI)	74,7 (64,2-85,2)			
K-M ved år 10, % (95% CI)	60,8 (46,1-75,4)			
Median, uger (95 % CI)	N/R			
Transformation til AP/	N=284	N=119	N=79	N/A

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph+ CP CML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Accelereret fase tidligere behandlet med imatinib som minimum	Blastfase tidligere behandlet med imatinib som minimum
BP^c Transformation under behandling, n	15	5	3	
Progressionsfri overlevelse^c	N=284 19,7	N=119 24,4	N=79 41,8	N=64 67,2
CumInc ved år 5, % (95 % CI)^d	(15,6-24,9) 23,9	(17,8-33,4) 26,9	(32,2-54,2) 41,8	(56,6-79,7) N/E
CumInc ved år 10, % (95 % CI)^d	(19,5-29,5)	(20,0-36,2)	(32,2-54,2)	
Samlet overlevelse^c	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M ved 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 ved 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, måneder (95 % CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7-19,7)

Situationsdato: Fase 1/2-studie 2. oktober 2015, udvidet studie 2. september 2020.

Kriterier for cytogenetisk respons: MCyR omfattede komplet (0 % Ph+ metafaser fra knoglemarven eller < 1 % positive celler fra fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH)) eller delvist (1-35 %) cytogenetisk respons.

Cytogenetisk respons var baseret på procentdelen af Ph+ metafaser blandt ≥ 20 metafaseceller i hver knoglemarvsprøve. FISH-analyse (≥ 200 celler) kunne anvendes til *post-baseline* cytogenetisk vurdering, hvis ≥ 20 metafaser ikke var tilgængelige. I det udvidede studie blev MMyR udledt af MMR, hvis en valid cytogenetisk vurdering ikke var tilgængelig på en bestemt dato.

Kriterier for molekylært respons: I fase 1/2-studiet blev MMR/MR⁴ defineret som $\leq 0,1/0,01$ % BCR-ABL-transskriptioner som vurderet af et centrallaboratorium (ikke på den internationale skala). I det udvidede studie fik respondenterne markeret MMR/MR⁴ på sagsrapporten som vurderet af et lokalt laboratorium.

Forkortelser: AP=accelereret fase, BP=blastfase, Ph+=Philadelphia-kromosompositiv, CP=kronisk fase, CML=kronisk myeloid leukæmi, K-M=Kaplan-Meier, N/n=antal patienter, N/A=Ikke relevant, N/R = Ikke nået efter minimumsopfølgning, N/E=kan ikke estimeres, CI=konfidensinterval, MCyR=major cytogenetisk respons, CCyR=komplet cytogenetisk respons, CumInc=kumulativ incidens, MMR=major molekylært respons, BCR-ABL=*breakpoint cluster region*-Abelson.

^a Inkluderer patienter (N) med en valid *baseline*-vurdering for cytogenetisk og for molekylært for patienter, som ikke var fra Kina, Sydafrika, Indien eller Rusland, da prøverne ikke kunne eksporteres med henblik på molekylær vurdering i disse lande. I analysen tillades *baseline*-respondenter som fastholdt respons efter *baseline*. Minimumsopfølgningstid (tiden fra sidste patients første dosis til situationsdatoen): 120 måneder.

^b Inkluderer patienter (N), der opnåede eller fastholdt respons.

