

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bosulif 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bosulif 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bosulif 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bosulif 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosutinibimonohydraattia vastaten 100 mg bosutinibia.

Bosulif 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosutinibimonohydraattia vastaten 400 mg bosutinibia.

Bosulif 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosutinibimonohydraattia vastaten 500 mg bosutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Bosulif 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea (leveys: 5,6 mm; pituus: 10,7 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Pfizer” ja vastakkaisella puolella ”100”.

Bosulif 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi, soikea (leveys: 8,8 mm; pituus: 16,9 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Pfizer” ja vastakkaisella puolella ”400”.

Bosulif 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, soikea (leveys: 9,5 mm; pituus: 18,3 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Pfizer” ja vastakkaisella puolella ”500”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bosulif on tarkoitettu aikuispotilaille

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Äskettäin todetun Ph+ KML:n krooninen vaihe

Bosutinibin suositeltu annos on 400 mg kerran vuorokaudessa.

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

Bosutinibin suositeltu annos on 500 mg kerran vuorokaudessa.

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

Annoksen muuttaminen

Vaiheen 1/2 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneet KML-potilaat olivat resistenttejä tai intolerantteja aiemmalle hoidolle, annoksen sai suurentaa 500 mg:sta 600 mg:aan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jos potilaalla ei voitu osoittaa täydellistä hematologista vastetta (complete haematological response, CHR) viikkoon 8 mennessä tai täydellistä sytogeneettistä vastetta (complete cytogenetic response, CCyR) viikkoon 12 mennessä. Lisäksi potilaalla sai olla korkeintaan vaikeusasteen 3 haittatapahtumia, jotka saattoivat liittyä tutkimusvalmisteeseen. Vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa äskettäin todetun KML:n kroonista vaihetta hoidettiin 400 mg:n bosutinibiannoksella, annosta sai suurentaa 100 mg:n kerta-annoksin enintään 600 mg:aan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jos ei saavutettu $\leq 10\%$ BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson) -transkripteja kuukauden 3 kohdalla. Lisäksi potilaalla ei saanut olla vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutusta annoksen suurentamishetkellä ja kaikkien vaikeusasteen 2 ei-hematologisten toksisuuksien tuli olla lievittyneitä vähintään vaikeusasteelle 1.

Vaiheen 4 kliinisessä tutkimuksessa Ph+ KML -potilaiden, joita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä, annosta sai suurentaa 500 mg:sta 600 mg:aan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jos potilaiden vaste oli riittämätön tai ilmeni merkkejä taudin etenemisestä ilman mitään vaikeusasteen 3 tai 4 haittatapahtumaa tai ilman pitkittyviä vaikeusasteen 2 haittatapahtumia.

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

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

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

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

Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Bosutinibihoito tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkittävää keskivaikeaa tai vaikeaa ei-hematologista toksisuutta. Hoitoa voidaan jatkaa 100 mg pienemmällä vuorokausiannoksella, kun toksisuus on korjaantunut. Annoksen suurentamista takaisin pienentämistä edeltäneeseen kerran vuorokaudessa otettavaan annokseen tulee harkita, jos se on kliinisesti perusteltua (ks. kohta 4.4). Potilaille on käytetty alle 300 mg:n vuorokausiannoksia, mutta tehoa ei ole varmistettu.

Kohonneet maksan transaminaasit: Maksan transaminaasien noustessa > 5 -kertaiseksi viitevälin ylärajaa nähden, bosutinibihoito tulee keskeyttää, kunnes transaminaasit laskevat $\leq 2,5$ -kertaiseksi

viitevälin ylärajaan nähden. Tämän jälkeen hoitoa voidaan jatkaa annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa. Bosutinibihoiton lopettamista on harkittava, jos transaminaasien korjaantuminen vie kauemmin kuin 4 viikkoa. Bosutinibihoito tulee lopettaa, jos transaminaasit nousevat ≥ 3 -kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden, mikäli tähän liittyy samanaikainen bilirubiinin nousu > 2 -kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden ja alkalinen fosfataasi on < 2 -kertainen viitevälin ylärajaan nähden (ks. kohta 4.4).

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

Hematologiset häirtavaikutukset

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

Taulukko 1 – Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian ilmaantuessa

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

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Äskettäin todetun Ph+ KML:n krooninen vaihe

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

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

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

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

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

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

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

Sydänsairaudet

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

Äskettäinen tai jatkuva kliinisesti merkittävä maha-suolikanavan toiminnan häiriö

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminnan poikkeavuudet

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

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

Transaminaasien kohoaminen saattaa edellyttää bosutinibihoidon tilapäistä keskeyttämistä (hoidon jatkamista pienemmällä annoksella voidaan harkita, kun arvot ovat korjautuneet vaikeusasteeseen 1 tai

lähtötilanteeseen) ja/tai pysyvää lopettamista. Transaminaasien kohoaminen erityisesti samanaikaisen bilirubiinin nousun kanssa saattaa olla varhainen merkki lääkeaineen aiheuttamasta maksavauriosta. Tällaiset potilaat tulee hoitaa asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Ripuli ja oksentelu

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

Myelosuppressio

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

Nesteretentio

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

Seerumin lipaasi

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

Infektiot

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

Rytmihäiriöitä aiheuttava potentiaali

QTc-ajan pitenemistä ilman siihen liittyviä rytmihäiriöitä on havaittu. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa bosutinibia potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt tai joilla on alttius QTc-ajan pitenemiseen, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydänsairaus, kuten äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkittävä bradykardia, tai jotka käyttävät QTc-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita (esim. rytmihäiriölääkkeitä ja muita QTc-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkeaineita, ks. kohta 4.5). Hypokalemia ja hypomagnesemia saattavat voimistaa tätä vaikutusta.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Bosutinibihoito voi aiheuttaa munuaisten toiminnan kliinisesti merkittävän heikentymisen kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavilla potilailla. Kliinisissä lääketutkimuksissa bosutinibilla

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

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

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

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

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

Aasialaiset potilaat

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

Vakavat ihoreaktiot

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

Potilaat on testattava HBV-infektion varalta ennen bosutinibihoidon aloittamista. Maksasairauksien ja HBV:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan HBV-serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen HBV-testituloksen hoidon aikana. HBV:n kantajia, jotka tarvitsevat bosutinibihoitoa, on

seurattava tarkasti aktiivisen HBV-infektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Valoherkkyys

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

Sytokromi P450 (CYP)3A:n estäjät

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

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

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

CYP3A:n induktorit

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

Ruoan vaikutus

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

Natriumin määrä

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus bosutinibiin

CYP3A:n estäjät

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

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

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

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

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

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

CYP3A:n induktorit

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

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

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

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

Protonipumpun estäjät

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

Bosutinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

In vitro -tutkimuksen perusteella on epätodennäköistä, että bosutinibi aiheuttaisi terapeuttisina pitoisuuksina CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n induktiota ja siitä johtuvia lääkeaineyhteisvaikutuksia.

