

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bosutinib STADA 100 mg filmdrasjerte tabletter
Bosutinib STADA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Bosutinib STADA 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bosutinib STADA 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg bosutinib.

Bosutinib STADA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg bosutinib.

Bosutinib STADA 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg bosutinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Bosutinib STADA 100 mg filmdrasjerte tabletter
Gul, oval (bredde: 6 mm, lengde: 11 mm), bikonveks, filmdrasjert tablett preget med «C18» på den ene siden.

Bosutinib STADA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Oransje, oval (bredde: 9 mm, lengde: 17 mm), bikonveks, filmdrasjert tablett preget med «C19» på den ene siden.

Bosutinib STADA 500 mg filmdrasjerte tabletter
Rosa, oval (bredde: 10 mm, lengde: 18 mm), bikonveks, filmdrasjert tablett preget med «C20» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bosutinib STADA er indisert til behandlingen av voksne pasienter med:

- nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF).
- Ph+ KML i KF, akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke ansees som egnede behandlingsalternativer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes opp av en lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med KML.

Dosering

Nydiagnostisert KF Ph+ KML

Den anbefalte dosen er 400 mg bosutinib én gang daglig.

KF, AF eller BF Ph+ KML med resistens eller intoleranse mot tidligere behandling

Den anbefalte dosen er 500 mg bosutinib én gang daglig.

I kliniske studier fortsatte behandlingen med bosutinib for begge indikasjoner inntil sykdomsprogresjon eller intoleranse for behandling.

Dosejusteringer

I den kliniske fase 1/2-studien hos pasienter med KML som var resistente eller intolerante mot tidligere behandling, ble det tillatt doseopptrapping fra 500 mg til 600 mg sammen med mat én gang daglig hos pasienter som ikke viste komplett hematologisk respons (CHR) ved uke 8 eller komplett cytogenetisk respons (CCyR) ved uke 12, og som ikke hadde bivirkninger med alvorlighetsgrad 3 eller høyere relatert til legemiddelet under utprøving. I den kliniske fase 3-studien hos pasienter med nydiagnostisert KF KML behandlet med 400 mg bosutinib ble det tillatt med doseopptrapping i trinn på 100 mg opptil maksimalt 600 mg sammen med mat én gang daglig, hvis pasienten ikke hadde «breakpoint cluster region-Abelson» (BCR-ABL)-transkript $\leq 10\%$ ved måned 3, ikke hadde bivirkninger med alvorlighetsgrad 3 eller 4 på tidspunkt for opptrapping, og alle ikke-hematologiske toksisiteter av grad 2 var gått tilbake til minimum grad 1. I den kliniske fase 4-studien hos pasienter med Ph+ KML som tidligere var behandlet med 1 eller flere TKI-er, var doseøkning fra 500 mg til 600 mg sammen med mat én gang daglig tillatt hos pasienter med utilfredsstillende respons eller tegn på sykdomsprogresjon i fravær av bivirkninger grad 3 eller 4 eller vedvarende grad 2.

I fase 1/2-studien hos pasienter med KML som var resistente eller intolerante mot tidligere behandling, og som startet behandlingen med ≤ 500 mg, hadde 93 (93/558; 16,7 %) pasienter doseopptrapping til 600 mg daglig.

I fase 3-studien hos pasienter med nydiagnostisert KF KML, og som startet med bosutinibbehandling på 400 mg, hadde totalt 58 pasienter (21,6 %) doseopptrapping til 500 mg daglig. I tillegg hadde 10,4 % av pasientene i behandlingsgruppen som fikk bosutinib ytterligere doseopptrapping til 600 mg daglig.

I fase 4-studien hos pasienter med Ph+ KML som tidligere var behandlet med 1 eller flere TKI-er og som startet bosutinibbehandling med en dose på 500 mg daglig, var det 1 pasient (0,6 %) som hadde en doseøkning til 600 mg daglig.

Doser høyere enn 600 mg/dag er ikke undersøkt og bør derfor ikke gis.

Dosejusteringer ved bivirkninger

Ikke-hematologiske bivirkninger

Dersom klinisk signifikant moderat eller alvorlig ikke-hematologisk toksisitet utvikles, bør bosutinib avbrytes, og behandlingen kan gjenopptas med en dose redusert med 100 mg én gang daglig når toksisiteten er opphørt. Dersom det er klinisk hensiktsmessig bør en ny opptrapping til dagsdosen som var aktuell før dosenedtrappingen vurderes (se pkt. 4.4). Doser på mindre enn 300 mg/dag har vært brukt hos pasienter, men effekt har ikke blitt fastslått.

Forhøyede levertransaminaser: Dersom økning i levertransaminaser $> 5 \times$ institusjonell øvre normalgrense (ULN) oppstår, bør bosutinib avbrytes inntil forbedring til $\leq 2,5 \times$ ULN og kan deretter gjenopptas med 400 mg én gang daglig. Hvis bedring tar lenger tid enn 4 uker, bør seponering av bosutinib vurderes. Hvis økning i transaminaser $\geq 3 \times$ ULN oppstår samtidig med økning av bilirubin $> 2 \times$ ULN og alkalisk fosfatase $< 2 \times$ ULN, bør bosutinib seponeres (se pkt. 4.4).

Diaré: Ved diaré NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grad 3–4 bør behandlingen med bosutinib avbrytes og kan gjenopptas med 400 mg én gang daglig ved bedring til grad ≤ 1 (se pkt. 4.4).

Hematologiske bivirkninger

Dosereduksjon er anbefalt ved alvorlig eller vedvarende nøytropeni og trombocytopeni som beskrevet i tabell 1:

Tabell 1 – Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller blodplater $< 50 \times 10^9/l$	Vent med bosutinib inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $\geq 50 \times 10^9/l$. Gjenoppta behandling med bosutinib med samme dose hvis bedring oppstår innen 2 uker. Hvis blodverdiene forblir lave i > 2 uker, reduser dosen med 100 mg ved bedring, og gjenoppta behandlingen. Ved gjentatt cytopeni, reduser dosen med ytterligere 100 mg ved bedring og gjenoppta behandlingen. Doser lavere enn 300 mg/dag har blitt brukt, men effekt har ikke blitt fastslått.
---	---

^a ANC = absolutt nøytrofilitall (Absolute Neutrophil Count)

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen spesifikk doseanbefaling er nødvendig hos eldre. Det er begrenset erfaring med bruk hos eldre, og forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med serumkreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$ ble ekskludert fra KML-studiene. Under studiene ble det observert økt eksponering (areal under kurven [AUC]) hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nydiagnostisert KF Ph+ KML

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [Cl_{Cr}] 30 til 50 ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 300 mg bosutinib daglig sammen med mat (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 200 mg bosutinib daglig sammen med mat (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseopptrapping til 400 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eller til 300 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan vurderes for de som ikke opplever alvorlige eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis de ikke oppnår en tilstrekkelig hematologisk, cytogenetisk eller molekylær respons.

KF, AF eller BF Ph+ KML med resistens eller intoleranse mot tidligere behandling

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{Cr} 30 til 50 ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 400 mg bosutinib daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) er den anbefalte dosen 300 mg bosutinib daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseopptrapping til 500 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eller til 400 mg én gang daglig sammen med mat hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan vurderes for de som ikke har opplevd alvorlige eller vedvarende moderate bivirkninger, og hvis de ikke oppnår en tilstrekkelig hematologisk, cytogenetisk eller molekylær respons.

Hjertesykdommer

I kliniske studier ble pasienter med ukontrollert eller signifikant hjertesykdom (f.eks. nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt eller ustabil angina) ekskludert. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med relevant hjertesykdom (se pkt. 4.4).

Nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom

I kliniske studier ble pasienter med nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom (f.eks. alvorlig oppkast og/eller diaré) ekskludert. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bosutinib hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Bosutinib STADA skal tas oralt én gang daglig sammen med mat (se pkt. 5.2). Dersom en dose glemmes med mer enn 12 timer, skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den vanlige dosen påfølgende dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Unormal leverfunksjon

Behandling med bosutinib er assosiert med forhøyet nivå av serumtransaminaser (alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT]).

Forhøyet nivå av transaminaser oppsto generelt tidlig i behandlingsperioden. Blant de som fikk forhøyede transaminaser (av enhver grad), oppsto den første hendelsen i løpet av de første tre månedene hos > 80 % av pasientene. Hos pasienter som får bosutinib bør det tas leverfunksjonstester før behandlingsstart, og månedlig de første 3 månedene av behandlingen, og som klinisk indisert.

Pasienter med forhøyede transaminaser bør håndteres med midlertidig avbrudd av bosutinib (dosereduksjon vurderes etter bedring til grad 1 eller baseline), og/eller seponering av bosutinib. Forhøyede transaminaser, spesielt ved sammenfallende bilirubinøkning, kan være et tidlig tegn på legemiddelindusert leverskade, og pasientene bør behandles på en hensiktsmessig måte (se pkt. 4.2 og 4.8).

Diaré og oppkast

Behandling med bosutinib er assosiert med diaré og oppkast. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nylig eller pågående klinisk signifikant gastrointestinal sykdom. Det bør foretas en grundig nytte/risiko-vurdering, da pasienter med slik sykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Pasienter med diaré og oppkast bør få standardbehandling, inkludert legemidler som motvirker diaré, kvalmestillende midler og/eller væskeerstatning. I tillegg kan diaré og oppkast også håndteres ved midlertidig avbrudd av bosutinib, dosereduksjon og/eller seponering av bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8). Det kvalmestillende midlet domperidon har potensiale for en økt forlengelse av QT-intervallet (QTc) og kan forårsake «torsade de pointes»-arytmier. Samtidig administrasjon med domperidon bør derfor

unngås, og det skal kun brukes dersom andre legemidler ikke har effekt. I slike situasjoner er det påkrevd med en individuell nytte/risiko-vurdering, og pasienter bør monitoreres for forekomst av QTc-forlengelse.

Myelosuppresjon

Behandling med bosutinib er assosiert med myelosuppresjon, definert som anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Fullstendig blodtelling bør utføres ukentlig den første måneden, og deretter månedlig eller som klinisk indisert. Myelosuppresjon bør/kan håndteres ved midlertidig avbrudd av bosutinib, dosereduksjon og/eller seponering av bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Væskeretensjon

Behandling med bosutinib kan være assosiert med væskeretensjon, inkludert perikardial effusjon, pleuraeffusjon, lungeødem og/eller perifert ødem. Pasienter bør monitoreres og gis standardbehandling. I tillegg kan væskeretensjon håndteres ved midlertidig avbrudd av bosutinib, dosereduksjon og/eller seponering av bosutinib (se pkt. 4.2 og 4.8).

Serumlipase

Forhøyet nivå av serumlipase har blitt observert. Forsiktighet anbefales hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt. Ved tilfeller hvor forhøyet lipase er ledsaget av abdominale symptomer bør behandling med bosutinib avbrytes og egnede diagnostiske tester vurderes for å utelukke pankreatitt (se pkt. 4.2).