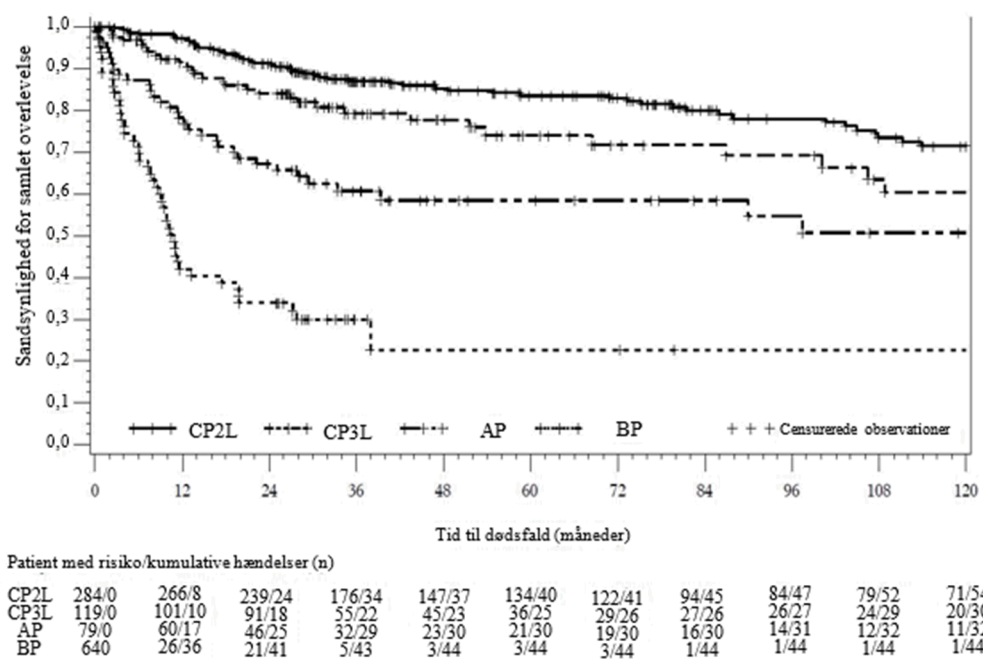
^c Inkluderer patienter (N), som fik mindst 1 dosis bosutinib.

^d Analyse af kumulativ incidens justeret for den konkurrerende risiko ved seponering af behandlingen uden hændelsen.

^e Ikke analyseret for grupper med begrænset antal.

Samlet overlevelse i CP-, AP- og BP-kohorterne vises grafisk i figur 4.

Figur 4 – Kaplan-Meier-estimat af samlet overlevelse (OS) ved CP2L, CP3L, AP og BP



Baseret på begrænset klinisk information fra fase I/II studier tyder det på, at der er nogen klinisk aktivitet hos patienter med BCR-ABL-mutationer (se skema 9).

**Skema 9 - Respons efter *baseline*-BCR-ABL-mutationsstatus hos den CP CML-evaluerbare population:
tidligere behandling med imatinib og dasatinib og/eller nilotinib (tredje linie)**

BCR-ABL-mutations status ved <i>baseline</i>	Incidens ved <i>baseline</i> n (%) ^a	MCyR opnået eller opretholdt Resp/Eval ^b (%) N=112
Vurderede mutationer	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Ingen mutation	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Mindst 1 mutation	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinib-resistente mutationer	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinib-resistente 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)

Situationsdato: Fase 1/2-studie 2. oktober 2015, udvidet studie 2. september 2020.

Bemærk: *Baseline*-mutationer blev identificeret før patientens første dosis studiemedicin.

Forkortelser: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson, CP=kronisk fase, CML= kronisk myeloid leukæmi, MCyR=major cytogenetisk respons, N/n=antal patienter, Resp=respondenter, Eval=evaluerbare.

^a Procentdelen er baseret på antal patienter med mutationsvurderingen ved *baseline*.

^b Den evaluerbare population inkluderer patienter med valid sygdomsvurdering ved *baseline*.

^c 2 patienter havde mere end 1 mutation i denne kategori.

En patient med E255V-mutation og tidligere behandlet med nilotinib opnåede CHR som bedste respons.

In vitro test antyder, at bosutinib har begrænset aktivitet ved T315I- og V299L-mutationer. Der forventes derfor ikke klinisk aktivitet hos patienter med disse mutationer.

Klinisk fase 4-studie med Ph+ CML tidligere behandlet med 1 eller flere TKI'er

Et enkeltarmet, åbent, ikke-randomiseret fase 4-multicenterstudie blev gennemført for at evaluere virkning og sikkerhed ved bosutinib 500 mg 1 gang dagligt hos patienter med TKI-resistent eller TKI-intolerant CML. Der var separate kohorter for CP-, AP- eller BP-sygdom, som tidligere var blevet behandlet med 1 eller flere TKI'er.