In vitro -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että bosutinibi estäisi terapeuttisina pitoisuuksina CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4/5:n lääkeainemetaboliala ja aiheuttaisi siitä johtuvia lääkeaineyhteisvaikutuksia.

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

Rytmihäiriölääkkeet ja muut QT-aikaa mahdollisesti pidentävät aineet

Bosutinibia tulee käyttää varoen potilailla, joille on kehittynyt tai saattaa kehittyä QT-ajan pitenemistä, mukaan lukien potilaat, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä (esim. amiodaronia, disopyramidia,

prokaiiniamidia, kinidiiniä ja sotalolia) tai muita mahdollisesti QT-ajan pitenemistä aiheuttavia lääkevalmisteita (esim. klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, domperidoni, haloperidoli, metadoni ja moksifloksasiini) (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy

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

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö bosutinibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehty tutkimus [¹⁴C]-radioisotooppileimatulla bosutinibilla osoitti bosutinibista peräisin olevaa radioaktiivisuutta erittyneen nisämaitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava bosutinibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu bosutinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla potilailla (taulukko 2). Tiedot perustuvat 1 372 potilaan haittavaikutustietojen arviointiin. Potilaat sairastivat joko äskettäin todettua KML:n kroonista vaihetta tai KML:n kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta tai blastikriisivaihetta, joka ei vastannut aiempaan hoitoon tai potilas ei sietänyt aiemmin saamaansa hoitoa, tai Ph+ ALL:aa. Potilaat olivat saaneet vähintään yhden bosutinibikerta-annoksen. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheyyksi on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 – Bosutinibin haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleinen	Hengitystieinfektio (mukaan lukien alahengitystieinfektio, hengitysteiden virusinfektio, ylähengitystieinfektio, ylempien hengitysteiden virusinfektio), nasofaryngiitti
Yleinen	Keuhkokuume (mukaan lukien atyyppinen keuhkokuume, bakteerikeuhkokuume, sienikeuhkokuume, nekrotisoiva keuhkokuume, streptokokkikeuhkokuume), influenssa (mukaan lukien H1N1-influenssa), keuhkoputkitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä**
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Trombosytopenia (mukaan lukien trombosyyttimäärän pieneneminen), neutropenia (mukaan lukien neutrofiilimäärän pieneneminen), anemia (mukaan lukien hemoglobiiniarvon pieneneminen, punasolujen määrän pieneneminen)
Yleinen	Leukopenia (mukaan lukien valkosolujen määrän pieneneminen)
Melko harvinainen	Kuumeinen neutropenia, granulositytopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Lääkeaineyleihkerkyys
Melko harvinainen	Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Elimistön kuivuminen, hyperkalemia (mukaan lukien suurentunut veren kaliumpitoisuus), hypofosfatemia (mukaan lukien pienentynyt veren fosforipitoisuus)
Hermosto	
Hyvin yleinen	Huimaus, päänsärky
Yleinen	Makuuain häiriöt

Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Tinnitus
Sydän	
Yleinen	Perikardiumeffuusio
Melko harvinainen	Perikardiitti
Verisuonisto	
Yleinen	Hypertensio (mukaan lukien kohonnut verenpaine, kohonnut systolinen verenpaine, primaarinen hypertensio, hypertensiivinen kriisi)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Pleuraeffuusio, hengenahdistus, yskä
Yleinen	Keuhkoverenpainetauti (mukaan lukien keuhkovaltimoiden verenpainetauti, kohonnut keuhkovaltimoiden verenpaine), hengityslama
Melko harvinainen	Akuutti keuhkoedeema (mukaan lukien keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien epä mukava tunne vatsassa, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, ruoansulatuselimistön kipu)
Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien verenvuoto peräaukosta, mahalaukun verenvuoto, suoliston verenvuoto, alemman maha-suolikanavan verenvuoto, peräsuolen verenvuoto, ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto), haimatulehdus (mukaan lukien akuutti haimatulehdus), gastriitti
Maksa ja sappi	
Yleinen	Maksatoksisuus (mukaan lukien hepatiitti, toksinen hepatiitti, maksahäiriö), epänormaali maksan toiminta (mukaan lukien suurentuneet maksaentsyymit, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, maksan toimintakoearvojen suureneminen, suurentuneet transaminaasit)
Melko harvinainen	Maksavaurio (mukaan lukien lääkkeen aiheuttama maksavaurio, maksasoluvaurio)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Ihottuma (mukaan lukien makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma), kutina
Yleinen	Valoherkkyyssreaktio (mukaan lukien monimuotoinen valoihottuma), urtikaria, akne
Melko harvinainen	Erythema multiforme, hilseilevä ihottuma, lääkeaineihottuma
Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä**, toksinen epidermaalinen nekrolyysi**
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu
Yleinen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaisfunktion huononeminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Turvotus (mukaan lukien silmäluomen turvotus, kasvojen turvotus, yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus, raajojen turvotus, periorbitaalinen turvotus, periorbitaalinen turpoaminen, raajojen turpoaminen, turpoaminen, silmäluomen turpoaminen), kuume, väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleinen	Rintakipu (mukaan lukien epä mukava tunne rinnassa), kipu

Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Suurentunut lipaasi (mukaan lukien hyperlipasemia), suurentunut alaniiniaminotransferaasi (mukaan lukien poikkeava alaniiniaminotransferaasi), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut veren kreatiniini
Yleinen	EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika (mukaan lukien pitkän QT-ajan oireyhtymä), suurentunut amylaasi (mukaan lukien hyperamylasemia), suurentunut veren kreatiinikinaasi, suurentunut gammaglutamyyli transferaasi, suurentunut veren bilirubiini (mukaan lukien hyperbilirubinemia, suurentunut konjugoitunut bilirubiini, suurentunut veren konjugoitumaton bilirubiini)

** Haittavaikutus tunnistettu markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Veri ja imukudos

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

Neutropeniaa raportoitiin haittavaikutuksena 209 potilaalla (15,2 %), joista 19 lopetti bosutinibihoidon neutropenian vuoksi. Enintään vaikeusasteen 1 toksisuutta esiintyi 19 potilaalla (9,1 %), vaikeusasteen 2 toksisuutta 45 potilaalla (21,5 %), vaikeusasteen 3 toksisuutta 95 potilaalla (45,5 %) ja vaikeusasteen 4 toksisuutta 50 potilaalla (23,9 %). Näillä potilailla mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 56 vuorokautta (vaihteluväli: 1–1 769 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 1–913 vuorokautta).

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

Maksa ja sappi

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

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

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

Ruoansulatuselimistö

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

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

Sydän

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA04.

