

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen myeloosien 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, akseleerivaihe 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 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 1/2 kliinisessä 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 46 potilaan (17,2 %) annos suurennettiin 500 mg:aan. Lisäksi 5,6 %:lla bosutinibiryhmän potilaista annosta suurennettiin vielä 600 mg:aan.

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 nousussa > 5 -kertaiseksi viitevälin ylärajaan 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 lievittynyt vaikeusasteelle ≤ 1 (ks. kohta 4.4).

Hematologiset haittavaikutukset

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

Taulukko 1 – Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian ilmaantuessa

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

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 (kreatiinipuhdistuma [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 haittavaikutuksia ja jos heillä ei saavuteta riittävää hematologista, sytogeneettistä tai molekulaarista vastetta.

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

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma [Cl_{Cr}] 30–50 ml/min, laskettuna Cockroft-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 Cockroft-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 epästabiliili 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 bosutinibihoitoon 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 bosutinibihoitoon 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 trombositopenia. 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 lääkkeitä, ks. kohta 4.5). Hypokalemia ja hypomagnesemia saattavat voimistaa tätä vaikutusta.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Bosutinibihoito voi aiheuttaa munuaisten toiminnan kliinisesti merkittävän heikentymisen kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavilla potilailla. Kliinisissä lääketutkimuksissa bosutinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu laskennallisen glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR) pienenemistä ajan kuluessa. Potilailla, joiden äskettäin todetun KML:n kroonista vaihetta hoidettiin 400 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani lähtötilanteesta oli 4,9 ml/min/1,73 m² 3 kuukauden kohdalla, 9,2 ml/min/1,73 m² 6 kuukauden kohdalla ja 11,1 ml/min/1,73 m² 12 kuukauden kohdalla. Aiemmin hoitamattomilla KML-potilailla, joita hoidettiin 500 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani oli 5,1 ml/min/1,73 m² 3 kuukauden kohdalla, 9,2 ml/min/1,73 m² 12 kuukauden kohdalla ja enimmillään 16,3 ml/min/1,73 m² hoitoa 5 vuoden seurantaan asti jatkaneilla potilailla. Aiemppaa hoitoa saaneilla ja pitkälle edennyttä KML:ää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:n annoksella, eGFR:n laskun mediaani oli 5,3 ml/min/1,73 m² 3 kuukauden kohdalla, 7,6 ml/min/1,73 m² 12 kuukauden kohdalla ja enimmillään 10,9 ml/min/1,73 m² enintään 4 vuoden hoidossa. On tärkeää arvioida munuaisten toiminta ennen hoidon aloittamista ja seurata sitä tarkoin bosutinibihoiton 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, angiotensiinikonvertaasientsyymien 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.

Vakavat ihoreaktiot

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Hepatiitti B:n 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 bosutinibihoiton aloittamista. Maksasairauksien ja HBV:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan HBV-serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) 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).

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 bosutinibihoidon aikana on välttämätöntä käyttää voimakasta tai kohtalaista CYP3A:n estäjää, bosutinibihoidon 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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus bosutinibiin

CYP3A:n estäjät

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

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

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

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

Kun tutkimuksessa 24 terveelle 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 aprepitanttia (kohtalainen CYP3A:n estäjä) samanaikaisesti yhden 500 mg:n bosutinibikerta-annoksen kanssa, aprepitantti suurensi bosutinibin huippupitoisuuden (C_{max}) 1,5-kertaiseksi ja bosutinibin AUC-arvon plasmassa 2,0-kertaiseksi verrattuna bosutinibin käyttöön yksinään.

CYP3A:n induktorit

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

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

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

Kun bosutinibikerta-annos annettiin samanaikaisesti kuuden rifampisiinin 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 dabigatraanieteksilaattimesilaattikerta-annoksen (P-glykoproteiinin [P-gp:n] substraatti) kanssa, bosutinibi ei suurentanut dabigatraanin huippupitoisuutta (C_{max}) tai AUC-arvoa plasmassa verrattuna dabigatraanieteksilaatin 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 lääkeaine yhteisvaikutuksia.