I dette studie blev 163 patienter behandlet med bosutinib, herunder 46 patienter med CP Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 1 TKI (imatinib eller dasatinib eller nilotinib), 61 patienter med CP Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 2 TKI'er (imatinib og/eller dasatinib og/eller nilotinib), 49 patienter med CP Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 3 TKI'er (imatinib og dasatinib og nilotinib), 4 patienter med AP Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI (2 patienter, som tidligere var blevet behandlet med 2 TKI'er, og 2 patienter, som tidligere var blevet behandlet med 3 TKI'er), og 3 patienter med Ph- CML, som tidligere var blevet behandlet med mindst 1 TKI.

Det primære effektendepunkt var kumulativ bekræftet MCyR efter 1 år (uge 52) hos patienter med CP Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 1 eller 2 TKI'er, og patienter med CP Ph+ CML, som tidligere var blevet behandlet med 3 TKI'er. For patienter med AP og BP Ph+ CML med en hvilken som helst tidligere TKI-behandling var det primære effektendepunkt kumulativ bekræftet samlet hæmatologisk respons (OHR) efter 1 år (uge 52). Andre effektendepunkter hos Ph+ CP CML patienter omfatter kumulativ cytogenetisk og molekylært respons, varigheden af cytogenetisk og molekylært respons, respons i *baseline*-mutationer, transformation til AP/BP, PFS og OS. Yderligere

endepunkter i Ph+ AP/BP-kohorten omfatter kumulative cytogenetiske og molekulære responsrater, PFS og OS.

CP CML-patienter

Det primære endepunkt kumulativ bekræftet MCyR-rate (95 % CI) efter 1 år (52 uger) var 76,5 % (66,9-84,5) hos patienter, der tidligere var blevet behandlet med 1 eller 2 TKI'er, og 62,2 % (46,5-76,2) hos patienter, der tidligere var blevet behandlet med 3 TKI'er.

Yderligere effektresultater ved studiets afslutning, efter en minimumsopfølgning på 3 år, hos Ph+ CP CML patienter, der tidligere var blevet behandlet med 1 (median behandlingsvarighed på 47,5 måneder (interval: 0,9-50,1 måneder) og 60,9 % stadig i behandling), 2 (median behandlingsvarighed på 41,9 måneder (interval: 0,4-48,9 måneder) og 45,9 % stadig i behandling) og 3 (median behandlingsvarighed på 20,0 måneder (interval: 0,2-48,9 måneder) og 38,8 % stadig i behandling) TKI'er er vist i skema 10.

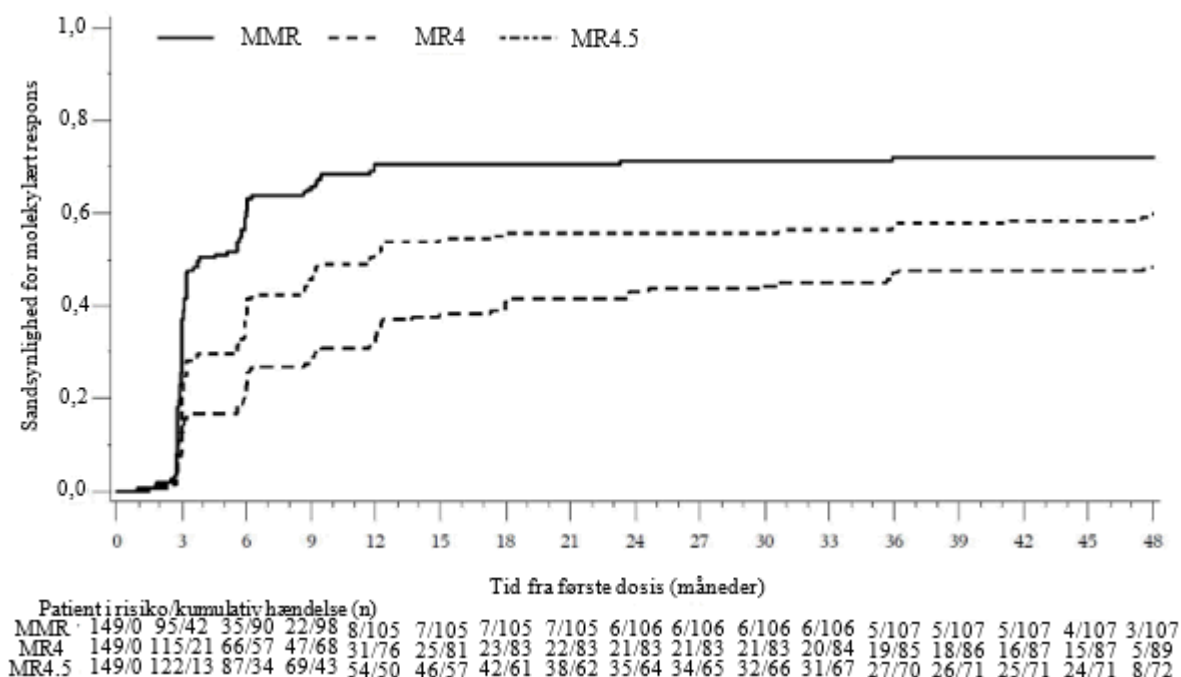
Skema 10 – Effekresultater fra tidligere behandlede patienter med Ph+ CML i kronisk fase