Infeksjoner

Bosutinib kan predisponere pasienter for infeksjoner med bakterier, sopp, virus eller protozoer.

Proarytmisk potensiale

Automatisk maskinlest QTc-forlengelse uten ledsagende arytmi har blitt observert. Bosutinib bør administreres med forsiktighet hos pasienter som har hatt eller er predisponert for QTc-forlengelse, som har ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi, eller som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc, f.eks. antiarytmiske legemidler og andre substanser som kan forlenge QTc (se pkt. 4.5). Hypokalemi og hypomagnesemi kan forsterke denne effekten ytterligere.

Monitorering for en effekt på QTc er anbefalt og elektrokardiogram (EKG) ved baseline er anbefalt før behandlingsstart med bosutinib og som klinisk indisert. Hypokalemi og hypomagnesemi må korrigeres før administrering av bosutinib og bør monitoreres periodisk under behandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Behandling med bosutinib kan føre til klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon hos KML-pasienter. Det er observert en reduksjon over tid i estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) hos pasienter som ble behandlet med bosutinib i kliniske studier. Hos pasienter med nydiagnostisert KF KML som ble behandlet med 400 mg, var median reduksjon i eGFR fra baseline på 11,1 ml/min/1,73 m² ved 1 år og 14,1 ml/min/1,73 m² ved 5 år for pasienter med behandling. Behandlingsnaive KML-pasienter som ble behandlet med 500 mg fikk en median reduksjon i eGFR på 9,2 ml/min/1,73 m² ved 1 år, 12,0 ml/min/1,73 m² ved 5 år og 16,6 ml/min/1,73 m² ved 10 år for pasienter under behandling. Hos pasienter med allerede behandlet KF og avansert KML som fikk 500 mg, var median reduksjon i eGFR 7,6 ml/min/1,73 m² ved 1 år, 12,3 ml/min/1,73 m² ved 5 år og 15,9 ml/min/1,73 m² ved 10 år for pasienter med behandling. Hos pasienter med Ph⁺ KML som tidligere var behandlet med 1 eller flere TKI-er og som fikk 500 mg, var median reduksjon i eGFR fra baseline 9,2 ml/min/1,73 m² ved 1 år og 14,5 ml/min/1,73 m² ved 4 år for pasienter under behandling.

Det er viktig at nyrefunksjonen vurderes før behandlingsstart og overvåkes nøye under behandling med bosutinib. Dette gjelder spesielt hos pasienter med eksisterende nyreproblemer, eller hos pasienter som har risiko for renal dysfunksjon, inkludert pasienter som samtidig bruker legemidler med potensiale for nefrotoksisitet, f.eks. diuretika, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensinreseptorblokkere og ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAID).

I en studie på nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen for bosutinib hos personer med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon anbefales hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med serumkreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$ ble ekskludert fra KML-studiene. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det under studiene observert økt eksponering (AUC) hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kliniske data er svært begrensede ($n = 3$) hos KML-pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som får en opptrappet dose med 600 mg bosutinib.

Personer av asiatisk opprinnelse

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at personer av asiatisk opprinnelse har lavere clearance og dermed økt eksponering. Disse pasientene skal derfor overvåkes nøye for bivirkninger, spesielt ved doseøkning.

Alvorlige hudreaksjoner

Bosutinib kan fremkalle alvorlige hudreaksjoner, slik som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Bosutinib skal seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig hudreaksjon under behandling.

Tumorlysesyndrom

På grunn av risiko for tumorlysesyndrom (TLS) anbefales korrigering av klinisk signifikant dehydrering og behandling av høye urinsyrenivåer før oppstart med bosutinib (se pkt. 4.8).

Hepatitt B-reaktivering

Reaktivering av hepatitt B (HBV) hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene fikk BCR-ABL-TKI. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med bosutinib. Ekspert på leversykdom og behandling av HBV bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv HBV-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med bosutinib til tross for positiv HBV-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Fotosensitivitet

Eksponering for direkte sollys eller ultrafiolett (UV) stråling bør unngås eller minimeres på grunn av risikoen for fotosensitivitet forbundet med bosutinibbehandling. Pasienter bør instrueres om å benytte tiltak som beskyttende plagg og solkrem med høy solfaktor (SPF).

Cytokrom P-450 (CYP)3A-hemmere

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås, da en økning i plasmakonsentrasjonen av bosutinib vil oppstå (se pkt. 4.5).

Valg av et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensiale for CYP3A-hemming, er anbefalt dersom det er mulig.

Hvis en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer må administreres under behandling med bosutinib, bør et avbrudd i bosutinibbehandlingen eller en dosereduksjon av bosutinib vurderes.

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige eller moderate CYP3A-induktorer bør unngås, da det vil føre til en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av bosutinib (se pkt. 4.5).

Effekt av mat

Produkter med grapefrukt, inkludert grapefruktjuice og annen mat som er kjent for å hemme CYP3A, bør unngås (se pkt. 4.5).

Natrium i kostholdet

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg, 400 mg eller 500 mg tablett. Pasienter på en natriumfattig diett bør informeres om at dette legemidlet er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på bosutinib

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige CYP3A-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruktprodukter inkludert grapefruktjuice) eller moderate CYP3A-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til flukonazol, ciprofloksacin, erytromycin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib) bør unngås, da det vil føre til en økning i plasmakonsentrasjon av bosutinib.

Vis forsiktighet hvis svake CYP3A-hemmere brukes samtidig med bosutinib.

Valg av et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med intet eller minimalt potensiale for CYP3A-enzymhemming, er anbefalt dersom det er mulig.

Dersom en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer må administreres under behandling med bosutinib, bør et avbrudd i bosutinibbehandlingen eller en dosereduksjon av bosutinib vurderes.

I en studie med 24 friske personer der 5 daglige doser med 400 mg ketokonazol (en kraftig CYP3A-hemmer) ble administrert sammen med én enkeltdose på 100 mg bosutinib under fastende forhold, økte ketokonazol C_{max} for bosutinib med 5,2 ganger og AUC for bosutinib i plasma med 8,6 ganger sammenlignet med administrering av kun bosutinib.

I en studie med 20 friske personer der én enkeltdose på 125 mg aprepitant (en moderat CYP3A-hemmer) ble administrert sammen med én enkeltdose på 500 mg bosutinib etter måltid, økte aprepitant C_{max} for bosutinib med 1,5 ganger og AUC for bosutinib i plasma med 2,0 ganger sammenlignet med administrering av kun bosutinib.

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av bosutinib med kraftige CYP3A-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt) eller moderate CYP3A-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør unngås, da det vil føre til en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av bosutinib.

Basert på den omfattende reduksjonen i eksponeringen for bosutinib som oppstod da bosutinib ble gitt samtidig med rifampicin, er det lite trolig at en doseøkning av bosutinib, ved samtidig administrering med kraftige eller moderate CYP3A-induktorer, vil være tilstrekkelig til å kompensere for eksponeringstapet.

Forsiktighet må utvises dersom svake CYP3A-induktorer blir brukt samtidig med bosutinib.

Samtidig administrering av en enkeltdose bosutinib og 6 daglige doser av 600 mg rifampicin etter måltid hos 24 friske personer, viste at eksponeringen for bosutinib (C_{max} og AUC i plasma) ble redusert til henholdsvis 14 % og 6 % av verdiene som ble oppnådd ved administrering av kun 500 mg bosutinib.

Protonpumpehemmere (PPI)

Forsiktighet bør utvises når bosutinib administreres samtidig med PPI. Korttidsvirkende antacida bør vurderes som et alternativ til PPI, og bosutinib og antacida bør administreres til forskjellige tidspunkt (dvs. ta bosutinib om morgenen og antacida på kvelden) dersom mulig. Bosutinib viser en pH-avhengig vannløselighet *in vitro*. Når en enkeltdose bosutinib (400 mg) ble administrert samtidig med gjentatte orale doser av lansoprazol (60 mg) i en studie med 24 friske, fastende personer, ble $C_{\max}$ og AUC for bosutinib redusert til henholdsvis 54 % og 74 % av verdiene som ble oppnådd når det kun ble gitt bosutinib (400 mg).

Effekten av bosutinib på andre legemidler

I en studie med 27 friske personer der én enkeltdose på 500 mg bosutinib ble administrert sammen med én enkeltdose på 150 mg dabigatraneteksilatmesilat (et substrat for P-glykoprotein [P-gp]) etter måltid, økte ikke bosutinib $C_{\max}$ eller AUC for dabigatran i plasma sammenlignet med administrering av kun dabigatraneteksilatmesilat. Studieresultatene indikerer at bosutinib ikke har klinisk relevant P-gp-hemmende effekt.

En *in vitro*-studie indikerer at det er lite trolig at interaksjoner med andre legemidler vil oppstå ved terapeutiske doser som et resultat av bosutinibs induksjon av metabolismen til legemidler som er substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

In vitro-studier indikerer at det er lite trolig at kliniske legemiddelinteraksjoner vil oppstå ved terapeutiske doser som et resultat av bosutinibs hemming av metabolismen til legemidler som er substrater for CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5.

In vitro-studier indikerer at bosutinib har et lavt potensial for å hemme brystkreftresistensprotein (BCRP, systemisk), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3, organisk kationtransportør (OCT)2 ved klinisk relevante konsentrasjoner, men kan ha potensial for å hemme BCRP i mage-tarm-kanalen og OCT1.

Antiarytmiske legemidler og andre virkestoffer som kan forlenge QT

Bosutinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle QT-forlengelse, inkludert pasienter som tar antiarytmiske legemidler slik som amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse slik som klorokin, halofantrin, klaritromycin, domperidon, haloperidol, metadon og moksifloksacin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner bør bli rådet til å bruke sikker prevensjon under behandling med bosutinib og i minst 1 måned etter den siste dosen, og unngå graviditet under behandling med bosutinib. I tillegg bør pasienten opplyses om at oppkast og diaré kan redusere effekten av p-piller ved å forhindre komplett absorpsjon.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av bosutinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bosutinib er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom bosutinib brukes under graviditet eller pasienten blir gravid mens bosutinib brukes, må hun informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om bosutinib og metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En studie av [^{14}C] radiomerket bosutinib gitt til rotter demonstrerte utskillelse av bosutinib-derivert radioaktivitet i melk (se pkt. 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med bosutinib.