Vaikutusmekanismi

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

Bosutinibi esti *in vitro* -tutkimuksissa todennettujen KML-solulinjojen, Ph+ ALL -solulinjojen ja potilaasta peräisin olevien primaaristen primitiivisten KML-solujen proliferaatiota ja eloonjääntiä. Bosutinibi esti 16 imatinibille resistenttiä BCR-ABL-muotoa ilmentävää hiiren myelooista solulinjaa kaikkiaan 18:sta tällaisesta solulinjasta. Bosutinibi pienensi nude-hiirten KML-kasvainten kokoa ja

esti imatinibille resistenttien BCR-ABL-muotoa ilmentävien hiiren myelooiden kasvainten kasvua. Bosutinibi estää myös reseptorityrosiinikinaaseja c-Fms ja EphA, B-reseptoreja, Trk-kinaasiperhettä, Axl-kinaasiperhettä, Tec-kinaasiperhettä, joitakin ErbB-perheeseen kuuluvia kinaaseja, ei-reseptorityrosiinikinaasia Csk, Ste20-perheen seriini-treoniinikinaaseja ja kahta kalmoduliiniriippuvaista proteiinikinaasia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että maksan toiminnan heikentyessä QTc-ajan pitenemistä arvoon > 450 ms esiintyi useammin. Aiempaa hoitoa saaneilla Ph⁺-leukemiaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 1/2 kliinisessä tutkimuksessa, QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta havaittiin 9 potilaalla (1,6 %) 570 potilaasta. Äskettäin todettua KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 400 mg:lla bosutinibia vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, QT-aika ei pidentynyt > 60 ms lähtötilanteesta yhdelläkään bosutinibiryhmän potilaista (N = 268). Äskettäin todettua Ph⁺ KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta havaittiin 2 potilaalla (0,8 %) 248 bosutinibia saaneesta potilaasta. Aiempaa hoitoa yhdellä tai useammalla tyrosiinikinaasin estäjällä saaneilla Ph⁺ KML -potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 4 kliinisessä tutkimuksessa (N = 163), QTcF-aika ei pidentynyt > 60 ms lähtötilanteesta yhdelläkään potilaalla. Bosutinibin proarytmistä potentiaalia ei voida sulkea pois.

Kliininen teho

Kliininen tutkimus potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton kroonisen vaiheen KML

Bosutinibi 400 mg -tutkimus

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

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

Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat CCyR (täydellinen sytogeneettinen vaste) 12. kuukauteen mennessä, CCyR:n kesto, MMR:n kesto, tapahtumavapaa elinaika (event-free survival, EFS) ja kokonaiselinaika (overall survival, OS). CCyR 12. kuukauteen mennessä määriteltiin Ph+-metafaasien puuttumiseksi raitavärjäysanalyysissa, jossa oli mukana ≥ 20 luuydinaspiraatista saatua metafaasia, tai MMR:ksi, jos riittävää sytogeneettistä arviota ei ollut saatavilla. Vain seuraavien päätetapahtumien p-arvot korjattiin monitestausta varten: MMR 12 kuukauden kohdalla ja CCyR 12. kuukauteen mennessä.

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

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

Kun mITT-potilasjoukon seuranta oli jatkettu 60 kuukautta, 0,8 % bosutinibilla hoidetuista potilaista ja 1,7 % imatinibilla hoidetuista potilaista keskeytti hoidon KML:n edettyä akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen. KML transformoitui kuudella bosutinibipotilaalla (2,4 %) ja seitsemällä imatinibipotilaalla (2,9 %) akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen. Hoidon keskeytti suboptimaalisen vasteen tai hoidon epäonnistumisen vuoksi tutkijan arvion mukaan 5,3 % bosutinibiryhmän potilaista ja 15,5 % imatinibiryhmän potilaista. Kaksitoista bosutinibiryhmän potilasta (4,9 %) ja 14 imatinibiryhmän potilasta (5,8 %) kuoli tutkimuksen aikana. Hoitoaikeen mukaisessa (ITT, intention to treat) potilasjoukossa ei tapahtunut lisätransformoitumisia, ja ITT-potilasjoukon bosutinibiryhmässä kuoli lisäksi kaksi potilasta.

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

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

Vaste	Bosutinibi (N = 246)	Imatinibi (N = 241)	Vetokertoimien suhde (odds ratio) (95 % CI) ^a
Merkittävä molekulaarinen vaste			
MMR kuukauden 12 kohdalla, n (%) (95 % CI)	116 (47,2) ^b (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	1,55 (1,07, 2,23)
Yksisuuntainen p-arvo	0,0100 ^b		
MMR kuukauden 18 kohdalla, n (%) (95 % CI)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	1,45 (1,02, 2,07)
Yksisuuntainen p-arvo	0,0208 ^c		
Täydellinen sytogeneettinen vaste			
CCyR 12. kuukauteen mennessä, n (%) (95 % CI)	190 (77,2) ^b (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	1,74 (1,16, 2,61)
Yksisuuntainen p-arvo	0,0037 ^b		

Huomaa: MMR:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3 logaritmiyksikön pienentämää vakiodusta lähtöarvosta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan. Täydellisen sytogeneettisen vasteen määritelmä oli Ph+-metafaasien puuttuminen raitavärjäysanalyysissa, jossa oli ≥ 20 luuydinaspiraatista saatua metafaasia, tai MMR, jos riittävää sytogeneettistä arviota ei ollut saatavilla. Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR = täydellinen sytogeneettinen vaste, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä, Ph+ = Philadelphia-kromosomipositiivinen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikkeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä.

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

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

mukaan.

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

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

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

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

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

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

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

Vaste	Bosutinibi	Imatinibi	Vetokertoimien suhde (95 % CI)
Sokal - pieni riski 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)
Sokal - keskiriski 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)
Sokal - suuri riski 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)