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med 1 TKI	Ph+ CP CML tidligere behandlet med 2 TKI'er	Ph+ CP CML tidligere behandlet med 3 TKI'er	Total Ph+ CP CML- kohorte
Kumulativt bekræftet	N=43	N=55	N=45	N=143
MCyR^a efter 1 år, % (95 % CI)	83,7 (69,3-93,2)	70,9 (57,1-82,4)	62,2 (46,5-76,2)	72,0 (63,9-79,2)
Kumulativt cytogenetisk respons^{a,b}	N=43	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)
Kumulativt molekylært 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 til cytogenetisk respons hos respondenter alene^b, median (interval), måneder				
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)
Varighed af cytogenetisk respons^b				
MCyR, K-M ved 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 ved år 3, % (95% CI)	96,4 (77,2-99,5)	94,4 (79,2-98,6)	100,0 (100,0- 100,0)	96,5 (89,5-98,9)

Tid til molekylært respons hos respondenter alene, median (interval), måneders				
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)
Varighed af molekylært respons^b				
MMR, K-M ved 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 ved 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)
Situationsdato: 23. november 2020. Forkortelser: Ph+=Philadelphia-kromosompositiv. CP=kronisk fase, CML=kronisk myeloid leukæmi, K-M=Kaplan Meier, N=antal patienter, CI=konfidensinterval, MCyR=major cytogenetisk respons, CCyR=komplet cytogenetisk respons, MMR=major molekylært respons, MR⁴≥ 4 log-reduktion i BCR-ABL-transskripter fra standardiseret <i>baseline</i>, MR^{4.5}≥ 4,5 log-reduktion i BCR-ABL-transskripter fra standardiseret <i>baseline</i>. Kriterier for kumulativt bekræftet MCyR: Respons er bekræftet med 2 på hinanden følgende evalueringer med mindst 28 dages mellemrum. For at kunne anses for at være respondent skal patienten have opretholdt et <i>baseline</i>-respons i mindst 52 uger eller have bedre resultater end <i>baseline</i>. Patienter med delvist cytogenetisk respons (PCyR) ved <i>baseline</i> skal opnå CCyR under behandlingen for at tælle som cytogenetisk respondent. Patienter med mindst MMR og et dybere molekylært respons end <i>baseline</i> tælles som bekræftet CCyR. Kriterier for kumulativt cytogenetisk respons: Major cytogenetisk respons omfattede komplet [0 % Ph+ metafaser fra knoglemarv eller < 1% positive celler fra fluorescerende <i>in situ</i>-hybridisering (FISH)] eller delvist (1 %-35 %) cytogenetiske responser. Cytogenetiske responser var baseret på procentdelen af Ph+ metafaser blandt ≥ 20 metafaseceller i hver knoglemarvprøve. FISH-analyse (≥ 200 celler) kunne bruges til at vurdere CCyR, hvis ≥ 20 metafaser ikke var tilgængelige. Patienter uden en valid knoglemarvs- eller FISH-vurdering, og med mindst MMR, tælles som CCyR. Kriterier for kumulativt molekylært respons: MMR, MR⁴ og MR^{4.5} blev defineret som henholdsvis ≤ 0,1 %, ≤ 0,01 % og ≤ 0,0032 % BCR-ABL/ABL-ratio på den internationale skala (svarende til ≥ 3, ≥ 4 og ≥ 4,5 log-reduktion fra standardiseret <i>baseline</i>) med mindst henholdsvis 10.000, 10.000 og 32.000 ABL-transskripter vurderet af centrallaboratoriet. ^a Inkluderer patienter (N) med en valid <i>baseline</i>-vurdering. Mindste opfølgningstid (tid fra sidste patients første dosis til en situationsdato for data) på 36 måneder. ^b Inkluderer patienter (N), der opnåede eller fastholdt respons.				