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 lääkeainemetaboliaa ja aiheuttaisi siitä johtuvia lääkeaine yhteisvaikutuksia.

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 merkittävinä 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 tietoa 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 bosutinibihoido aloitetaan, koska hoito voi heikentää hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bosutinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos bosutinibia käytävällä 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 1 272 leukemiapotilasta sai vähintään yhden bosutinibikerta-annoksen. Hoidon mediaanikesto oli 13,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–123,3 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, ja 570 ja 63 potilasta oli mukana kahdessa vaiheen 1/2 tutkimuksessa, jotka tehtiin aiemmin hoitoa saaneilla Ph+-leukemiaa sairastavilla potilailla. Lisäksi 123 potilasta oli mukana vaiheen 4 tutkimuksessa, joka tehtiin aiemmin hoitoa saaneilla KML-potilailla. Hoidon mediaanikesto oli vastaavasti 14,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–24,7 kuukautta), 61,6 kuukautta (0,03–99,6 kuukautta), 11,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–123,3 kuukautta), 30,2 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–85,6 kuukautta) ja 5,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,07–17,8 kuukautta). Turvallisuusanalyysiin sisältyi tietoja meneillään olevasta jatkotutkimuksesta.

1 240 potilaalla (97,5 %) raportoitiin vähintään yksi minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutus. Yleisimmin (≥ 20 %:lla potilaista) raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (78,1 %), pahoinvointi (40,8 %), trombosytopenia (34,9 %), vatsakipu (34,0 %), oksentelu (33,0 %), ihottuma (31,5 %), anemia (25,6 %), kuume (21,8 %), väsymys (21,4 %) ja suurentunut ALAT (25,0 %). 814 potilaalla (63,9 %) raportoitiin vähintään yksi vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutus. Vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksia, joita raportoitiin ≥ 5 %:lla potilaista, olivat trombosytopenia (20,3 %), anemia (10,2 %), neutropenia (10,5 %), suurentunut ALAT (12,7 %), ripuli (9,6 %), ihottuma (5,0 %), suurentunut lipaasi (8,2 %) ja suurentunut ASAT (5,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu bosutinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla potilailla (taulukko 2). Tiedot perustuvat 1 272 potilaan haittavaikutustietojen arviointiin. Potilaat sairastivat joko äskettäin todettua KML:n kroonista vaihetta tai KML:n kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta tai blastikriisivaihetta, joka ei vastannut aiempaan hoitoon tai potilas ei sietänyt aiemmin saamaansa hoitoa, tai Ph+ ALL:aa. Potilaat olivat saaneet vähintään yhden bosutinibikerta-annoksen. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheyksiksi on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (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), 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)
Yleinen	Leukopenia (mukaan lukien valkosolumäärän pieneneminen)
Melko harvinainen	Kuumeinen neutropenia, granulositytopenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Anafylaktinen sokki, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Elimistön kuivuminen, hyperkalemia, hypofosfatemia
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Huimaus, makuaistin häiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Tinnitus
Sydän	
Yleinen	Perikardiumeffuusio, EKG:ssä todettu pidentynyt QTc-aika (mukaan lukien pitkän QTc-ajan oireyhtymä)
Melko harvinainen	Perikardiitti
Verisuonisto	
Yleinen	Hypertensio (mukaan lukien kohonnut verenpaine, kohonnut systolinen verenpaine, primaarinen hypertensio, hypertensiivinen kriisi)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Pleuraeffuusio
Melko harvinainen	Keuhkoverenpainetauti, hengityslama, akuutti keuhkoedeema