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

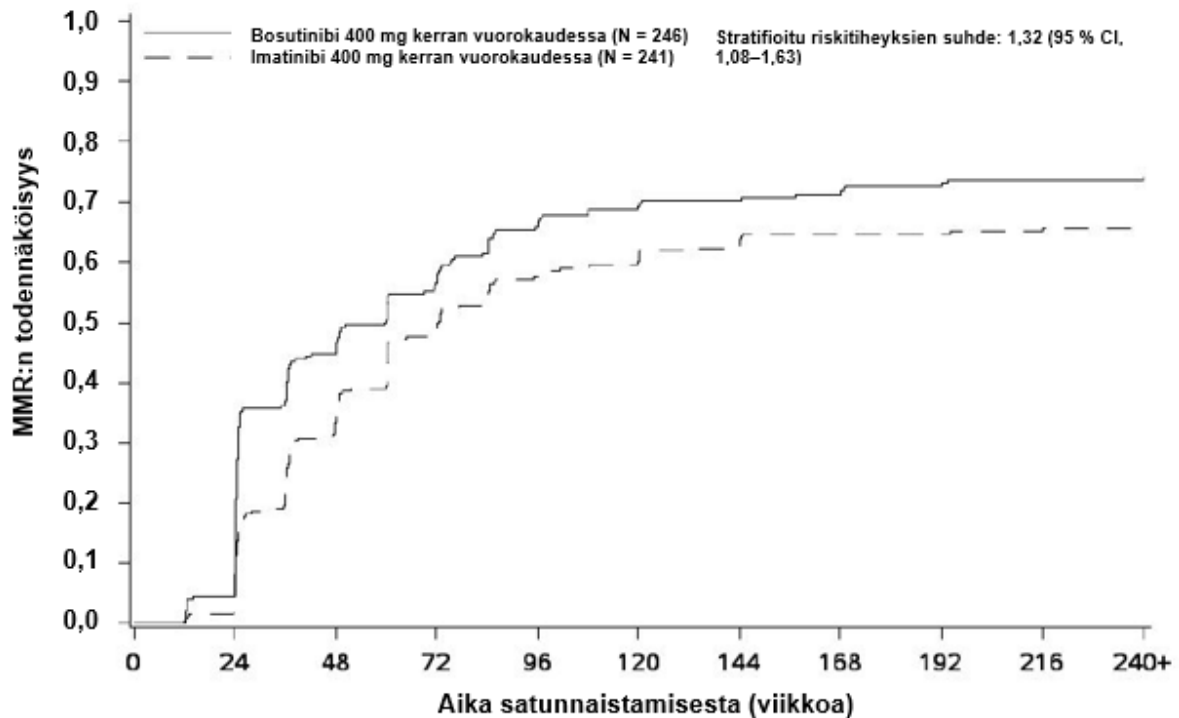
Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä.

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

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

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

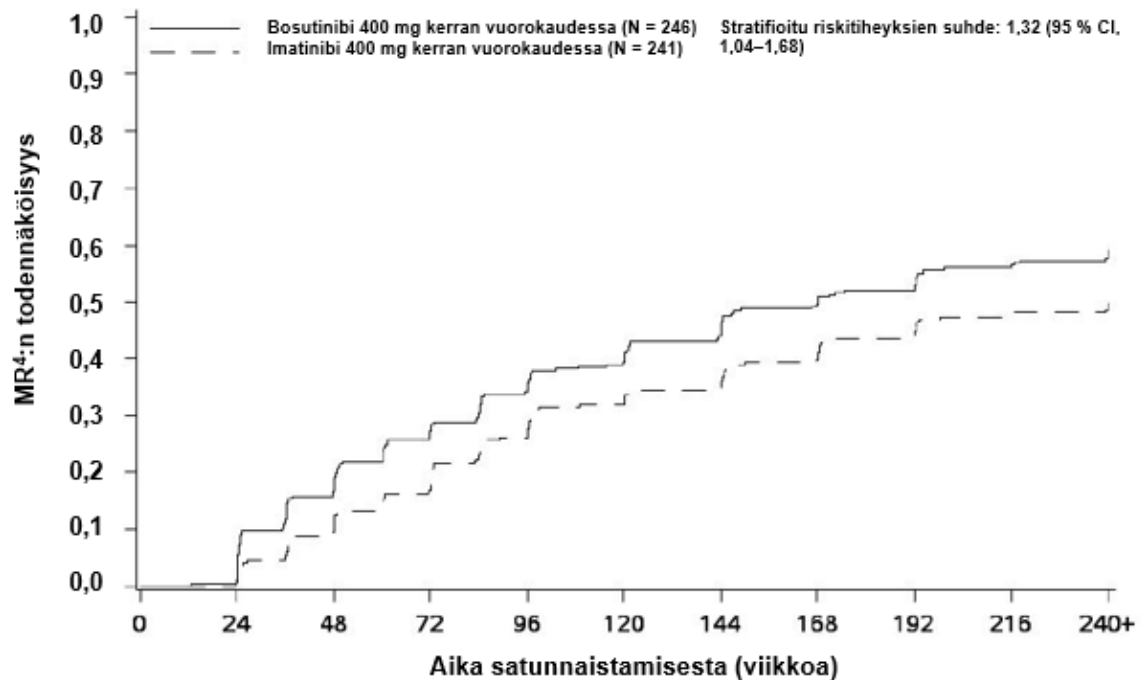
Kuva 1 – Kumulatiiviset MMR-vasteet (mITT-potilasjoukko)



Riskinalaisten lukumäärä (kumulatiivisia tapahtumia):

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

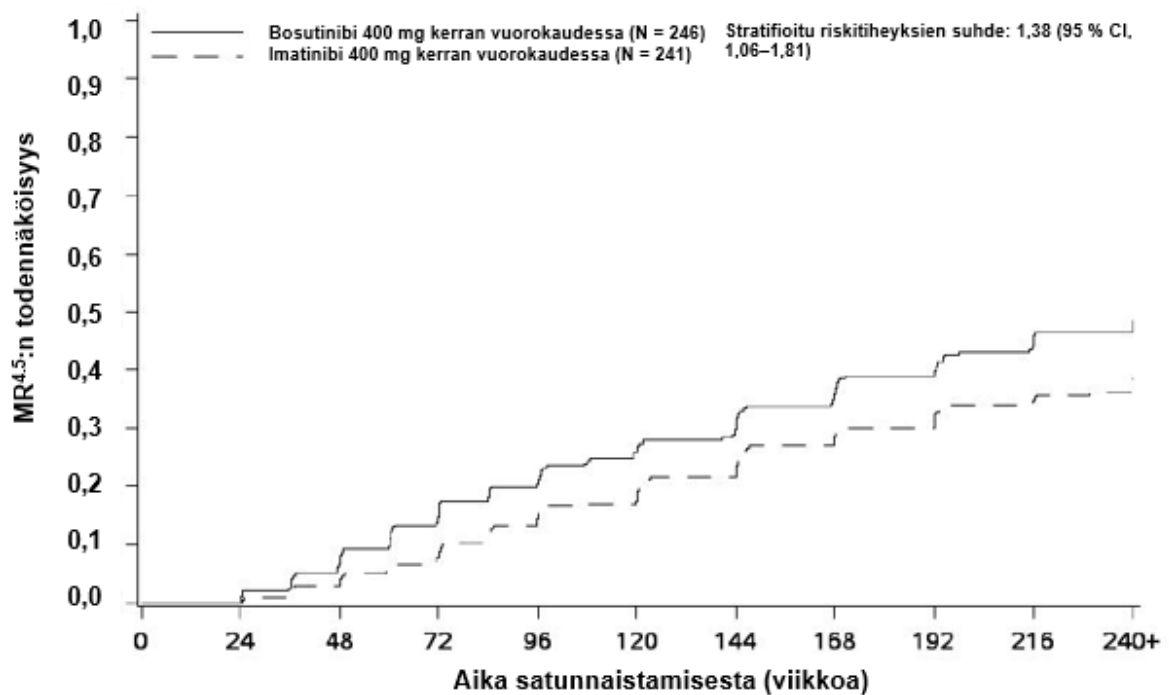
Kuva 2 – Kumulatiiviset MR⁴-vasteet (mITT-potilasjoukko)