Fertilitet

Basert på prekliniske funn kan bosutinib ha potensiale til å svekke reproduksjonen og fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3). Menn som behandles med bosutinib bør søke råd vedrørende oppbevaring av sæd før behandling, da det er en risiko for at behandling med bosutinib kan gi nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bosutinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som tar bosutinib og som opplever svimmelhet, fatigue, synsforstyrrelser eller bivirkninger med potensiell innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner på en trygg måte, bør unngå disse aktivitetene så lenge bivirkningene vedvarer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt fikk 1372 pasienter med leukemi minst én dose bosutinib som eneste legemiddel. Median varighet av behandlingen var på 26,30 måneder (fra 0,03 til 170,49 måneder). Disse pasientene var enten nydiagnostiserte med KF KML, eller var resistente eller intolerante mot tidligere behandling for KML i kronisk, akselerert eller blastfase, eller Ph+ akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Av disse pasientene var 268 (400 mg startdose) og 248 (500 mg startdose) fra 2 fase 3-studier med tidligere ubehandlede KML-pasienter, 60 (400 mg startdose) var fra en fase 2-studie av tidligere ubehandlede KML-pasienter, 570 og 63 (fase 2: 500 mg startdose) var fra to fase 1/2-studier av tidligere behandlede Ph+ leukemier, og 163 (500 mg startdose) var fra en fase 4-studie med tidligere behandlet KML. Median varighet av behandlingen var henholdsvis 55,1 måneder (fra 0,2 til 60,05 måneder), 61,6 måneder (0,03 til 145,86 måneder), 15,3 måneder (fra 0,3 til 21,8 måneder), 11,1 måneder (fra 0,03 til 170,49 måneder), 30,2 måneder (fra 0,2 til 85,6 måneder) og 37,80 måneder (fra 0,16 til 50,0 måneder). Sikkerhetsanalysene inkluderte data fra en avsluttet forlengelsesstudie.

Det ble rapportert minst én bivirkning, uavhengig av toksisitetsgrad, hos 1349 (98,3 %) av pasientene. De vanligste bivirkningene, som ble rapportert hos ≥ 20 % av pasientene, var diaré (80,4 %), kvalme (41,5 %), abdominale smerter (35,6 %), trombocytopeni (34,4 %), oppkast (33,7 %), utslett (32,8 %), økt ALAT (28,0 %), anemi (27,2 %), pyreksi (23,4 %), økt ASAT (22,5 %), fatigue (32,0 %) og hodepine (20,3 %). Minst én grad 3 eller grad 4 bivirkning ble rapportert hos 943 (68,7 %) av pasientene. Grad 3 eller grad 4 bivirkninger rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var trombocytopeni (19,7 %), økt ALAT (14,6 %), nøytropeni (10,6 %), diaré (10,6 %), anemi (10,3 %), økt lipase (10,1 %), økt ASAT (6,7 %) og utslett (5,0 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger var rapportert hos pasienter i kliniske studier med bosutinib (tabell 2). De representerer en evaluering av bivirkningsdata fra 1372 pasienter med enten nylig diagnostisert KF KML eller med KML i kronisk, akselerert eller blastfase, som var resistente eller intolerante mot tidligere behandling, eller Ph+ ALL som hadde fått minst én dose bosutinib som eneste legemiddel. Disse bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 - Bivirkninger av bosutinib

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i luftveier, infeksjon i øvre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier), nasofaryngitt
Vanlige	Pneumoni (inkludert atypisk pneumoni, bakteriell pneumoni, fungal pneumoni, nekrotiserende pneumoni, streptokokk-pneumoni), influensa (inkludert influensa H1N1), bronkitt

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Trombocytopeni (inkludert redusert platetall), nøytropeni (inkludert redusert antall nøytrofile), anemi (inkludert redusert hemoglobin, redusert antall røde blodceller)
Vanlige	Leukopeni (inkludert redusert antall hvite blodceller)
Mindre vanlige	Febril nøytropeni, granulocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Legemiddelhypersensitivitet
Mindre vanlige	Anafylaktisk sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Vanlige	Dehydrering, hyperkalemi (inkludert økt blodkalium), hypofosfatemi (inkludert redusert blodfosfor)
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet, hodepine
Vanlige	Dysgeusi
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Perikardial effusjon
Mindre vanlige	Perikarditt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon (inkludert økt blodtrykk, økt systolisk blodtrykk, essensiell hypertensjon, hypertensiv krise)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Pleuraeffusjon, dyspné, hoste
Vanlige	Pulmonal hypertensjon (inkludert pulmonal arteriell hypertensjon, økt pulmonalt arterielt trykk), respirasjonssvikt
Mindre vanlige	Akutt lungeødem (inkludert lungeødem)
Ikke kjent	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter (inkludert abdominalt ubehag, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter, abdominal ømhet, gastrointestinal smerte)
Vanlige	Gastrointestinal blødning (inkludert analblødning, mageblødning, tarmlblødning, gastrointestinal blødning (nedre del), rektalblødning, gastrointestinal blødning (øvre del)), pankreatitt (inkludert akutt pankreatitt), gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hepatotoksisitet (inkludert hepatitt, toksisk hepatitt, leversykdom), unormal leverfunksjon (inkludert økt leverenzym, unormal leverfunksjonstest, økt leverfunksjonstest, økt transaminase)
Mindre vanlige	Lever-skade (inkludert legemiddelindusert lever-skade, hepatocellulær skade)
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett (inkludert makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett), pruritus
Vanlige	Fotosensitivitetsreaksjon (inkludert polymorf lyserupsjon), urtikaria, akne
Mindre vanlige	Erytema multiforme, eksfoliativt utslett, legemiddelutslett, kutan vaskulitt
Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom**, toksisk epidermal nekrolyse**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi, ryggsmarter
Vanlige	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	

Vanlige	Akutt nyresvikt, nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Ødem (inkludert øyelokksødem, ansiktsødem, generalisert ødem, lokalt ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, periorbital hevelse, perifer hevelse, hevelse, hovne øyelokk), pyreksi, fatigue (inkludert asteni, malaise)
Vanlige	Brystsmerter (inkludert ubehag i brystet), smerter
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økt lipase (inkludert hyperlipasemi), økt alanin-aminotransferase (inkludert unormal alanin-aminotransferase), økt aspartat-aminotransferase, økt blodkreatinin
Vanlige	Forlenget QT på elektrokardiogram (inkludert lang QT-syndrom), økt amylase (inkludert hyperamylasemi), økt kreatinfosfokinase i blod, økt gamma-glutamyltransferase, økt blodbilirubin (inkludert hyperbilirubinemi, økt konjugert bilirubin, økt ikke-konjugert blodbilirubin)

** Bivirkning identifisert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelsene inkludert nedenfor er basert på sikkerhetspopulasjonen på 1372 pasienter som fikk minst én dose bosutinib og hadde enten nydiagnostisert KF KML, eller KF, AF, BF KML som var resistent eller intolerant mot tidligere behandling, eller Ph+ ALL.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Av de 372 (27,1 %) pasientene hvor anemi var rapportert som en bivirkning, avbrøt 6 pasienter behandlingen med bosutinib på grunn av anemi. Maksimum toksisitet av grad 1 oppstod hos 95 (25,5 %) av pasientene, grad 2 hos 135 (36,3 %) av pasientene, grad 3 hos 113 (30,4 %) av pasientene og grad 4 hos 29 (7,8 %) av pasientene. Hos pasientene var median tid til første hendelse 29 dager (fra 1 til 3999 dager) og median varighet per hendelse var 22 dager (fra 1 til 3682 dager).

Av de 209 (15,2 %) pasientene hvor nøyтроpeni var rapportert som bivirkning avbrøt 19 pasienter bosutinib på grunn av nøyтроpeni. Maksimum toksisitet av grad 1 oppstod hos 19 pasienter (9,1 %), grad 2 hos 45 (21,5 %) pasienter, grad 3 hos 95 (45,5 %) pasienter og grad 4 hos 50 (23,9 %) pasienter. Blant disse pasientene var median tid til første hendelse 56 dager (fra 1 til 1769 dager), og median varighet av en hendelse var 15 dager (fra 1 til 913 dager).

Av de 472 (34,4 %) pasientene hvor trombocytopeni var rapportert som en bivirkning seponerte 42 pasienter bosutinib på grunn av trombocytopeni. Maksimum toksisitet av grad 1 oppstod hos 114 (24,2 %) pasienter, grad 2 hos 88 (18,6 %) pasienter, grad 3 hos 172 (36,4 %) pasienter og grad 4 hos 98 (20,8 %) av pasientene. Blant disse pasientene var median tid til første hendelse 28 dager (fra 1 til 1688 dager), og median varighet per hendelse var 15 dager (fra 1 til 3921 dager).

Sykdommer i lever og galleveier

Hos pasienter hvor forhøyet ALAT eller ASAT (alle grader) var rapportert som bivirkninger, var observert median tid for inntreden 29 dager (med inntreden fra 1 til 3995 dager for ALAT og ASAT). Median varighet av en hendelse var henholdsvis 17 dager (fra 1 til 1148 dager) for ALAT, og 15 dager (fra 1 til 803 dager) for ASAT.

To hendelser som var i samsvar med legemiddelindusert leverskade (definert som sammenfallende økning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN med totalbilirubin $> 2 \times$ ULN og med alkalisk fosfatase $< 2 \times$ ULN) uten alternativ årsak, har oppstått hos 2/1711 (0,1 %) personer som fikk behandling med bosutinib.

Hepatitt B-reaktivering

Hepatitt B-reaktivering er rapportert i forbindelse med BCR-ABL-TKI. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

Av de 1103 (80,4 %) pasientene som opplevde diaré, var det 14 pasienter som seponerte bosutinib på grunn av dette. Samtidige legemidler for behandling av diaré ble gitt til 756 (68,5 %) av pasientene. Maksimum toksisitet av grad 1 oppstod hos 575 (52,1 %) pasienter, grad 2 hos 383 (34,7 %) pasienter, grad 3 hos 144 (13,1 %) pasienter og 1 pasient (0,1 %) opplevde en grad 4 hendelse. Blant pasientene med diaré var median tid til første hendelse 2 dager (fra 1 til 2702 dager) og median varighet av enhver grad av diaré var 2 dager (fra 1 til 4247 dager).

Hos de 1103 pasientene med diaré ble det hos 218 pasienter (19,8 %) gjort et avbrudd i behandlingen, og av disse gjenopptok 208 (95,4 %) behandlingen med bosutinib. Av de som gjenopptok behandlingen, hadde 201 (96,6 %) ingen senere hendelse eller avbrudd av bosutinib som følge av diaré.

Hjertesykdommer

Syv pasienter (0,5 %) fikk QTcF-forlengelse (større enn 500 ms). Elleve (0,8 %) pasienter fikk en økning i QTc > 60 ms fra baseline. Pasienter med ukontrollert eller signifikant kardiovaskulær sykdom, inkludert QTc-forlengelse, ved baseline, var ikke inkludert i kliniske studier (se pkt. 5.1 og 5.3).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering av bosutinib i kliniske studier var begrenset til isolerte tilfeller. Ved overdosering av bosutinib bør pasienten overvåkes og gis egnet støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EA04

Virkningsmekanisme

Bosutinib tilhører en farmakologisk legemiddelklasse kjent som kinasehemmere. Bosutinib hemmer unormal BCR-ABL kinase som fører til KML. Modelleringsstudier indikerer at bosutinib bindes til kinasedomenet av BCR-ABL. Bosutinib er også en hemmer av Src-kinasefamilien, inkludert Src, Lyn og Hck. Bosutinib hemmer minimalt platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor og c-Kit.