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien epämukava tunne vatsassa, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, ruoansulatuselimistön kipu)
Yleinen	Gastriitti, maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien verenvuoto peräaukosta, mahalaukun verenvuoto, suoliston verenvuoto, alemman maha-suolikanavan verenvuoto, peräsuolen verenvuoto)
Melko harvinainen	Haimatulehdus (mukaan lukien akuutti haimatulehdus)
Maksa ja sappi	
Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi
Yleinen	Maksatoksisuus (mukaan lukien hepatiitti, toksinen hepatiitti, maksahäiriö), epänormaali maksan toiminta (mukaan lukien poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, maksan toimintakoearvojen suureneminen, suurentuneet transaminaasit), suurentunut veren bilirubiini (mukaan lukien hyperbilirubinemia), suurentunut gammaglutamyyli transferaasi
Melko harvinainen	Maksavaurio (mukaan lukien lääkkeen aiheuttama maksavaurio)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Ihottuma (mukaan lukien yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma)
Yleinen	Urtikaria, akne, kutina
Melko harvinainen	Hilseilevä ihottuma, lääkeainehottuma
Harvinainen	Erythema multiforme
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	Kuume, astenia, turvotus (mukaan lukien kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, raajojen turvotus), väsymys (mukaan lukien huonovointisuus)
Yleinen	Rintakipu (mukaan lukien epämukava tunne rinnassa), kipu
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Suurentunut lipaasi (mukaan lukien hyperlipasemia)
Yleinen	Suurentunut veren kreatiniini, suurentunut amylaasi, suurentunut veren kreatiinikinaasi

** Haittavaikutus tunnistettu markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavassa esitetyt kuvaukset perustuvat 1 272 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 297 potilaalla (23 %), joista 3 lopetti bosutinibihoidon anemian vuoksi. Näistä potilaista enintään vaikeusasteen 1 tai 2 toksisuutta esiintyi 174 potilaalla (58 %), vaikeusasteen 3 toksisuutta 96 potilaalla (32 %) ja vaikeusasteen 4 toksisuutta 27 potilaalla (9 %). Mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 28 vuorokautta (vaihteluväli: 1–2 633 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 15 vuorokautta (vaihteluväli:

1–1 529 vuorokautta).

Neutropeniaa raportoitiin haittavaikutuksena 197 potilaalla (15 %), joista 15 lopetti bosutinibihoidon neutropenian vuoksi. Enintään vaikeusasteen 1 tai 2 neutropeniaa esiintyi 63 potilaalla (32 %), enintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa esiintyi 90 potilaalla (46 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 44 potilaalla (22 %). Mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 59 vuorokautta (vaihteluväli: 27–505 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 1–913 vuorokautta).

Trombosytopeniaa raportoitiin haittavaikutuksena 445 potilaalla (35 %), joista 41 (9 %) lopetti bosutinibihoidon trombosytopenian vuoksi. Enintään vaikeusasteen 1 tai 2 trombosytopeniaa esiintyi 186 potilaalla (42 %), enintään vaikeusasteen 3 trombosytopeniaa esiintyi 161 potilaalla (36 %) ja vaikeusasteen 4 trombosytopeniaa 98 potilaalla (22 %). Mediaaniaika trombosytopeniareaktioiden ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 28 vuorokautta (vaihteluväli: 1–1 688 vuorokautta) ja mediaanikesto esiintymiskertaa kohden oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 1–1 762 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 1–2 465 vuorokautta). ALAT-arvot pysyivät koholla 18 vuorokautta (mediaani, vaihteluväli: 1–775 vuorokautta) ja ASAT-arvot pysyivät koholla 15 vuorokautta (mediaani, vaihteluväli: 1–803 vuorokautta).

Samanaikaista transaminaasien suurenemista ≥ 3 -kertaiseksi ja bilirubiinin suurenemista > 2 -kertaiseksi, kun alkalinen fosfataasi oli < 2 -kertainen viitevälin ylärajaan nähden, ilmeni lääkevalmisteen koko kehitysohjelman aikana ilman muuta syytä yhdellä potilaalla 1 611:stä bosutinibia saaneesta potilaasta ($< 0,1$ %). Tämä havainto on tutkimuksesta, jossa bosutinibia käytettiin yhdistelmänä letrotsolin kanssa metastasoitunutta rintasyöpää sairastavan potilaan hoitoon.