Riskinalaisten lukumäärä (kumulatiivisia tapahtumia):

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

Kuva 3 – Kumulatiiviset MR^{4.5}-vasteet (mITT-potilasjoukko)



Riskinalaisten lukumäärä (kumulatiivisia tapahtumia):

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

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

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

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

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

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

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

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

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, ITT = hoitoaikkeen mukainen, intent-to-treat, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, EFS = tapahtumavapaa elinaika, N = potilaiden lukumäärä, joilla ≥ 3000 ABL-kopiota kuukauden 3 kohdalla.

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

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

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

Yksiaaraisessa vaiheen 1/2 avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin bosutinibin 500 mg kerran päivässä tehoa ja turvallisuutta KML-potilailla, jotka olivat imatinibille resistenttejä tai intolerantteja. Potilaat oli jaettu eri kohortteihin sen perusteella, sairastivatko he kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta vai blastikriisivaihetta ja olivatko he saaneet aiemmin hoitoa yhdellä

tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibi) vai useammalla kuin yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibi, jonka jälkeen dasatinibi ja/tai nilotinibi).

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

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

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

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

Tehoa koskevat analyysit sisältävät tiedot tästä päättyneestä jatkotutkimuksesta.

KML-potilaiden krooninen vaihe

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

KML-potilaiden akseleraatio- ja blastikriisivaihe

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

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

	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito ainoastaan imatinibilla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: Aiempi hoito imatinibilla ja dasatinibilla tai nilotinibilla	Akseleraatio-vaihe: Aiempi hoito ainakin imatinibilla	Blastikriisi-vaihe: Aiempi hoito ainakin imatinibilla
Kumulatiivinen sytogeneettinen vaste^a MCyR, % (95 % CI) CCyR, % (95 % CI)	N = 262 59,9 (53,7, 65,9) 49,6 (43,4, 55,8)	N = 112 42,0 (32,7, 51,7) 32,1 (23,6, 41,6)	N = 72 40,3 (28,9, 52,5) 30,6 (20,2, 42,5)	N = 54 37,0 (24,3, 51,3) 27,8 (16,5, 41,6)
Kumulatiivinen molekulaarinen vaste^a MMR, % (95 % CI) MR ⁴ , % (95 % CI)	N = 197 42,1 (35,1, 49,4) 37,1 (30,3, 44,2)	N = 107 17,8 (11,0, 26,3) 15,0 (8,8, 23,1)	N = 54 16,7 (7,9, 29,3) 13,0 (5,4, 24,9)	N = 48 10,4 (3,5, 22,7) 10,4 (3,5, 22,7)
Aika MCyR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	12,3 (4,0, 346,0)	12,3 (3,9, 550,6)	12,0 (3,9, 144,7)	8,2 (3,9, 25,1)
MCyR:n kesto^b K-M 5 vuoden kohdalla, % (95 % CI) K-M 10 vuoden kohdalla, % (95 % CI) Mediaani, viikkoa (95 % CI)	N = 157 70,7 (63,1, 78,3) 65,3 (56,6, 74,0) N/R	N = 47 66,6 (51,5, 81,7) 55,3 (36,3, 74,4) N/R	N = 29 40,8 (20,9, 60,7) 40,8 (20,9, 60,7) 84,0 (24,0, N/E)	N = 20 21,2 (0,1, 42,3) N/E 29,1 (11,9, 38,3)
Aika CCyR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	24,0 (7,7, 240,6)	24,0 (11,6, 216,0)	23,8 (4,1, 120,0)	8,4 (3,9, 25,1)
CCyR:n kesto^b K-M 5 vuoden kohdalla, % (95 % CI) K-M 10 vuoden kohdalla, % (95 % CI) Mediaani, viikkoa (95 % CI)	N = 130 69,7 (61,3, 78,2) 63,4 (54,0, 72,8) N/R	N = 36 54,4 (36,7, 72,1) 40,8 (22,0, 59,6) 252,0 (24,0, N/E)	N = 22 40,0 (18,5, 61,5) 40,0 (18,5, 61,5) 72,0 (36,1, N/E)	N = 15 24,9 (0,9, 48,9) N/E 20,0 (9,1, 29,6)
Aika MMR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	35,6 (3,1, 367,1)	12,4 (4,0, 171,7)	36,1 (12,1, 144,1)	4,7 (3,9, 168,9)
MMR:n kesto^b K-M 5 vuoden kohdalla, % (95 % CI) K-M 10 vuoden kohdalla, % (95 % CI) Mediaani, viikkoa (95 % CI)	N = 83 74,1 (64,2, 83,9) 63,4 (50,2, 76,6) N/R	N = 19 70,0 (47,5, 92,5) 70,0 (47,5, 92,5) N/R	N = 9 66,7 (35,9, 97,5) 66,7 (35,9, 97,5) N/R	N = 5 60,0 (17,1, 100,0) N/E N/R

Aika MR⁴:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), viikkoa	28,0 (3,1, 583,1)	23,8 (4,0, 240,1)	24,1 (22,9, 96,0)	4,7 (3,9, 284,9)
MR⁴:n kesto^{b,c} K-M 5 vuoden kohdalla, % (95 % CI) K-M 10 vuoden kohdalla, % (95 % CI) Mediaani, viikkoa (95 % CI)	N = 73 74,7 (64,2, 85,2) 60,8 (46,1, 75,4) N/R	N/A	N/A	N/A
Transformoituminen akseleraatio-/blastikriisivaiheeseen^c Hoidon aikana, n	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	N/A
Taudin etenemisestä vapaa elinaika^c KumIlm 5 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^d KumIlm 10 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^d	N = 284 19,7 (15,6, 24,9) 23,9 (19,5, 29,5)	N = 119 24,4 (17,8, 33,4) 26,9 (20,0, 36,2)	N = 79 41,8 (32,2, 54,2) 41,8 (32,2, 54,2)	N = 64 67,2 (56,6, 79,7) N/E
Kokonaiselinaika^c K-M 5 vuoden kohdalla, % (95 % CI) K-M 10 vuoden kohdalla, % (95 % CI) Mediaani, kuukautta (95 % CI)	N = 284 83,5 (78,7, 88,3) 71,5 (64,4, 78,7) N/R	N = 119 74,1 (64,8, 83,4) 60,4 (47,2, 73,7) N/R	N = 79 58,5 (46,9, 70,2) 50,7 (36,5, 65,0) N/R	N = 64 22,5 (7,1, 37,9) 22,5 (7,1, 37,9) 10,9 (8,7, 19,7)