In vitro-studier viser at bosutinib hemmer proliferasjon og overlevelse av etablerte KML-cellelinjer, Ph⁺ ALL-cellelinjer og pasientderiverte primære primitive KML-celler. Bosutinib hemmet 16 av 18 imatinibresistente former av BCR-ABL uttrykt i murine myeloide celler. Behandling med bosutinib reduserte størrelsen av voksende KML-tumorer i nakne mus og hemmet veksten av murine myeloide tumorer som uttrykte imatinibresistente former av BCR-ABL. Bosutinib hemmet også reseptortyrosinkinaser c-Fms-, EphA- og B-reseptorer, Trk-kinasefamilien, Axl-kinasefamilien, Tec-kinasefamilien, enkelte medlemmer av ErbB-familien, non-reseptor tyrosinkinase Csk, serin/treonin-kinaser av Ste20-familien og 2 kalmodulinavhengige proteinkinaser.

Farmakodynamiske effekter

Effekten av administrering av 500 mg bosutinib på korrigert QTc ble evaluert i en randomisert, enkeltdose, dobbeltblindet (med hensyn til bosutinib), crossover, placebo- og åpen moksifloksacin-kontrollert studie på friske personer.

Data fra denne studien indikerte at bosutinib ikke forlenget QTc hos friske personer behandlet med dosen på 500 mg daglig med mat, og under betingelser som gir supratherapeutisk plasmakonsentrasjon. Etter administrering av en oral enkeltdose på 500 mg bosutinib (terapeutisk dose) og 500 mg bosutinib med 400 mg ketokonazol (for å oppnå supratherapeutisk konsentrasjon av bosutinib) til friske personer, var den øvre grensen av det 1-sidige 95 % konfidensintervallet (KI) rundt gjennomsnittlig endring i QTc mindre enn 10 ms ved alle tidspunkter etter dosering, og ingen bivirkninger som tydet på forlengelse av QTc ble observert.

I en studie hos personer med nedsatt leverfunksjon ble det observert en økt frekvens av QTc-forlengelse > 450 ms, med nedadgående leverfunksjon. I den kliniske fase 1/2-studien med pasienter med tidligere behandlet Ph⁺ leukemi som ble behandlet med bosutinib 500 mg, ble det observert QTcF-økning > 60 ms fra baseline hos 9 (1,6 %) av 570 pasienter. I den kliniske fase 3-studien hos pasienter med nydiagnostisert KF KML som ble behandlet med 400 mg bosutinib, var det ingen pasienter i behandlingsgruppen som fikk bosutinib (N = 268), som hadde en QTcF-økning på > 60 ms fra baseline. I den kliniske fase 3-studien med pasienter med nylig diagnostisert Ph⁺ KF KML som ble behandlet med 500 mg bosutinib, ble det observert QTcF-økning > 60 ms fra baseline hos 2 (0,8 %) av 248 pasienter som fikk bosutinib. I den kliniske fase 4-studien hos pasienter med Ph⁺ KML som tidligere var blitt behandlet med 1 eller flere TKI-er og som fikk bosutinib 500 mg (N = 163), var det ingen pasienter med en QTcF-økning fra baseline på > 60 ms. Det kan ikke utelukkes at bosutinib kan ha en proarytmisk effekt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk studie av tidligere ubehandlet KF KML

Bosutinib 400 mg-studie

En toarmet, åpen, multisenter-, fase 3-, superioritetsstudie ble utført for å undersøke effekt og sikkerhet av 400 mg bosutinib én gang daglig sammenlignet med 400 mg imatinib én gang daglig hos voksne pasienter med nydiagnostisert Ph⁺ KF KML. Studien randomiserte 536 pasienter (268 i hver behandlingsgruppe) med Ph⁺ eller Ph⁻ nydiagnostisert KF KML ('intent-to-treat' populasjon [ITT]) inkludert 487 pasienter med Ph⁺ KML som uttrykker b2a2- og/eller b3a2-transkript og baseline BCR-ABL-kopier > 0 (modifisert 'intent-to-treat' populasjon [mITT]).

Det primære effektendepunktet var andelen som viste «major» molekylær respons (MMR) ved 12 måneder (48 uker) i behandlingsgruppen som fikk bosutinib, sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen. MMR ble definert som ≤ 0,1 % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (tilsvarende ≥ 3 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkript vurdert av sentrallaboratoriet.

Viktige sekundære endepunkter inkluderte komplett cytogenetisk respons (CCyR) ved 12 måneder, varighet av CCyR, varighet av MMR, hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS). CCyR ved måned 12 var definert som fravær av Ph⁺-metafaser i kromosombåndanalyse av ≥ 20 metafaser hentet fra beinmargaspirat eller MMR hvis en adekvat cytogenetisk vurdering ikke var tilgjengelig. P-verdier for andre endepunkter enn MMR ved 12 måneder og CCyR frem til og med 12 måneder er ikke justert for multiple sammenligninger.

Baselinekarakteristikk for mITT-populasjonen var godt balansert mellom de 2 behandlingsgruppene med hensyn til alder (median alder var 52 år for bosutinibgruppen og 53 år for imatinibgruppen med henholdsvis 19,5 % og 17,4 % pasienter som var 65 år eller eldre); kjønn (henholdsvis 42,3 % og 44,0 % kvinner), rase (henholdsvis 78,0 % og 77,6 % hvite, 12,2 % og 12,4 % asiater, 4,1 % og 4,1 % svarte eller afroamerikanere og 5,7 % og 5,4 % andre, samt 1 ikke kjent i imatinibgruppen), og Sokal-risikoscore (henholdsvis lav risiko 35,0 % og 39,4 %, middels risiko 43,5 % og 38,2 %, høy risiko 21,5 % og 22,4 %).

Etter 60 måneder med oppfølging i mITT-populasjonen fikk 60,2 % av pasientene som ble behandlet med bosutinib (N = 246) og 59,8 % av pasientene som ble behandlet med imatinib (N = 239) fortsatt førstelinjebehandling.

Etter 60 måneder med oppfølging i mITT-populasjonen var seponeringer grunnet sykdomsprogresjon til AF eller BF KML for bosutinibbehandlede pasienter på 0,8 % sammenlignet med 1,7 % for imatinibbehandlede pasienter. Seks (2,4 %) av pasientene som fikk bosutinib og 7 (2,9 %) av pasientene som fikk imatinib utviklet AF KML eller BF KML. Seponeringer grunnet suboptimal respons eller behandlingssvikt vurdert av utprøver forekom hos 5,3 % av pasientene i den bosutinibbehandlede gruppen sammenlignet med 15,5 % av pasientene i den imatinibbehandlede gruppen. Tolv (4,9 %) pasienter som fikk bosutinib, og 14 (5,8 %) pasienter som fikk imatinib, døde i løpet av studien. Ingen ytterligere transformasjoner oppsto i ITT-populasjonen. Det forekom 2 ytterligere dødsfall i bosutinibgruppen i ITT-populasjonen.

Effektresultatene for MMR og CCyR er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 – Sammendrag av MMR ved måned 12 og 18 samt CCyR frem til og med måned 12 i behandlingsgruppen i mITT-populasjonen

Respons	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Oddsratio (95 % KI) ^a
«Major» molekylær respons MMR ved måned 12, n (%) (95 % KI)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Ensidet p-verdi	0,0100 ^b		
MMR ved måned 18, n (%) (95 % KI)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Ensidet p-verdi	0,0208 ^c		
Komplett cytogenetisk respons CCyR innen måned 12, n (%) (95 % KI)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Ensidet p-verdi	0,0037 ^b		

NB: MMR ble definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (samsvarer med ≥ 3 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet. Komplett cytogenetisk respons ble definert som fravær av Ph⁺-metafaser i kromosombåndanalyse på ≥ 20 metafaser uthentet fra beinmargaspirat eller MMR hvis en adekvat cytogenetisk vurdering ikke var tilgjengelig.

Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson»; KI = konfidensintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = komplett cytogenetisk respons; mITT = modifisert 'intent-to-treat'; MMR = «major» molekylær respons; N/n = antall pasienter; Ph⁺ = Philadelphia-kromosom-positiv.

^a Justert for geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

^b Statistisk signifikant sammenligning ved det forhåndsspesifiserte signifikansnivået; basert på en CMH-test stratifisert av geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

^c Basert på en CMH-test stratifisert av geografisk område og Sokal-score ved randomisering

Ved måned 12 var MR⁴-raten (definert som $\leq 0,01$ % BCR-ABL [tilsvarende ≥ 4 log-reduksjon fra standardisert baseline] med minimum 9800 ABL-transkripter) høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib, sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen (hhv. 20,7 % [95 % KI: 15,7 %, 25,8 %] versus 12,0 % [95 % KI: 7,9 %, 16,1 %], oddsratio (OR) 1,88 [95 % KI: 1,15, 3,08], ensidet p-verdi = 0,0052).

Ved måned 3, 6 og 9 var andelen av pasienter med MMR høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib (tabell 4).

Tabell 4 – Sammenligning av MMR ved måned 3, 6 og 9 per behandlingsgruppe i mITT-populasjonen

Tid	Antall (%) personer med MMR		Oddsratio (95 % KI) ^a
	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	
Måned 3 (95 % KI)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Ensidet p-verdi ^b	0,0578		
Måned 6 (95 % KI)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Ensidet p-verdi ^b	<0,0001		
Måned 9 (95 % KI)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Ensidet p-verdi ^b	0,0015		

NB: Prosentandeler var basert på antall pasienter i hver behandlingsgruppe. MMR var definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (samsvarer med ≥ 3 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet.

Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson»; KI = konfidensintervall;

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = modifisert 'intent-to-treat'; MMR = «major» molekyllær respons; N = antall pasienter.

^a Justert for geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

^b Basert på en CMH-test stratifisert av geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Ved måned 60 i mITT-populasjonen var andelen pasienter med MMR, MR⁴ og MR^{4,5} høyere i bosutinibgruppen sammenlignet med imatinibgruppen (tabell 5). MMR-forekomster ved måned 60 på tvers av Sokal-risikoundergrupper er oppsummert i tabell 6.

Tabell 5 – Sammendrag av molekyllær respons ved måned 60 i mITT-populasjonen

Respons	Bosutinib (N = 246)	Imatinib (N = 241)	Oddsratio (95 % KI) ^a
Molekyllær respons ved måned 60, n (%) (95 % KI)			
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)

NB: MMR/MR⁴/MR^{4,5} ble definert som $\leq 0,1/0,01/0,0032$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (samsvarer med $\geq 3/4/4,5$ log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000/9800/30 990 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet.

Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson»; KI = konfidensintervall;

mITT = modifisert 'intent-to-treat'; MMR = «major» molekyllær respons; MR = molekyllær respons; N/n = antall pasienter.