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 saaneista 994 potilaasta (78 %) 10 potilasta lopetti bosutinibihoidon tämän haittatapahtuman vuoksi. Ripulin hoitoon annettiin samanaikaisia lääkevalmisteita 662 potilaalle (66 %). Vaikeusasteen 1 tai 2 ripulia esiintyi 88 %:lla potilaista, vaikeusasteen 3 ripulia 12 %:lla ja vaikeusasteen 4 haittavaikutus yhdellä potilaalla (< 1 %). Mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–2 415 vuorokautta) ja kaikkien vaikeusasteiden ripulin mediaanikestoaika oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–2 511 vuorokautta).

Ripulin saaneista 994 potilaasta 180 potilaan (18 %) ripuli hoidettiin keskeyttämällä hoito, ja näistä 170 potilasta (94 %) sai uudelleen bosutinibia. Bosutinibia uudelleen saaneista potilaista 167:llä (98 %) ei enää esiintynyt ripulia tai heidän bosutinibihoitoaan ei keskeytetty ripulin uusiutumisen vuoksi.

Sydän

Neljällä potilaalla (0,3 %) esiintyi QTcF-ajan pitenemistä (yli 500 ms). Yhdeksällä potilaalla (0,8 %) esiintyi QTcF-ajan pitenemistä lähtötasosta yli 60 ms. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten QTc-ajan piteneminen (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon 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: L01XE14.

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 myelooisten 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 haittatapahtumia havaittu.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että maksan toiminnan heikentyessä QTc-ajan pitenemistä arvoon > 450 ms esiintyi useammin. Aiempaa hoitoa saaneilla Ph+-leukemiaa sairastavilla potilailla tehdyssä vaiheen 1/2 kliinisessä tutkimuksessa QTcF-ajan muutoksia > 60 ms lähtötilanteesta havaittiin 6 potilaalla (1,1 %) 562 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, kun QT-aika korjattiin Friderician kaavalla (QTcF). Äskettäin todettua Ph+ KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 500 mg:lla bosutinibia vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, QTcF-ajan muutoksia > 60 ms lähtötilanteesta havaittiin 2 potilaalla (0,8 %) 248 bosutinibia saaneesta potilaasta. 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 $\leq 0,1$ %:n BCR-ABL/ABL-suhde kansainvälisellä asteikolla (IS) (vastaa ≥ 3 login pienemmän vakiodusta lähtötilanteesta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion määrittämisen mukaan. Tehon toissijaiset päätetapahtumat olivat MMR 18. kuukauteen mennessä, MMR:n kesto, CCyR (täydellinen sytogeneettinen vaste) 12. kuukauteen mennessä, CCyR:n kesto, tapahtumavapaa elinaika (event-free survival, EFS) ja kokonaiselinaika (overall survival, OS). Täydellinen sytogeneettinen vaste 12. kuukauteen mennessä (toissijainen päätetapahtuma) määriteltiin Ph+-metafaasien puuttumiseksi raitavärjäysanalyysissä, 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 %) ja rotu (valkoihaisia 77,6 % ja 77,2 %, aasialaisia 12,2 % ja 12,4 %, mustaihaisia tai afroamerikkalaisia 4,1 % ja 4,1 %, muita 5,7 % ja 5,8 % ja 1 tuntematon kussakin ryhmässä).

Kun mITT-potilasjoukon seuranta oli jatkettu vähintään 12 kuukautta, 77,6 % bosutinibilla hoidetuista potilaista (N = 241) ja 72,4 % imatinibilla hoidetuista potilaista (N = 239) sai edelleen ensilinjan hoitoa.

Kun mITT-potilasjoukon seuranta oli jatkettu vähintään 12 kuukautta, 0,4 % bosutinibilla hoidetuista potilaista ja 1,7 % imatinibilla hoidetuista potilaista keskeytti hoidon KML:n edettyä akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen. KML transformoitui viidellä bosutinibipotilaalla ja seitsemällä imatinibipotilaalla akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen. Hoidon keskeytti suboptimaalisen vasteen tai hoidon epäonnistumisen vuoksi tutkijan arvion mukaan 2,0 % bosutinibiryhmän potilaista ja 6,3 % imatinibiryhmän potilaista. Yksi bosutinibiryhmän potilas ja 7 imatinibiryhmän potilasta kuoli tutkimuksen aikana.