Den kumulative incidens for MMR, MR⁴ og MR^{4.5} justeret for den konkurrerende risiko ved seponering af behandlingen uden hændelsen, er vist i figur 5.

Figur 5 – Kumulativ incidens for molekylært respons (CP-evaluerbar population)



Opnået molekylært respons efter behandlingslinje er vist i skema 11.

Skema 11 – Opnåede molekylære responser

	Ph+ CP CML tidligere behandlet med 1 TKI	Ph+ CP CML tidligere behandlet med 2 TKI'er	Ph+ CP CML tidligere behandlet med 3 TKI'er	Total Ph+ CP CML- kohorte
Patienter uden MMR ved <i>baseline</i>^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 uden MR⁴ ved <i>baseline</i>^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 uden MR^{4.5} ved <i>baseline</i>^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 ved <i>baseline</i>^a	N=21	N=27	N=22	N=70
Dybere 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)

Situationsdato: 23. november 2020.

Forkortelser: Ph+=Philadelphia-kromosompositiv. CP=kronisk fase, CML=kronisk myeloid leukæmi, N=antal patienter, CI=konfidensinterval, MMR=major molekylært respons, MR=molekylært respons, MR⁴≥ 4 log-reduktion i BCR-ABL-transskripter fra standardiseret *baseline*, MR^{4.5}≥ 4,5 log-reduktion i BCR-ABL-transskripter fra standardiseret *baseline*.

^a Inkluderer patienter (N) med en valid *baseline*-vurdering. For at kunne anses som respondenter skulle patienterne have opnået et forbedret respons i forhold til *baseline*. Kriterier for molekylært respons: MMR, MR⁴ og MR^{4.5} blev defineret som henholdsvis $\leq 0,1 \%$, $\leq 0,01 \%$ og $\leq 0,0032 \%$ BCR-ABL/ABL-ratio på den internationale skala (svarende til ≥ 3 , ≥ 4 og $\geq 4,5$ log-reduktion fra standardiseret *baseline*) med mindst henholdsvis 10.000, 10.000 og 32.000 ABL-transskripter vurderet af centrallaboratoriet.

Hos CP-patienter var der ingen progression til AP eller BP CML under behandlingen.

AP CML-patienter

Hos patienter med Ph⁺ AP CML var median behandlingsvarighed 22,1 måneder (interval: 1,6-50,1 måneder), kumulativ bekræftet OHR efter 1 år (52 uger) var 75,0 % (95 % CI: 19,4-99,4), og det samme var den kumulative CCyR-rate, hvor alle 3 patienter fastholdt deres CCyR under behandlingen.

Respons efter BCR-ABL-mutation ved baseline

Ti patienter i CP-kohorten havde mutationer ved *baseline* (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 hver], Y253F og G250E [n=2 hver]). Én patient i CP-kohorten havde F359I-mutation identificeret på studiets dag 8. Én patient i AP-kohorten havde 2 mutationer (F311L og L387F) ved *baseline*. I CP-kohorten blev molekylære responser blandt patienter med mutationer observeret hos 4/11 (36,4 %) patienter, 1 patient med en E255V-mutation opnåede MMR, og 3 patienter med henholdsvis F359I, Y253F og A365V opnåede MR^{4.5}. Patienten med mutationer i AP-kohorten opnåede intet respons.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med bosutinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med CML (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis bosutinib (500 mg) sammen med føde, var biotilgængeligheden 34% hos raske frivillige. Absorptionen var relativt langsom, og den maksimale koncentration ($t_{\max}$) blev i gennemsnit nået efter 6 timer. Bosutinib udviser dosisproportionelle stigninger i AUC og $C_{\max}$ i doseringsområdet 200 - 600 mg. Føde medfører en 1,8-folds stigning i bosutinib- $C_{\max}$ og en 1,7-folds stigning i bosutinib- AUC i forhold til niveauerne ved faste. Hos CML-patienter i steady state var $C_{\max}$ (geometrisk middelværdi, variationskoefficient (CV)%) 145 (14) ng/ml og AUC_{ss} (geometrisk middelværdi, CV%) var 2.700 (16) ng•t/ml efter daglig administration af bosutinib på 400 mg sammen med føde. Efter 500 mg bosutinib dagligt med føde var $C_{\max}$ 200 (6) ng/ml og AUC_{ss} var 3.640 (12) ng•t/ml. Opløseligheden af bosutinib er pH-afhængig, og absorptionen reduceres i takt med stigende pH (se pkt. 4.5).