^a Justert for geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Tabell 6 – Sammendrag av MMR ved måned 60 etter Sokal-risikoscore i mITT-populasjonen

Respons	Bosutinib	Imatinib	Oddsratio (95 % KI)
Lav Sokal-risiko	N = 86	N = 95	1,40 (0,71; 2,76)

MMR, n (%) (95 % KI)	67 (77,9) (69,1; 86,7)	68 (71,6) (62,5; 80,6)	
Medium Sokal-risiko MMR, n (%) (95 % KI)	N = 107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N = 92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Høy Sokal-risiko MMR, n (%) (95 % KI)	N = 53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N = 54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

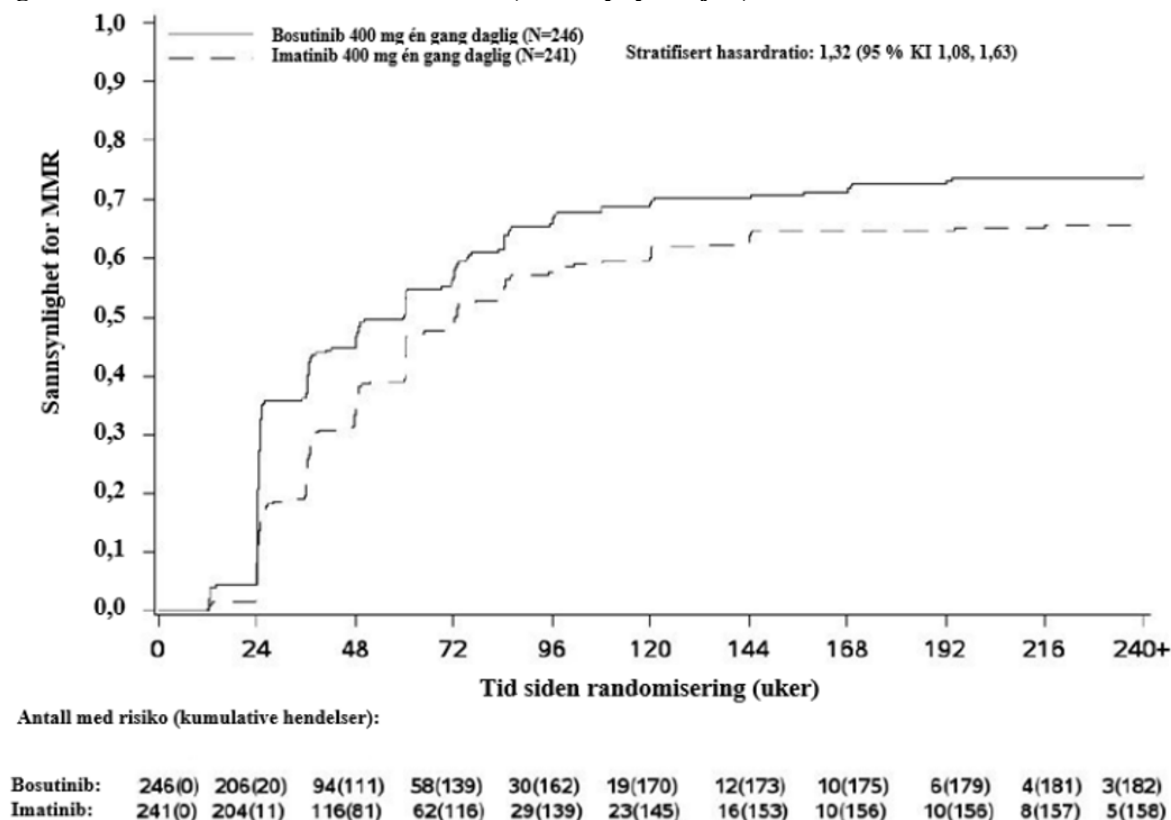
NB: Prosentandeler var basert på antallet pasienter i hver behandlingsgruppe. MMR ble definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL-ratio etter internasjonal skala (samsvarer med ≥ 3 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum 3000 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet. Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson»; KI = konfidensintervall; mITT = modifisert 'intent-to-treat'; MMR = «major» molekylær respons; N/n = antall pasienter.

Den kumulative forekomsten av CCyR justert for konkurrerende risiko for seponering av behandling uten CCyR var høyere i behandlingsgruppen som fikk bosutinib sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen (83,3 % [95 % KI: 78,1 %, 87,4 %] versus 76,8 % [95 % KI: 70,9 %, 81,6 %] ved måned 60; hasardratio [HR] fra en stratifisert proporsjonal subdistribusjonal hasardmodell: 1,35, [95 % KI: 1,11; 1,64]). Median tid til CCyR (kun respondenter) var 24,0 uker (fra 11,4 til 120,7) i bosutinibgruppen sammenlignet med 24,3 uker (fra 11,4 til 96,6) for imatinibgruppen.

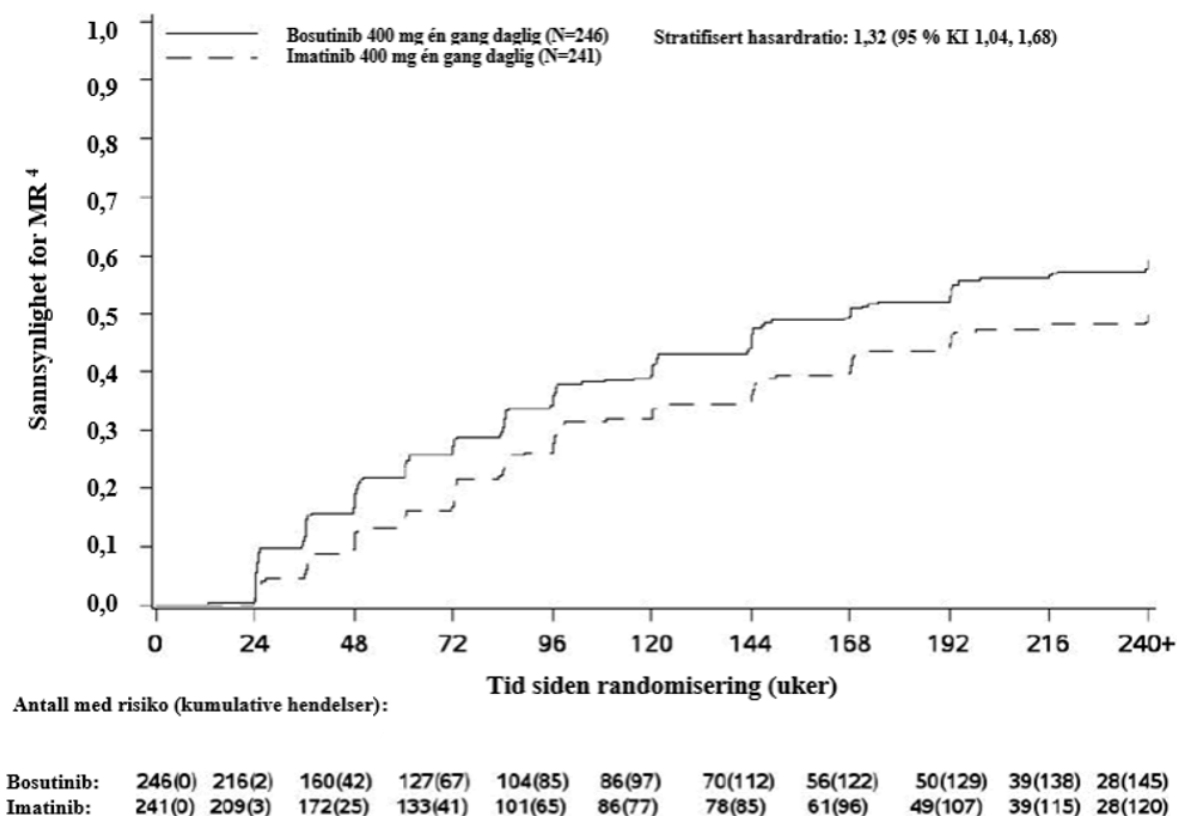
Median tid til MMR, MR⁴ og MR^{4.5} (kun respondenter) var henholdsvis 36,1 uker (fra 11,9 til 241,9), 83,7 uker (fra 12,4 til 244,3) og 108,0 uker (fra 24,1 til 242,1) hos behandlingsgruppen som fikk bosutinib versus henholdsvis 47,7 uker (fra 12,1 til 216,1), 84,4 uker (fra 23,6 til 241,9) og 120,4 uker (fra 24,6 til 240,7) hos behandlingsgruppen som fikk imatinib i mITT-populasjonen.

Den kumulative forekomsten av MMR, MR⁴ og MR^{4.5} justert for konkurrerende risiko for seponering av behandling uten hendelsen, var høyere med bosutinib sammenlignet med imatinib, som vist i figur 1 til 3.

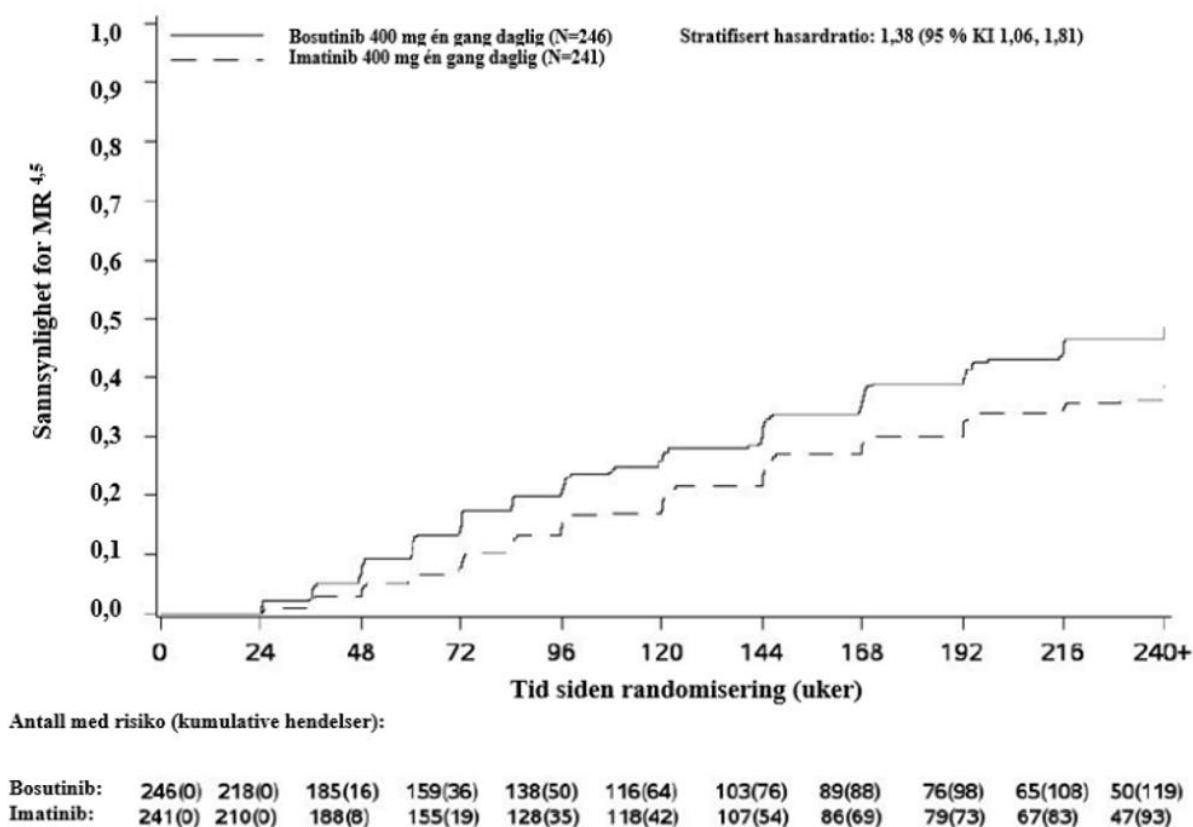
Figur 1 – Kumulativ forekomst av MMR (mITT-populasjon)