Taulukossa 3 on yhteenveto tehoa koskevista tuloksista.

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

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

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

Lyhenteet: BCR-ABL = breakpoint cluster region-Abelson, CI = luottamusväli, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CCyR = täydellinen sytogeneettinen vaste, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikkeen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste, N = potilaiden lukumäärä, Ph+ = Philadelphia-kromosomipositivinen.

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

^b 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 login pienemmän vakioidusta 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 %], 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 (%)		Yksisuuntainen p-arvo ^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)	0,0578
Kuukausi 6 (95 % CI)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	< 0,0001
Kuukausi 9 (95 % CI)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	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 login pienemmän vakioidusta lähtöarvosta) ja vähintään 3 000 ABL-transkriptia keskuslaboratorion arvion mukaan.

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

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, mITT = modified intent-to-treat, modifioitu hoitoaikteen mukainen, MMR = merkittävä molekulaarinen vaste.

^a p-arvo perustuu CMH-testiin, joka on stratifioitu maantieteellisen alueen ja satunnaistamishetken Sokal-pisteiden mukaan.

MMR:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka oli korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman MMR:n saavuttamista suhteen, oli suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä mITT-potilasjoukossa (45,1 % [95 % CI: 38,8 %, 51,2 %] vs 33,7 % [95 % CI: 27,8 %, 39,6 %] viikolla 48; riskitiheyksien suhde [HR] stratifioidussa suhteellisten subdistributionaalisten riskitiheyksien mallissa: 1,35 [95 % CI: 1,07, 1,70], yksisuuntainen p-arvo = 0,0086). Mediaaniaika MMR:n saavuttamiseen oli 24,7 viikkoa bosutinibiryhmässä ja 36,3 viikkoa imatinibiryhmässä mITT-potilasjoukon hoitoon vastanneilla potilailla.

CCyR:n kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka oli korjattu kilpailevan riskin eli hoidon keskeyttämisen ilman CCyR:n saavuttamista suhteen, oli suurempi bosutinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä mITT-potilasjoukossa (79,1 % [95 % CI: 73,4 %, 83,7 %] vs 67,3 % [95 % CI: 60,9 %, 72,8 %] viikolla 48; HR: 1,38, [95 % CI: 1,13, 1,68]; yksisuuntainen p-arvo = 0,0003). Mediaaniaika CCyR:n saavuttamiseen (vain hoitoon vastanneilla) oli 23,9 viikkoa bosutinibiryhmässä ja 24,3 viikkoa imatinibiryhmässä.

Kokonaiselinajan Kaplan-Meierin estimaatti oli mITT-potilasjoukossa 48 viikon kohdalla bosutinibipotilailla 99,6 % (95 % CI: 97,1 %, 99,9 %) ja imatinibipotilailla 97,9 % (95 % CI: 95,0 %, 99,1 %).

ITT-potilasjoukossa ei esiintynyt lisäkuolemia eikä transformaatioita.

Kliininen tutkimus KML:n kroonista vaihetta, akseleraatiovaihetta tai blastikriisivaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat imatinibille resistenttejä tai intolerantteja