Fordeling

Efter indgivelse af en enkelt intravenøs dosis bosutinib på 120 mg til raske forsøgspersoner var det gennemsnitlige fordelingsvolumen (%variationskoefficient (CV)) af bosutinib på 2,331 (32) l, hvilket tyder på, at bosutinib fordeles til ekstravaskulært væv i omfattende grad.

Bosutinib blev i høj grad bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* (94 %) og *ex vivo* hos raske frivillige (96 %), og bindingen var ikke koncentrationen afhængig.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier tyder på, at bosutinib (moderstoffet) fortrinsvis metaboliseres i leveren hos mennesker. Efter administration af en enkelt eller gentagne doser af bosutinib (400 eller 500 mg) til mennesker, var de vigtigste cirkulerende metabolitter tilsyneladende oxydechlorineret (M2) og *N*-demetyleret (M5) bosutinib, mens bosutinib-*N*-oxid (M6) var en minor cirkulerende metabolit. Den systemiske eksponering af den *N*-demetylerede metabolit var 25 % af moderstoffet, mens den

oxydechlorinerede metabolit udgjorde 19 % af moderstoffet. Alle 3 metabolitter udviste aktivitet, der var ≤ 5 % af bosutinibs aktivitet, i en Src-transformeret fibroblastforankringsuafhængig proliferationsanalyse. Bosutinib og *N*-desmethylbosutinib var de vigtigste lægemiddelrelaterede komponenter i fæces. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer tyder på, at det CYP-isoenzym, der primært er involveret i bosutinibs metabolisme, er CYP3A4, og interaktionsstudier har vist, at ketoconazol og rifampicin har udtalt effekt på bosutinibs farmakokinetik (se pkt. 4.5). Der blev ikke set nogen indvirkning på bosutinibs metabolisme af CYP1A2, -2A6, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1, eller -3A5.

Elimination

Efter 1 enkelt intravenøs dosis på 120 mg til raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige (% CV) eliminationshalveringstid 35,5 (24) timer, og den gennemsnitlige (% CV) clearance var 61,9 (26) l/time. I et massebalancestudie med oral bosutinib blev der i gennemsnit genfundet 94,6 % af den totale dosis i løbet af 9 dage: fæces (91,3 %) var den primære udskillelsesvej, mens 3,29 % af dosis blev genfundet i urin. 75 % af dosis blev genfundet inden for 96 timer. Udskillelsen af uomdannet bosutinib i urin var lav med ca. 1 % af dosis hos både raske frivillige og forsøgspatienter med fremskredne maligne solide tumorer.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Der er foretaget en vurdering af en dosis på 200 mg bosutinib administreret sammen med føde i en kohorte med 18 forsøgspatienter med leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A, B og C) og 9 tilsvarende raske frivillige. C_{max} af bosutinib i plasma var 2,4 gange, 2 gange og 1,5 gange højere ved hhv. Child-Pugh-klasse A, B og C, mens AUC af bosutinib var hhv. 2,3 gange, 2 gange og 1,9 gange højere. Bosutinibs halveringstid var forlænget hos patienter med leverinsufficiens sammenlignet med raske frivillige.