Figur 2 – Kumulativ forekomst av MR⁴ (mITT-populasjon)



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



Hos pasienter i mITT-populasjonen som oppnådde CCyR, var Kaplan-Meier-estimer av å opprettholde en respons ved år 4 henholdsvis 97,4 % (95 % KI: 93,9 %, 98,9 %) og 93,7 % (95 % KI:

88,9 %, 96,5 %) i bosutinib- og imatinibgruppene (HR 0,39 [95 % KI: 0,14, 1,13]). Hos pasienter som oppnådde MMR, var Kaplan-Meier-estimer av å opprettholde en respons ved år 4 henholdsvis 92,2 % (95 % KI: 86,8 %, 95,4 %) og 92,0 % (95 % KI: 85,9 %, 95,5 %) i bosutinib- og imatinibgruppene (HR 1,09 [95 % KI: 0,49, 2,44]).

Ved måned 60 hadde henholdsvis 43,9 % (95 % KI: 37,7 %, 50,1 %) og 38,6 % (95 % KI: 32,4 %, 44,7 %) av bosutinib- og imatinibbehandlede pasienter (OR 1,24 [95 % KI: 0,87, 1,78]) i mITT-populasjonen opprettholdt MR⁴ definert iht. følgende kriterier: behandling i minst 3 år med minst MR⁴ ved alle vurderinger i løpet av en periode på ett år.

Den kumulative forekomsten av EFS-hendelser under behandling ved måned 60 i mITT-populasjonen var 6,9 % (95 % KI: 4,2 %, 10,5 %) i bosutinibgruppen og 10,4 % (95 % KI: 6,9 %, 14,6 %) i imatinibgruppen (HR 0,64, 95 % KI: 0,35, 1,17).

Kaplan-Meier-estimer av OS ved måned 60 for bosutinib- og imatinib-pasienter i mITT-populasjonen var på hhv. 94,9 % (95 % KI: 91,1 %, 97,0 %) og 94,0 % (95 % KI: 90,1 %, 96,4 %) (HR 0,80, 95 % KI: 0,37, 1,73).

I en retrospektiv analyse hos evaluerbare pasienter i ITT-populasjonen oppnådde flere pasienter i bosutinibgruppen 200/248 (80,6 %) tidlig molekyler respons (BCR-ABL-transkript ≤ 10 % ved 3 måneder) sammenlignet med pasienter i imatinibgruppen 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (95 % KI: 1,82, 4,08). MMR og EFS ved måned 60 hos bosutinibpasienter med og uten tidlig molekyler respons er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7 – Utfall ved måned 60 hos bosutinibpasienter med BCR-ABL ≤ 10 % vs. > 10 % ved måned 3 i ITT-populasjonen

Bosutinib (N = 248)	Pasienter med BCR-ABL ≤ 10 % ved 3 måneder (N = 200)	Pasienter med BCR-ABL > 10 % ved 3 måneder (N = 48)	Hasardratio (95 % KI) ^a
Kumulativ forekomst av MMR, % (95 % KI)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Kumulativ forekomst av EFS-hendelser, % (95 % KI)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson»; KI = konfidensintervall; ITT = 'intent-to-treat'; MMR = «major» molekyler respons; EFS = hendelsesfri overlevelse; N = antall pasienter med ≥ 3000 ABL-kopier ved måned 3.

^a Justert for geografisk område og Sokal-score ved randomisering.

Færre pasienter i bosutinibgruppen [6 (2,4 %) bosutinib og 12 (5,0 %) imatinib] hadde nylig påviselige mutasjoner ved 60 måneder i mITT-populasjonen.

Klinisk fase 1/2-studie ved imatinibresistent eller -intolerant KML i KF, AF og BF

En enarmet, åpen, multisenter fase 1/2-studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet ved bruk av 500 mg bosutinib én gang daglig hos pasienter med imatinibresistent eller -intolerant KML med separate kohorter for kronisk, akselerert og blastfase sykdom tidligere behandlet med én TKI (imatinib) eller flere enn én TKI (imatinib etterfulgt av dasatinib og/eller nilotinib).

I denne studien ble 570 pasienter behandlet med bosutinib, inkludert KF KML pasienter som tidligere var behandlet med kun én TKI (imatinib), KF KML pasienter som tidligere var behandlet med imatinib og med minst én TKI i tillegg (dasatinib og/eller nilotinib), pasienter med KML i akselerert eller blastfase som tidligere var behandlet med minst én TKI (imatinib) og pasienter med Ph⁺ ALL som tidligere var behandlet med minst én TKI (imatinib).

Det primære effektendepunktet i studien var «major» cytogenetisk respons (MCyR) raten ved uke 24 hos pasienter med imatinibresistent KF KML som tidligere var behandlet med bare én TKI (imatinib). Andre effektendepunkter inkluderte kumulativ cytogenetisk og molekylær responsrate, tid til og varighet av cytogenetisk og molekylær respons, respons ved baseline mutasjoner, endring til AF/BF, progresjonsfri overlevelse og OS hos alle kohortene.

Pasienter som fremdeles fikk bosutinib på slutten av fase 1/2-studien og som etter utprøvers vurdering hadde nytte av bosutinibbehandling, samt pasienter som allerede hadde seponert bosutinib som en del av fase 1/2-studien og som var under langsiktig oppfølging med tanke på overlevelse eller som hadde fullført fase 1/2-studien, var kandidater for opptak i forlengelsesstudien. Alle pasienter fortsatte i forlengelsesstudien, enten på bosutinibbehandling eller under langsiktig oppfølging med tanke på overlevelse, inntil siste pasient nådde 10 års oppfølging, beregnet fra datoen han/hun fikk første dose bosutinib administrert i fase 1/2-studien.

Effektendepunktene i forlengelsesstudien inkluderte cytogenetisk og molekylær respons, endring til AF/BF, progresjonsfri overlevelse og OS.

Effektanalysene inkluderte data fra denne fullførte forlengelsesstudien.

KF KML-pasienter

Effektresultatene for pasienter med Ph⁺ KF KML som tidligere var behandlet med imatinib og minst én TKI i tillegg (minimum oppfølging på 120 måneder, median behandlingsvarighet på 9 måneder (fra 0,23 til 164,28 måneder) og 20,2 % og 7,6 % fremdeles på behandling ved henholdsvis 60 og 120 måneder) og resultater for Ph⁺ KF KML-pasienter som tidligere var behandlet med imatinib alene (minimum oppfølgingstid på 120 måneder, median behandlingsvarighet på 26 måneder (fra 0,16 til 170,49 måneder) og 40,5 % og 19,4 % fremdeles på behandling ved henholdsvis 60 og 120 måneder), er presentert i tabell 8.

AF- og BF-pasienter med KML

Effektresultatene for pasienter med AF (minimum 120 måneders oppfølging, median behandlingsvarighet på 10 måneder (fra 0,10 til 156,15 måneder) og 12,7 % og 7,6 % fremdeles på behandling ved henholdsvis 60 og 120 måneder) og BF (minimum 120 måneders oppfølging, median behandlingsvarighet på 2,8 måneder (fra 0,03 til 71,38 måneder) og 3,1 % og 0 % fremdeles på behandling ved henholdsvis 60 og 120 måneder) Ph⁺ KML er fremstilt i tabell 8.

Tabell 8 – Effektresultater hos tidligere behandlede pasienter med KML i kronisk og akselerert fase*

	Ph⁺ KF KML tidligere behandlet med imatinib alene	Ph⁺ KF KML tidligere behandlet med imatinib og dasatinib eller nilotinib	Akselerert fase tidligere behandlet med minst imatinib	Blastfase tidligere behandlet med minst imatinib
Kumulativ cytogenetisk respons^a MCyR, % (95 % KI) CCyR, % (95 % KI)	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)
Kumulativ molekylær respons^a MMR, % (95 % KI) MR⁴, % (95 % KI)	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)
Tid til MCyR for respondere alene^b, median (variasjonsbredde), uker	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Varighet av MCyR^b K-M ved år 5, % (95 % KI) K-M ved år 10, % (95 % KI)	N = 157 70,7 (63,1; 78,3) 65,3 (56,6; 74,0)	N = 47 66,6 (51,5; 81,7) 55,3 (36,3; 74,4)	N = 29 40,8 (20,9; 60,7) 40,8 (20,9; 60,7)	N = 20 21,2 (0,1; 42,3) N/E

Median, uker (95 % KI)	N/R	N/R	84,0 (24,0; N/E)	29,1 (11,9; 38,3)
Tid til CCyR for respondere alene^b, median (variasjonsbredde), uker	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
Varighet av CCyR^b	N = 130	N = 36	N = 22	N = 15
K-M ved år 5, % (95 % KI)	69,7 (61,3; 78,2)	54,4 (36,7; 72,1)	40,0 (18,5; 61,5)	24,9 (0,9; 48,9)
K-M ved år 10, % (95 % KI)	63,4 (54,0; 72,8)	40,8 (22,0; 59,6)	40,0 (18,5; 61,5)	N/E
Median, uker (95 % KI)	N/R	252,0 (24,0; N/E)	72,0 (36,1; N/E)	20,0 (9,1; 29,6)
Tid til MMR for respondere alene^b, median (variasjonsbredde), uker	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Varighet av MMR^b	N = 83	N = 19	N = 9	N = 5
K-M ved år 5, % (95 % KI)	74,1 (64,2; 83,9)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	60,0
K-M ved år 10, % (95 % KI)	63,4 (50,2; 76,6)	70,0 (47,5; 92,5)	66,7 (35,9; 97,5)	(17,1; 100,0)
Median, uker (95 % KI)	N/R	N/R	N/R	N/E
Tid til MR⁴ for respondere alene^b, median (variasjonsbredde), uker	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Varighet av MR^{4b,c}	N = 73	N/A	N/A	N/A
K-M ved år 5, % (95 % KI)	74,7 (64,2; 85,2)			
K-M ved år 10, % (95 % KI)	60,8 (46,1; 75,4)			
Median, uker (95 % KI)	N/R			
Endring til AF/BF^c	N = 284	N = 119	N = 79	N/A
Endring under behandling, n	15	5	3	
Progresjonsfri overlevelse^c	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
CumInc ved år 5, % (95 % KI)^d	19,7 (15,6; 24,9)	24,4 (17,8; 33,4)	41,8 (32,2; 54,2)	67,2 (56,6; 79,7)
CumInc ved år 10, % (95 % KI)^d	23,9 (19,5; 29,5)	26,9 (20,0; 36,2)	41,8 (32,2; 54,2)	N/E
Total overlevelse^c	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
K-M ved år 5, % (95 % KI)	83,5 (78,7; 88,3)	74,1 (64,8; 83,4)	58,5 (46,9; 70,2)	22,5 (7,1; 37,9)
K-M ved år 10, % (95 % KI)	71,5 (64,4; 78,7)	60,4 (47,2; 73,7)	50,7 (36,5; 65,0)	22,5 (7,1; 37,9)
Median, måneder (95 % KI)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7; 19,7)

Dato for snapshot: Fase 1/2-studie: 2. okt. 2015. Forlengelsesstudie: 2. sept. 2020.