Yksihaaraisessa 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 resistenteillä KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa vain yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibi). Muut tehon päätetapahtumat olivat merkittävän sytogeneettisen vasteen (MCyR) kumulatiivinen osuus, aika merkittävän sytogeneettisen vasteen (MCyR) saavuttamiseen ja vasteen kesto, aika täydellisen hematologisen vasteen (CHR) saavuttamiseen ja vasteen kesto KML:n kroonista vaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa vain yhdellä tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibi). Aiemmin sekä imatinibia että ainakin yhtä muuta tyrosiinikinaasin estäjää saaneilla potilailla päätetapahtumia olivat merkittävän sytogeneettisen vasteen (MCyR) kumulatiivinen osuus, aika merkittävän sytogeneettisen vasteen (MCyR) saavuttamiseen ja vasteen kesto, sekä aika täydellisen hematologisen vasteen (CHR) saavuttamiseen ja vasteen kesto. KML:n akseleraatiovaihetta ja blastikriisivaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet ainakin yhtä tyrosiinikinaasin estäjää (imatinibi), päätetapahtumia olivat kumulatiivinen hematologinen kokonaisvaste (OHR) sekä aika kumulatiivisen hematologisen kokonaisvasteen saavuttamiseen ja vasteen kesto. Muita tehon päätetapahtumia olivat taudin transformoituminen akseleraatio-/blastikriisivaiheeksi, taudin etenemisestä vapaa elinaika sekä kaikkien kohorttien OS.

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 48 kuukautta, hoidon mediaanikesto 9 kuukautta, ja 24,4 % sai edelleen hoitoa 48 kuukauden kohdalla), sekä tulokset Ph+ KML:n kroonisen vaiheen potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet vain imatinibia (seuranta-aika vähintään 60 kuukautta, hoidon mediaanikesto 26 kuukautta, ja 40,5 % sai edelleen hoitoa 60 kuukauden kohdalla), on esitetty taulukossa 5.

KML-potilaiden akseleraatio- ja blastikriisivaihe

Tehoa koskevat tulokset Ph+ KML:n akseleraatiovaihetta (seuranta-aika vähintään 48 kuukautta, hoidon mediaanikesto 10 kuukautta, ja 17,7 % sai edelleen hoitoa 48 kuukauden kohdalla) ja blastikriisivaihetta (seuranta-aika vähintään 48 kuukautta, hoidon mediaanikesto 2,8 kuukautta, ja 3,1 % sai edelleen hoitoa 48 kuukauden kohdalla) sairastavista potilaista on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5 – 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	Blastikriisivaihe: Aiempi hoito ainakin imatinibilla
Kumulatiivinen sytogeneettinen vaste^a	N = 262	N = 112	N = 72	N = 54
MCyR, % (95 % CI)	59,5 (53,3, 65,5)	40,2 (31,0, 49,9)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
CCyR, % (95 % CI)	49,6 (43,4, 55,8)	32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
Aika MCyR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla^b, viikkoa (95 % CI)	12,3 (12,1, 12,7)	12,3 (12,0, 14,1)	12,0 (11,9, 12,1)	8,2 (4,3, 12,0)
MCyR:n kesto^b K-M 1/2 vuoden kohdalla, %	N = 156 76,4	N = 45 72,0	N = 29 62,2	N = 20 21,2

	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	Blastikriisivaihe: Aiempi hoito ainakin imatinibilla
(95 % CI)^c K-M 4/5 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c Mediaani, viikkoa (95 % CI)	(68,5, 82,5) 71,1 (62,6, 78,0) N/R	(55,1, 83,4) 69,3 (52,3, 81,3) N/R	(41,1, 77,6) 46,7 (27,1, 64,1) 84,0 (24,0, N/E)	(5,2, 44,2) 21,2 (5,2, 44,2) 29,1 (11,9, 38,3)
Kumulatiivinen hematologinen vaste^d Kokonaisvaste, % (95 % CI) Merkittävä, % (95 % CI) Täydellinen, % (95 % CI)	N = 283 N/A N/A 86,6 (82,0, 90,3)	N = 117 N/A N/A 73,5 (64,5, 81,2)	N = 72 56,9 (44,7, 68,6) 47,2 (35,3, 59,3) 33,3 (22,7, 45,4)	N = 60 28,3 (17,5, 41,4) 18,3 (9,5, 30,4) 16,7 (8,3, 28,5)
Aika OHR:n saavuttamiseen vain vasteen saaneilla, viikkoa (95 % CI)	N/A	N/A	12,0 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
CHR:n/OHR:n kesto^e K-M 1/2 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c K-M 4/5 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c Mediaani, viikkoa (95 % CI)	N = 245 71,9 (65,1, 77,6) 66,0 (58,8, 72,3) N/R	N = 86 73,4 (61,7, 82,1) 62,9 (50,1, 73,3) N/R	N = 41 78,2 (59,4, 89,0) 52,0 (32,3, 68,5) 207,0 (63,1, N/E)	N = 17 28,4 (7,8, 53,9) 19,0 (3,3, 44,5) 32,0 (29,0, 54,6)
Transformoituminen akseleraatio-/blastikriisivaiheeseen^f Hoidon aikana, n	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	N/A
Taudin etenemisestä vapaa elinaika^f K-M 1/2 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c K-M 4/5 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c Mediaani, kuukautta (95 % CI)	N = 284 80,0 (73,9, 84,8) 72,5 (65,6, 78,2) N/R	N = 119 75,1 (64,6, 82,9) 65,1 (53,1, 74,8) N/R	N = 79 66,8 (53,4, 77,1) 40,8 (26,6, 54,5) 22,1 (14,6, N/E)	N = 64 16,1 (6,6, 29,3) 8,0 (1,7, 21,2) 4,4 (3,2, 8,5)