Nyreinsufficiens

I et studie med studiedeltagere med nyreinsufficiens blev en enkelt dosis på 200 mg bosutinib administreret med føde hos 26 deltagere med let, moderat eller svær nyreinsufficiens og hos 8 tilsvarende raske frivillige. Nyreinsufficiens blev baseret på kreatinin-clearance (beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen) < 30 ml/min (svær nyreinsufficiens), kreatinin-clearance 30-50 ml/min (moderat nyreinsufficiens) eller kreatinin-clearance 50-80 ml/min (let nyreinsufficiens). Deltagere med moderat eller svær nyreinsufficiens havde stigninger i AUC på henholdsvis 35 % og 60 % sammenlignet med raske frivillige. Maksimal C-eksponering (C_{max}) steg med henholdsvis 28 % og 34 % i grupperne med moderat eller svær nyreinsufficiens. Bosutinib-eksponeringen steg ikke hos deltagere med let nyreinsufficiens. Eliminationshalveringstiden for bosutinib hos deltagere med nyreinsufficiens var den samme som hos raske deltagere.

Dosisjusteringer for nedsat nyrefunktion er baseret på resultaterne i dette studie og den kendte lineære farmakokinetik for bosutinib i dosisintervallet 200-600 mg.

Alder, køn og race

Der er ikke udført formelle studier til vurdering af effekten af disse demografiske faktorer. Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med Ph⁺ leukæmi eller maligne solide tumorer og hos raske deltagere tyder på, at alder, køn og legemsvægt ikke har nogen klinisk relevante effekter. Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at asiater havde en 18 % lavere clearance, svarende til en stigning på ca. 25 % i bosutinib-eksponering (AUC).

Pædiatrisk population

Bosulif er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bosutinib er blevet vurderet i studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser,

genotoksicitet, reproduktionstoksicitet og fototoksicitet.

Sikkerhedsfarmakologi

Bosutinib påvirkede ikke respirationsfunktionen. I et studie af centralnervesystemet (CNS) udviste bosutinibbehandlede rotter nedsat pupilstørrelse og nedsat gang. Der blev ikke fastlagt et niveau uden observerbar effekt (NOEL) mht. pupilstørrelse, men NOEL fort. nedsat gang indtraf ved eksponeringer, der var ca. 11 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og 8 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter). Bosutinibs aktivitet *in vitro* i hERG-analyser tyder på, at det har potentiale til at forlænge den kardiale-ventrikulære repolarisering (QT-intervallet). I et forsøg med oral bosutinib hos hunde medførte bosutinib ingen blodtryksændringer, abnorme atriale eller ventrikulære arytmier eller forlængelse af PR-, QRS- eller QTc-intervallet i EKG ved eksponeringer, der var op til 3 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og 2 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter). Der blev set en forsinket stigning i hjerterefrekvens. I et forsøg med intravenøs administration hos hunde blev der set forbigående stigninger i hjerterefrekvens og fald i blodtryk samt minimal forlængelse af QTc-intervallet (< 10 msek.) ved eksponeringer, der var mellem ca. 6 og 20 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og 4 til 15 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter). Sammenhængen mellem de observerede effekter og lægemiddelbehandlingen var uklar.

Toksicitet efter gentagne doser

Forsøg vedrørende toksicitet efter gentagne doser hos rotter af op til 6 måneders varighed og hos hunde af op til 9 måneders varighed viste, at det gastrointestinale system er bosutinibs primære målorgan, hvad angår toksicitet. De kliniske tegn på toksicitet omfattede fækale forandringer og var forbundet med nedsat fødeindtagelse og vægttab, der i nogle tilfælde medførte død eller elektiv eutanasi.

Der blev set histopatologisk luminal dilation, slimcellehyperplasi, hæmoragi, erosion og ødem i tarmkanalen og sinus-erythrocytose og hæmoragi i de mesenteriale lymfeknuder. Leveren blev også identificeret som et målorgan hos rotter. Toksiciteterne var kendetegnet ved en øget levervægt i korrelation med hepatocellulær hypertrofi, der indtrådte under fravær af forhøjede leverenzymmer eller mikroskopiske tegn på hepatocellulær cytotoxicitet. Det er uvist, om dette har relevans hos mennesker. Eksponeringssammenligning på tværs af arter tyder på, at eksponeringer, der ikke fremkaldte bivirkninger i toksicitetsforsøgene med rotter og hunde af hhv. 6 og 9 måneders varighed, svarede til den humane eksponering som følge af en klinisk dosis på 400 mg eller 500 mg (baseret på ubunden AUC i de respektive arter).