Cytogenetiske responskriterier: MCyR inkluderer komplett [0 % Ph⁺ metafaser fra beinmarg eller < 1 % positive celler fra fluorescens in situ hybridisering (FISH)] eller partiell (1–35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons var basert på prosentandel Ph⁺-metafaser blant ≥ 20 celler i metafase i hver beinmargsprøve.

FISH-analyse (≥ 200 celler) kunne benyttes ved cytogenetisk respons post-baseline hvis ≥ 20 metafaser ikke var tilgjengelig. I forlengelsesstudien ble CCyR basert på MMR dersom en valid cytogenetisk vurdering ikke var tilgjengelig på en spesifikk dato.

Kriterier for molekylær respons: I fase 1/2-studien ble MMR/MR⁴ definert som ≤ 0,1/0,01 %

BCR-ABL-transkripter vurdert av et sentrallaboratorium (ikke på internasjonal skala). I forlengelsesstudien hadde respondere MMR/MR⁴ angitt på kasusrapportskjemaet fra et lokalt laboratorium.

Forkortelser: AF = akselerert fase; BF = blastfase; Ph⁺ = Philadelphiakromoson-positiv; KF = kronisk fase; KML = kronisk myelogen leukemi; K-M = Kaplan-Meier; N/n = antall pasienter; N/A = ikke relevant; N/R = ikke oppnådd ved minimum oppfølging; N/E = ikke estimerbart; KI = konfidensintervall; MCyR = «major» cytogenetisk respons; CCyR = komplett cytogenetisk respons; CumInc = kumulativ forekomst; MMR = «major» molekylær respons; BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson».

^a. Inkluderer pasienter (N) vurdert med valid cytogenetisk baseline og pasienter som ikke var fra Kina, Sør-Afrika, India eller Russland, fordi molekylære prøver ikke kunne eksporteres for molekylær evaluering i disse landene. Analysene tillater baseline-respondere som opprettholdt respons

post-baseline å være respondere. Minimum oppfølgingstid (tiden fra siste pasients første dose til dato for snapshot) på 120 måneder.

^b. Inkluderer pasienter (N) som oppnådde eller opprettholdt respons.

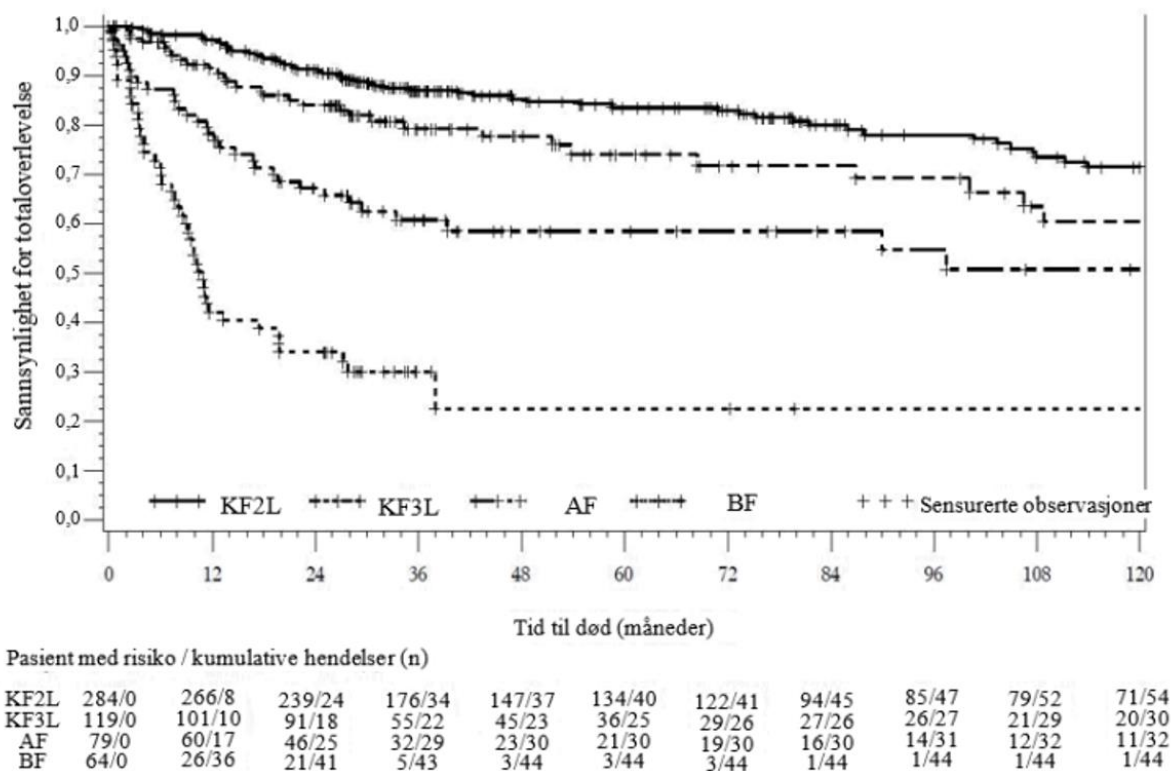
^c. Inkluderer pasienter (N) som fikk minst 1 dose bosutinib.

^d. Analyser av kumulativ forekomst justert for konkurrerende risiko for behandlingsseponering uten hendelsen.

^e. Ikke analysert for grupper av begrenset antall.

Totaloverlevelsen i KF-, AF- og BF-kohortene er vist grafisk i figur 4.

Figur 4 - Kaplan-Meier-estimat av totaloverlevelse (OS) i KF2L, KF3L, AF, og BF



Tabell 9 – Respons per baseline BCR-ABL-mutasjonsstatus i evaluerbar KF KML-populasjon: tidligere imatinib og dasatinib og/eller nilotinib (tredjelinjebehandling)

BCR-ABL-mutasjonsstatus ved baseline	Forekomst ved baseline n (%) ^a	MCyR oppnådd eller vedlikeholdt Resp/Eval ^b (%) N = 112
Mutasjon vurdert	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Ingen mutasjon	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Minst 1 mutasjon	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinibresistente mutasjoner	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinibresistente mutasjoner ^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)

Dato for snapshot: Fase 1/2-studie: 2. okt. 2015. Forlengelsesstudie: 2. sept. 2020.

NB: Baseline-mutasjoner ble identifisert før pasienten inntok første dose av studielegemiddel.

Forkortelser: BCR-ABL = «breakpoint cluster region-Abelson»; KF = kronisk fase; KML = kronisk myelogen leukemi; MCyR = "major" cytogenetisk respons; N/n = antall pasienter; Resp = respondere; Eval = evaluerbar.

^a Prosentandelen er basert på antall pasienter med mutasjonsvurdering ved baseline.

^b Den evaluerbare populasjonen inkluderer pasienter som hadde en gyldig sykdomsvurdering ved baseline.

^c 2 pasienter hadde mer enn 1 mutasjon i denne kategorien.

Én pasient med E255V-mutasjon som tidligere var behandlet med nilotinib oppnådde CHR som beste respons.

In vitro-studier indikerte at bosutinib hadde begrenset aktivitet mot T315I- eller V299L-mutasjon. Klinisk aktivitet hos pasienter med slike mutasjoner er derfor ikke forventet.

Klinisk fase 4-studie av Ph+ KML-pasienter som tidligere var behandlet med 1 eller flere TKI-er
Det ble utført en enkeltarmet, åpen, ikke-randomisert, multisenter fase 4-studie for å undersøke effekt og sikkerhet av bosutinib 500 mg én gang daglig hos pasienter med KML som var resistent eller intolerant overfor TKI, med separate kohorter for KF, AF eller BF sykdom som før var behandlet med 1 eller flere tidligere TKI-er.

I denne studien ble 163 pasienter behandlet med bosutinib, inkludert 46 pasienter med KF Ph+ KML som tidligere var behandlet med 1 TKI (imatinib eller dasatinib eller nilotinib), 61 KF Ph+ KML-pasienter som tidligere var behandlet med 2 TKI-er (imatinib og/eller dasatinib og/eller nilotinib), 49 KF Ph+ KML-pasienter som tidligere var behandlet med 3 TKI-er (imatinib og dasatinib og nilotinib), 4 pasienter med AF Ph+ KML som tidligere var behandlet med minst 1 TKI (2 pasienter tidligere behandlet med 2 TKI-er og 2 pasienter tidligere behandlet med 3 TKI-er) og 3 pasienter med Ph- KML som tidligere var behandlet med minst 1 TKI.

Det primære effektendepunktet var kumulativ bekreftet MCyR ved 1 år (uke 52) hos pasienter med KF Ph+ KML som tidligere var behandlet med 1 eller 2 TKI-er, og hos pasienter med KF Ph+ KML som tidligere var behandlet med 3 TKI-er. For pasienter med AF og BF Ph+ KML som hadde gjennomgått en hvilken som helst tidligere behandling med TKI, var det primære effektendepunktet kumulativ bekreftet total hematologisk respons (OHR) ved 1 år (uke 52). Andre effektendepunkter for Ph+ KF KML-pasienter omfatter kumulativ cytogenetisk og molekylær respons, varigheten av cytogenetisk og molekylær respons, respons ved baselinemutasjoner, endring til AF/BF, PFS samt OS. Ytterligere endepunkter i Ph+ AF/BF-kohorten omfatter kumulative cytogenetiske og molekylære responsrater, PFS og OS.

KF KML-pasienter

Det primære endepunktet av kumulativ bekreftet MCyR-rate (95 % KI) ved 1 år (52 uker) var 76,5 % (66,9, 84,5) for pasienter som tidligere var behandlet med 1 eller 2 TKI-er, og 62,2 % (46,5, 76,2) for pasienter som tidligere var behandlet med 3 TKI-er.