	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	Blastikriisivaihe: Aiempi hoito ainakin imatinibilla
Kokonaiselossaolo-osuus^f	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
K-M 1/2 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c	91,2 (87,1, 94,0)	91,3 (84,5, 95,2)	78,1 (67,1, 85,8)	42,1 (29,7, 53,9)
K-M 4/5 vuoden kohdalla, % (95 % CI)^c	83,1 (77,5, 87,4)	77,0 (66,9, 84,4)	58,4 (45,6, 69,1)	20,1 (6,2, 39,8)
Mediaani, kuukautta (95 % CI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7, 19,7)

* Tehoa koskevat tulokset hyväksytyä käyttöaihetta vastaavasta potilaiden alaryhmästä, ks. edellä oleva teksti. Tietojen keruupäivämäärä: 2. lokakuuta 2015

Sytogeneettisen vasteen kriteerit: merkittävä sytogeneettinen vaste sisälsi täydellisen (0 % Ph+-metafaaseja luuytimestä 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.

Hematologinen kokonaisvaste (OHR) = merkittävä hematologinen vaste (täydellinen hematologinen vaste + ei näyttöä leukemiasta) tai palautuminen krooniseen vaiheeseen (RCP). Kaikki vasteet varmistettiin 4 viikon kuluttua. Täydellinen hematologinen vaste (CHR) KML:n akseleraatiovaiheen tai blastikriisivaiheen potilailla: veren valkosolumäärä enintään viitevälin yläraja (ULN), trombosyytit vähintään $100 \times 10^9/l$, mutta alle $450 \times 10^9/l$, neutrofiilimäärä (B-Neut) vähintään $1,0 \times 10^9/l$, ääreisveressä ei blasteja eikä promyelosyyttejä, luuytimessä alle 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä, ääreisveressä alle 20 % basofiilejä eikä ekstramedullaarista tautia. Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Täyttää kaikki muut täydellisen hematologisen vasteen kriteerit, mutta trombosytopeniaa (trombosyttimäärä vähintään $20 \times 10^9/l$, mutta alle $100 \times 10^9/l$) ja/tai neutropeniaa (B-Neut vähintään $0,5 \times 10^9/l$, mutta alle $1,0 \times 10^9/l$) voi esiintyä. Palautuminen krooniseen vaiheeseen (RCP) = akseleraatio- tai blastivaiheelle tyypillisten piirteiden häviäminen, mutta edelleen krooninen vaihe.

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, OHR = hematologinen kokonaisvaste, CHR = täydellinen hematologinen vaste

^a. Mukana potilaat (N), joista on käypä lähtötilanteen arvio. 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 60 kuukautta (imatinibilla hoidetuilla) ja 48 kuukautta (imatinibilla ja vähintään yhdellä muulla tyrosiinikinaasin estäjällä hoidetuilla sekä akseleraatiovaiheen potilailla ja blastikriisivaiheen potilailla).