Genotoksicitet

Genotoksicitetsforsøg i bakterielle *in vitro*-systemer og i *in vitro*- og *in vivo*-pattedyrssystemer med og uden metabolisk aktivering viste ingen evidens for, at bosutinib har mutagent potentiale.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

I et fertilitetsforsøg med rotter var fertiliteten let nedsat hos handyr. Hos hunddyrene blev der set øget embryonal resorption og fald i implantationer og levedygtige embryoer. Den dosis, der ikke medførte uønskede virkninger på reproduktionen hos handyr (30 mg/kg/dag) og hundyr (3 mg/kg/dag), resulterede i eksponeringer, der svarede til hhv. 0,6 gange og 0,3 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg og hhv. 0,5 og 0,2 gange den eksponering, der blev set hos mennesker ved brug af den kliniske dosis på 500 mg (baseret på ubunden AUC i de respektive arter). Påvirkning af hanners fertilitet kan ikke udelukkes (se pkt. 4.6).

Der blev påvist føtal eksponering for bosutinib-derivateret radioaktivitet under drægtigheden i et placentapassagestudie med drægtige Sprague-Dawley-rotter. I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg hos rotter blev der født færre unger ved ≥ 30 mg/kg/dag, og forekomsten af totalt kuldtab og nedsat vækst hos afkommet efter fødslen var forøget ved 70 mg/kg/dag. Den dosis, der ikke medførte uønskede virkninger på udviklingen (10 mg/kg/dag), resulterede i eksponeringer, der svarede til hhv. 1,3 gange og 1,0 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på hhv. 400 mg og

500 mg (baseret på ubunden AUC i de respektive arter). I et forsøg vedrørende udviklingstoksicitet hos kaniner ved den maternelle toksiske dosis blev der set fosterabnormiteter (sammensmeltede sternebrae, og 2 fostre havde forskellige viscerale observationer) og et let fald i den føtale legemsvægt. Eksponeringen ved den højeste afprøvede dosis hos kaniner (10 mg/kg/dag), som ikke resulterede i uønskede føtale effekter, var henholdsvis 0,9 gange og 0,7 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på 400 mg eller 500 mg (baseret på ubunden AUC hos de respektive arter).

Efter en enkelt oral dosis (10 mg/kg) af [¹⁴C]-mærket bosutinib til diegivende Sprague-Dawley-rotter blev hurtigt udskilt radioaktivitet i mælk, så tidligt som ½ time efter indgivelsen. Koncentrationen af radioaktivitet i mælken var op til 8 gange højere end i plasma. Det muliggjorde målbare koncentrationer af radioaktivitet i plasma hos diende unger.

Karcinogenicitet

Bosutinib var ikke karcinogen i det 2-årige karcinogenicitetsforsøg med rotter og det 6-måneders karcinogenicitetsforsøg med rasH2-mus.

Fototoksicitet

Det er påvist, at bosutinib kan absorbere lys i UV-B- og UV-A-området, og at det fordeles i huden og tractus uvealis hos pigmenterede rotter. Bosutinib udviste dog ikke fototoksisk potentiale i huden eller øjnene hos pigmenterede rotter, der blev eksponeret for bosutinib under UV-stråling ved bosutinibeksponeringer, der var henholdsvis op til 3 gange og 2 gange den humane eksponering som følge af den kliniske dosis på henholdsvis 400 eller 500 mg (baseret på ubundet C_{max} i de respektive arter).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosematrik (E468)
Poloxamer 188
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertæk:

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, uigennemsigtig 3-lags blisterkort af PVC/polychlortrifluorethylen/PVC forseglet med gennemtrykkelig foliebeklædning indeholdende enten 14 eller 15 tabletter.

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver karton indeholder 28, 30 eller 112 tabletter.

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

Hver karton indeholder 28 eller 30 tabletter.

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

Hver karton indeholder 28 eller 30 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Bosulif 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. marts 2013

Dato for seneste fornyelse: 31. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. april 2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.