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

Sytogeneettisen vasteen kriteerit: MCyR sisälsi täydellisen (0 % Ph+-metafaaseja luuytimeistä tai positiivisia soluja < 1 % FISH-tutkimuksessa (fluoresenssi *in situ* hybridisaatio) tai osittaisen (1–35 %) sytogeneettisen vasteen. Sytogeneettinen vaste perustuu Ph+-metafaasien prosenttiosuuteen ≥ 20 metafaasisoluista kussakin luuydinnäytteessä. FISH-analyysia (≥ 200 solua) voidaan käyttää lähtötilanteen jälkeen tehtäviin sytogeneettisiin arvioihin, jos ≥ 20 metafaasia ei ole saatavissa. Jatkotutkimuksessa CCyR imputoitiin MMR:stä, jos käyttökelpoista sytogeneettistä arviointia ei ollut saatavana tietyltä päivältä.

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

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

^a Sisältää potilaat (N), joista on olemassa käypä lähtötilanteen arvio sytogenetiikkaa ja molekulaarista vastetta varten lukuun ottamatta potilaita Kiinasta, Etelä-Afrikasta, Intiasta tai Venäjältä, koska näistä maista ei voitu lähettää näytteitä molekulaarista arviointia varten. Lähtötilanteessa vasteen saaneet, joiden vaste säilyi lähtötilanteen jälkeen, voivat olla analyysissa vasteen saaneita. Vähimmäisseuranta-aika (aika viimeisen potilaan ensimmäisestä annoksesta tietojen keruupäivämäärään saakka) oli kroonisen vaiheen potilailla 120 kuukautta.

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

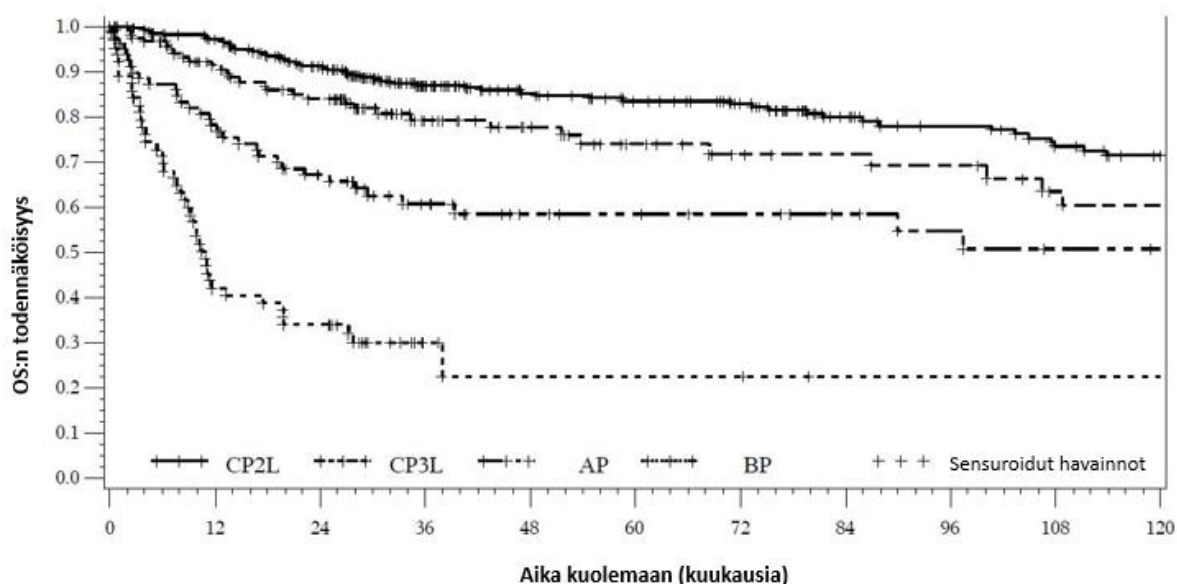
^c Sisältää potilaat (N), jotka saivat vähintään yhden bosutinibiannoksen.

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

^e Ei analysoitu ryhmille, joissa rajallinen määrä potilaita.

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

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



Riskinalaisten lukumäärä / Kumulatiivisia tapahtumia (n)

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

Vaiheen 1/2 tutkimuksen rajallisten kliinisten tietojen perusteella on saatu jonkin verran näyttöä kliinisestä aktiivisuudesta eri BCR-ABL-mutaatiostatuksilla (ks. taulukko 9).

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

Lähtötilanteen BCR-ABL-mutaatiostatus	Esiintymistiheys lähtötilanteessa n (%) ^a	MCyR saavutettu tai säilytetty Resp/Eval ^b (%) N = 112
Mutaatio määritetty	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Ei mutaatiota	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Vähintään 1 mutaatio	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinibille resistentit mutaatiot	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinibille resistentit mutaatiot ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

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

Huom.: Lähtötilanteen mutaatiot määritettiin ennen kuin potilas sai ensimmäisen annoksen tutkimuslääkettä. Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, KML = krooninen myeloinen leukemia, MCyR = merkittävä sytogeneettinen vaste, N/n = potilaiden lukumäärä, Resp = vasteen saaneet potilaat, Eval = arvioitavissa olevat potilaat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KML-potilaiden krooninen vaihe

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

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

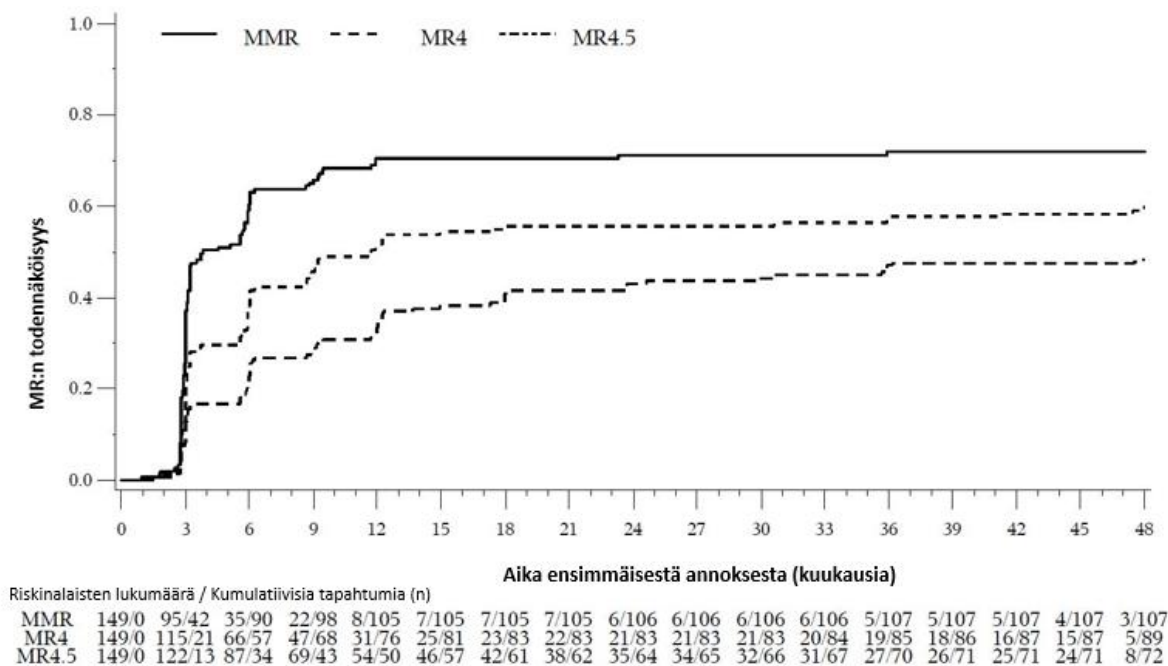
Taulukko 10 – Tehoa koskevat tulokset aiemmin hoitoa saaneilla Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilailla

	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 1 TKI:lla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 2 TKI:lla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: aiempi hoito 3 TKI:lla	Ph+ KML:n krooninen vaihe: koko kohortti
Kumulatiivinen vahvistettu MCyR^a 1. vuoteen mennessä, % (95 % CI)	N = 43 83,7 (69,3, 93,2)	N = 55 70,9 (57,1, 82,4)	N = 45 62,2 (46,5, 76,2)	N = 143 72,0 (63,9, 79,2)
Kumulatiivinen sytogeneettinen vaste^{a,b}	N = 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)
Kumulatiivinen molekulaarinen vaste^{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)
Aika sytogeneettiseen vasteeseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), kuukautta				
MCyR	3,0 (1,0, 11,8)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 11,8)
CCyR	3,0 (1,0, 17,6)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 17,6)
Sytogeneettisen vasteen kesto^b				
MCyR, K-M 3 vuoden kohdalla, % (95 % CI)	96,6 (77,9, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	96,9 (79,8, 99,6)	95,6 (88,7, 98,4)
CCyR, K-M 3 vuoden kohdalla, % (95 % 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)

Aika molekulaariseen vasteeseen vain vasteen saaneilla^b, mediaani (vaihteluväli), kuukautta				
MMR	3,0 (2,8, 23,3)	3,0 (1,0, 35,9)	3,1 (1,8, 9,3)	3,0 (1,0, 35,9)
MR⁴	6,0 (2,8, 47,4)	3,1 (1,0, 36,1)	3,2 (1,8, 47,9)	5,5 (1,0, 47,9)
MR^{4.5}	9,2 (2,8, 47,6)	6,0 (2,8, 36,2)	5,8 (1,8, 18,0)	6,0 (1,8, 47,6)
Molekulaarisen vasteen kesto^b				
MMR, K-M 3 vuoden kohdalla, % (95 % CI)	90,7 (73,9, 96,9)	81,5 (63,2, 91,3)	90,2 (65,9, 97,5)	87,2 (78,0, 92,7)
MR⁴, K-M 3 vuoden kohdalla, % (95 % CI)	89,5 (70,9, 96,5)	68,7 (48,0, 82,5)	85,2 (51,9, 96,2)	80,7 (69,4, 88,1)
<p>Tietojen keruupäivämäärä: 23. marraskuuta 2020.</p> <p>Lyhenteet: Ph+ = Philadelphia-kromosomipositiivinen, KML= krooninen myeloinen leukemia, TKI = tyrosiinkininaasin estäjä, K-M = Kaplan-Meierin estimaatti, N = potilaiden lukumäärä, CI = luottamusväli, MCyR = merkittävä sytogeneettinen vaste, CCyR = täydellinen sytogeneettinen vaste, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, MR⁴ = ≥ 4 logaritmiyksikön pienenemä BCR-ABL-transkripteissa vakiodusta lähtöarvosta, MR^{4.5} = $\geq 4,5$ logaritmiyksikön pienenemä BCR-ABL-transkripteissa vakiodusta lähtöarvosta.</p> <p>Kumulatiivisen vahvistetun MCyR:n kriteerit: Vaste vahvistetaan kahdella peräkkäisellä arvioinnilla, joiden välissä on vähintään 28 vuorokautta. Jotta potilasta voidaan pitää vasteen saaneena, potilaan lähtötilanteen vasteen tulee olla säilynyt vähintään 52 viikkoa tai parantunut lähtötilanteeseen nähden. Potilaiden, joilla on osittainen sytogeneettinen vaste (PCyR) lähtötilanteessa, tulee saavuttaa CCyR hoidon aikana, jotta heitä voidaan pitää sytogeneettisen vasteen saaneina. Potilaat, joilla on vähintään MMR ja syvempi molekulaarinen vaste lähtötilanteeseen nähden, lasketaan vahvistetun CCyR:n saaneiksi.</p> <p>Kumulatiivisen sytogeneettisen vasteen kriteerit: Merkittävä sytogeneettinen vaste sisälsi täydellisen (0 % Ph+-metafaaseja luuytimeistä tai positiivisia soluja < 1 % FISH-tutkimuksessa (fluoresenssi <i>in situ</i> hybridisaatio) tai osittaisen (1–35 %) sytogeneettisen vasteen. Sytogeneettinen vaste perustuu Ph+-metafaasin prosentiosuuteen ≥ 20 metafaasisolusta kussakin luuydinnäytteessä. FISH-analyysia (≥ 200 solua) voidaan käyttää CCyR:n arviointiin, jos ≥ 20 metafaasia ei ole saatavissa. Potilaat, joista ei ollut saatavilla käyttökelpoista luuydinnäytettä tai FISH-arviointia, ja joilla on vähintään MMR, lasketaan CCyR:n saaneiksi.</p> <p>Kumulatiivisen molekulaarisen vasteen kriteerit: MMR:n/MR⁴:n/MR^{4.5}:n määritelmä oli $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % ja $\leq 0,0032$ % BCR-ABL/ABL-suhde IS-asteikolla (vastaa ≥ 3, ≥ 4 ja $\geq 4,5$ logaritmiyksikön pienenemää vakiodusta lähtöarvosta) ja vähintään 10 000, 10 000 ja 32 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.</p> <p>^a Sisältää potilaat (N), joista on olemassa käypä lähtötilanteen arvio. Vähimmäisseuranta-aika (aika viimeisen potilaan ensimmäisestä annoksesta tietojen keruupäivämäärään saakka) 36 kuukautta.</p> <p>^b Sisältää potilaat (N), jotka saavuttivat vasteen tai joilla se säilyi.</p>				

MMR:n, MR⁴:n ja MR^{4.5}:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka on korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman tapahtumaa suhteen, on esitetty kuvassa 5.