^b. Potilaat (N), jotka saavuttivat merkittävän sytogeneettisen vasteen tai joilla se säilyi.

^c. Vuodet 2 (kuukausi 24) ja 5 (60 kuukautta) vain imatinibilla hoidetuilla kroonisen vaiheen potilailla ja vuodet 1 (kuukausi 12) ja 4 (48 kuukautta) imatinibilla ja vähintään yhdellä muulla tyrosiinikinaasin estäjällä hoidetuilla kroonisen vaiheen potilailla sekä akseleraatiovaiheen ja blastikriisivaiheen potilailla.

^d. Otsokoko (N), sisältää potilaat, joista on käypä lähtötilanteen hematologinen arvio. Näissä analyyseissa lähtötilanteessa vasteen saaneet, joiden vaste säilyi lähtötilanteen jälkeen, voivat olla vasteen saaneita.

^e. Sisältää potilaat (N), jotka saavuttivat tai säilyttivät täydellisen hematologisen vasteen (kroonisen vaiheen potilaat) ja hematologisen kokonaisvasteen (akseleraatiovaiheen ja blastikriisivaiheen potilaat).

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

Vaiheen 1/2 tutkimuksen rajallisten kliinisten tietojen perusteella on saatu jonkin verran näyttöä kliinisestä aktiivisuudesta eri BCR-ABL-mutaatiostatuksilla (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 – 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	96 (100,0)	34/92 (37,0)
Ei mutaatiota	57 (59,4)	21/55 (38,2)
Vähintään 1 mutaatio	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinibille resistentit mutaatiot	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinibille resistentit mutaatiot ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Tietojen keruupäivämäärä: 2. lokakuuta 2015

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 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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Bosulifin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän KML:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille koehenkilöille ruoan kanssa annetun bosutinibin kerta-annoksen (500 mg) absoluuttinen biologinen hyötöosuus 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} (geometrisen keskiarvo, variaatiokerroin [CV] %) oli 145 (14) ng/ml ja AUC_{ss} (geometrisen keskiarvo, CV %) 2 700 (16) ng•h/ml, kun bosutinibia annettiin 400 mg vuorokaudessa ruoan kanssa.

Kun bosutinibia annettiin 500 mg vuorokaudessa ruoan kanssa, C_{\max} oli 200 (6) ng/ml ja AUC_{ss} oli 3 640 (12) ng•h/ml. Bosutinibin liukoisuus riippuu pH:sta ja imeytyminen heikkenee mahanesteen pH:n noustessa (ks. kohta 4.5).

Jakautuminen

Kun terveille tutkittaville annettiin bosutinibin 120 mg:n kerta-annos laskimonsisäisesti, jakautumistilavuuden keskiarvo (variaatiokerroin, CV %) oli 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 näyttäsivät 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*-desmetylylbosutinibi 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 rotu

Näiden demografisten tekijöiden vaikutuksen arvioimiseksi ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettiset analyysit Ph+-leukemiaa sairastavista potilaista tai potilaista, joilla oli kiinteä syöpäkasvain, osoittavat, ettei iällä, sukupuolella, painolla ja rodulla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

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, geenitoksisuutta, 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 erytroosia ja suoliliepeen imusolmukkeiden verenvuotoja. Myös maksa tunnistettiin toksisuuden kohde-elimiksi 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 alkioiden vähenemistä. Hedelmällisyyden suhteen haitattomiksi annoksiksi uroksilla (30 mg/kg/vrk) ja naarailla (3 mg/kg/vrk) todettujen annosten altistus oli uroksilla 0,6-kertainen ja naarailla 0,3-kertainen verrattuna ihmiseen saamaan altistukseen 400 mg:n kliinisestä annoksesta ja uroksilla 0,5-kertainen ja naarailla 0,2-kertainen verrattuna ihmisen saamaan altistukseen 500 mg:n kliinisestä annoksesta (kyseisten lajien vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.6).

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

Karsinogeenisuus

Bosutinibi ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä kaksi vuotta 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/polyklorotrifluoroetyleni/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: 13. helmikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.2.2020

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