Kuva 5 – Kumulatiiviset molekulaariset vasteet (MR) (kroonisen vaiheen arvioitavissa olevat potilaat)



Saavutetut molekulaariset vasteet hoitolinjan mukaisesti on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11 – Saavutetut molekulaariset vasteet

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

Tietojen keruupäivämäärä: 23. marraskuuta 2020.

Lyhenteet: Ph+ = Philadelphia-kromosomipositiivinen, KML= krooninen myeloinen leukemia,

TKI = tyrosiinikinaasin estäjä, N = potilaiden lukumäärä, CI = luottamusväli, MMR = merkittävä molekulaarinen

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

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

KML-potilaiden akseleraatiovaihe

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

Vaste BCR-ABL-mutaatioiden perusteella lähtötilanteessa

Kymmenellä potilaalla kroonisen vaiheen kohortissa oli mutaatioita lähtötilanteessa (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 kutakin], Y253F ja G250E [n = 2 kutakin]). Yhdellä potilaalla kroonisen vaiheen kohortissa oli F359I-mutaatio, joka tunnistettiin tutkimuspäivänä 8. Yhdellä potilaalla akseleraatiovaiheen kohortissa oli 2 mutaatiota (F311L ja L387F) lähtötilanteessa. Kroonisen vaiheen kohortissa potilailla, joilla oli mutaatioita, molekulaarisia vasteita todettiin 4 potilaalla 11:sta (36,4 %), 1 potilas, jolla oli E255V-mutaatio, saavutti MMR:n, ja 3 potilasta, joilla oli vastaavasti F359I, Y253F ja A365V, saavutti $MR^{4.5}:n$. Akseleraatiovaiheen kohortissa oleva potilas, jolla oli mutaatioita, ei saanut mitään vastetta.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kun terveille tutkittaville annettiin bosutinibin 120 mg:n kerta-annos laskimonsisäisesti, jakautumistilavuuden keskiarvo (variaatiokerroin, CV %) oli 2331 (32) l, mikä viittaa siihen, että bosutinibi jakautuu laajasti verisuoniston ulkopuoliseen kudokseen.

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

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset viittasivat siihen, että bosutinibi (kanta-aine) käy ihmisellä läpi pääasiassa maksametabolian. Kerta-annoksena tai toistuvina annoksina ihmiselle annetun bosutinibin

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

Eliminaatio

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

Erityispopulasryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa selvittävässä tutkimuksessa 26:lle lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle sekä 8 kaltaistetulle terveelle vapaaehtoiselle tutkittavalle annettiin ruoan kanssa kerta-annoksena 200 mg bosutinibia. Munuaisten vajaatoiminnan määritelmä perustui Cockcroft-Gaultin kaavalla laskettuun kreatiniinipuhdistumaan (Cl_{Cr}): vaikea munuaisten vajaatoiminta < 30 ml/min, keskivaikea munuaisten vajaatoiminta 30–49 ml/min ja lievä munuaisten vajaatoiminta 50–79 ml/min. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo suureni 35 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 60 % verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Suurin bosutinibialtistus (C_{\max}) kasvoi 28 % keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä ja 34 % vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä. Bosutinibialtistus ei lisääntynyt lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Bosutinibin eliminaation puoliintumisaika munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla oli vastaava kuin terveillä tutkittavilla.

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

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Farmakologinen turvallisuus

Bosutinibi ei vaikuttanut hengitysfunktioihin. Keskushermostovaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa bosutinibihoitoa saaneilla rotilla esiintyi silmän mustuaisten supistumista ja kävelyn heikentymistä. Silmän mustuaisten koon kannalta vaikutuksetonta annosta (no observed effect level, NOEL) ei määritetty, mutta kävelyn osalta NOEL todettiin altistuksella, joka oli noin 11-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja 8-kertainen verrattuna ihmiseen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen C_{max} -arvon perusteella). Bosutinibin aktiivisuus hERG-määrittelyssä *in vitro* viittasi sydänkammioiden repolarisaation (QTc-ajan) pidentymisen mahdollisuuteen. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa suun kautta annettu bosutinibi ei aiheuttanut verenpaineen muutoksia, poikkeavia eteis- tai kammioperäisiä rytmihäiriötä, PR-, QRS- tai QTc-ajan pitenemistä EKG:ssä, kun altistus oli enintään 3-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja 2-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen C_{max} -arvon perusteella). Viivästynyttä sydämen syketaajuuden kiihtymistä havaittiin. Koirille laskimoon annettulla valmisteella tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tilapäistä sydämen syketaajuuden kiihtymistä ja verenpaineen alenemista sekä hyvin vähäistä QTc-ajan pitenemistä (< 10 ms) altistuksilla, jotka olivat noin 6–20-kertaisia verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja 4–15-kertaisia verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen C_{max} -arvon perusteella). Havaittujen vaikutusten ja lääkehoidon välinen suhde ei varmistunut.

Toistuvan altistuksen toksisuus

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

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

Genotoksisuus

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

Lisääntymistoksisuus ja kehitystoksisuus

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa urosten hedelmällisyys oli hieman heikentynyt. Naarailla havaittiin lisääntyneitä alkion resorptioita sekä alkion kiinnittymisen ja elinkykyisten alkoiden vähenemistä. Hedelmällisyyden suhteen haitattomiksi annoksiksi uroksilla (30 mg/kg/vrk) ja naarailla (3 mg/kg/vrk) todettujen annosten altistus oli uroksilla 0,6-kertainen ja naarailla 0,3-kertainen verrattuna ihmiseen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja uroksilla 0,5-kertainen ja

naarailta 0,2-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.6).

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

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

Karsinogeenisuus

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

Fototoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Poloksameeri 188

Povidoni (E 1201)

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Kalvopäällyste

Bosulif 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki (E 553b)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Bosulif 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki (E 553b)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Bosulif 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki (E 553b)

Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen, läpinäkymätön, 3-kerroksinen PVC/polyklorotrifluoroetyleeni/PVC-läpipainolevy, joka on taustapuolella sinetöity läpipainofoliolla ja joka sisältää 14 tai 15 tablettia.

Bosulif 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kartonkikotelo sisältää 28, 30 tai 112 tablettia.

Bosulif 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kartonkikotelo sisältää 28 tai 30 tablettia.

Bosulif 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kartonkikotelo sisältää 28 tai 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Bosulif 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/818/001

EU/1/13/818/002

EU/1/13/818/005

Bosulif 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/818/006

EU/1/13/818/007

Bosulif 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/818/003

EU/1/13/818/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. helmikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.4.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.