Ytterligere effektresultater ved studieavslutning, etter minimum 3 års oppfølging, for Ph+ KF KML-pasienter som tidligere var behandlet med 1 (median behandlingsvarighet 47,5 måneder (fra 0,9 til 50,1 måneder) og 60,9 % fremdeles på behandling), 2 (median behandlingsvarighet 41,9 måneder (fra 0,4 til 48,9 måneder) og 45,9 % fremdeles på behandling) og 3 (median behandlingsvarighet 20,0 måneder (fra 0,2 til 48,9 måneder) og 38,8 % fremdeles på behandling) TKI-er er presentert i tabell 10.

Tabell 10 – Effektresultater hos tidligere behandlede pasienter med kronisk fase Ph+ KML

	Ph+ KF KML tidligere behandlet med 1 TKI	Ph+ KF KML tidligere behandlet med 2 TKI-er	Ph+ KF KML tidligere behandlet med 3 TKI-er	Total Ph+ KF KML-kohort
--	---	--	--	----------------------------

Kumulativ bekreftet MCyR^a ved 1 år, % (95 % KI)	N = 43 83,7 (69,3; 93,2)	N = 55 70,9 (57,1; 82,4)	N = 45 62,2 (46,5; 76,2)	N = 143 72,0 (63,9; 79,2)
Kumulativ cytogenetisk respons^{a,b} MCyR, % (95 % KI)	N = 46 88,4 (74,9; 96,1)	N = 55 85,5 (73,3; 93,5)	N = 45 77,8 (62,9; 88,8)	N = 143 83,9 (76,9; 89,5)
CCyR, % (95 % KI)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Kumulativ molekylær respons^{a,b} MMR, % (95 % KI)	N = 46 82,6 (68,6; 92,2)	N = 55 76,4 (63,0; 86,8)	N = 48 56,3 (41,2; 70,5)	N = 149 71,8 (63,9; 78,9)
MR⁴, % (95 % KI)	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 % KI)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)
Tid til cytogenetisk respons for respondere alene^b, median (variasjonsbredde), måneder				
MCyR	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
CCyR	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
Varighet av cytogenetisk respons^b MCyR, K-M ved år 3, % (95 % KI)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
CCyR, K-M ved år 3, % (95 % KI)	94,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Tid til molekylær respons for respondere alene, median (variasjonsbredde), måneder				
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)
Varighet av molekylær respons^b MMR, K-M ved år 3, % (95 % KI)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
MR⁴, K-M ved år 3, % (95 % KI)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Dato for snapshot: 23. nov. 2020.

Forkortelser: Ph+ = Philadelphiakromosom-positiv; KF = kronisk fase; KML = kronisk myelogen leukemi; K-M = Kaplan-Meier; N = antall pasienter; KI = konfidensintervall; MCyR = «major» cytogenetisk respons; CCyR = komplett cytogenetisk respons; MMR = «major» molekylær respons; MR⁴ = ≥ 4 log-reduksjon i BCR-ABL-transkripter fra standardisert baseline; MR^{4,5} = $\geq 4,5$ log-reduksjon i BCR-ABL-transkripter fra standardisert baseline.

Kriterier for kumulativ bekreftet MCyR: Respons er bekreftet ved 2 påfølgende evalueringer med minst 28 dagers intervall.

For å bli betraktet som responder må pasienten ha opprettholdt baseline respons i minst 52 uker eller ha bedre respons enn ved baseline. Pasienter med partiell cytogenetisk respons (PCyR) ved baseline, må oppnå CCyR under behandling for å betraktes som en cytogenetisk responder. Pasienter med minst MMR og en dypere molekyler respons enn ved baseline, anses å ha bekreftet CCyR.

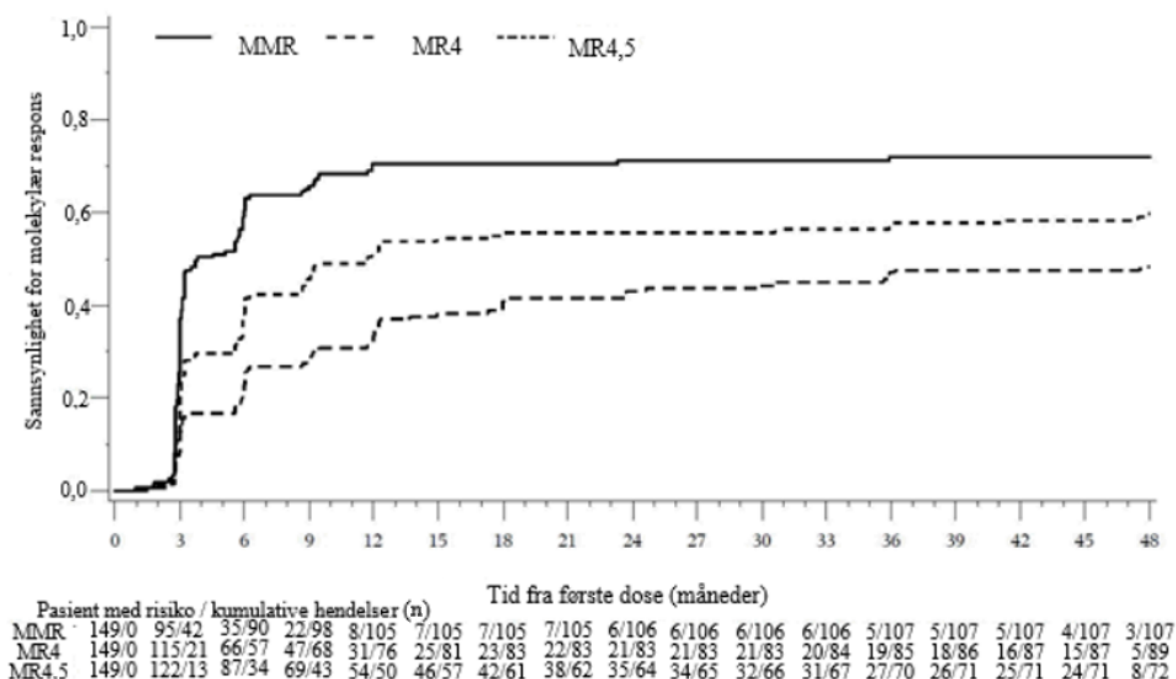
Kriterier for kumulativ cytogenetisk respons: «Major» cytogenetisk respons inkluderte komplett [0 % Ph⁺-metafaser fra beinmarg eller < 1 % positive celler ved fluorescens in situ hybridisering (FISH)] eller partiell (1 %–35 %) cytogenetisk respons. Cytogenetisk respons var basert på prosentandelen av Ph⁺-metafaser blant ≥ 20-metafaseceller i hver beinmargsprøve. FISH-analyse (≥ 200 celler) kunne brukes til å evaluere CCyR hvis ≥ 20 metafaser ikke var tilgjengelig. Pasienter uten en valid beinmarg- eller FISH-evaluering og med minst MMR, anses å ha CCyR. Kriterier for kumulativ molekyler respons: MMR, MR⁴ og MR^{4,5} ble definert som henholdsvis ≤ 0,1 %, ≤ 0,01 % og ≤ 0,0032 % BCR-ABL/ABL-ratio på internasjonal skala (tilsvarer ≥ 3, ≥ 4 og ≥ 4,5 log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum henholdsvis 10 000, 10 000 og 32 000 ABL-transkripter i henhold til sentrallaboratoriet.

^a Omfatter pasienter (N) med en valid baseline evaluering. Minimum oppfølgingstid (tid fra siste pasients første dose til dato for snapshot) på 36 måneder.

^b Omfatter pasienter (N) som oppnådde eller opprettholdt respons.

Kumulativ forekomst av MMR, MR⁴ og MR^{4,5} justert for konkurrerende risiko for behandlingssponering uten hendelsen, er vist i figur 5.

Figur 5 - Kumulativ forekomst av molekyler respons (evaluerbar KF-populasjon)



Oppnådd molekyler respons i henhold til behandlingslinje, er vist i tabell 11.

Tabell 11 – Oppnådd molekyler respons

	Ph+ KF KML tidligere behandlet med 1 TKI	Ph+ KF KML tidligere behandlet med 2 TKI-er	Ph+ KF KML tidligere behandlet med 3 TKI-er	Total Ph+ KF KML-kohort
Pasienter uten MMR ved baseline^a	N = 25	N = 28	N = 26	N = 79
	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)

MMR, % (95 % KI)				
Pasienter uten MR⁴ ved baseline^a	N = 37	N = 38	N = 37	N = 112
	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
MR⁴, % (95 % KI)				
Pasienter uten MR^{4,5} ved baseline^a	N = 42	N = 46	N = 43	N = 131
	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
MR^{4,5}, % (95 % KI)				
Pasienter med MMR ved baseline^a	N = 21	N = 27	N = 22	N = 70
	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)
Dypere MR, % (95 % KI)				

Dato for snapshot: 23. nov. 2020.

Forkortelser: Ph+ = Philadelphiakromosom-positiv; KF = kronisk fase; KML = kronisk myelogen leukemi; N = antall pasienter; KI = konfidensintervall; MMR = «major» molekylær respons; MR = molekylær respons; MR⁴ = ≥ 4 log-reduksjon i BCR-ABL-transkripter fra standardisert baseline; MR^{4,5} = $\geq 4,5$ log-reduksjon i BCR-ABL-transkripter fra standardisert baseline.

^a Inkluderer pasienter (N) med en valid baseline evaluering. For å bli betraktet som responder må pasienten ha oppnådd forbedret respons fra baseline. Kriterier for molekylær respons: MMR, MR⁴ og MR^{4,5} ble definert som henholdsvis $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % og $\leq 0,0032$ % BCR-ABL/ABL-ratio på internasjonal skala (tilsvarer ≥ 3 , ≥ 4 og $\geq 4,5$ log-reduksjon fra standardisert baseline) med minimum henholdsvis 10 000, 10 000 og 32 000 ABL-transkripter vurdert av sentrallaboratoriet.

Det var ingen KF-pasienter som hadde progresjon til AF eller BF KML under behandling.

AF KML-pasienter

Hos pasienter med Ph+ AF KML var median behandlingsvarighet 22,1 måneder (fra 1,6 til 50,1 måneder), kumulativ bekreftet OHR ved 1 år (52 uker) var 75,0 % (95 % KI: 19,4, 99,4), som var den kumulative CCyR-raten, alle 3 pasienter opprettholdt sin CCyR under behandling.

Respons ved BCR-ABL-mutasjoner ved baseline

Ti pasienter i KF-kohorten hadde mutasjoner ved baseline (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n = 1 hver], Y253F og G250E [n = 2 hver]). Én pasient i KF-kohorten hadde en F359I-mutasjon som ble identifisert på studiedag 8. Én pasient i AF-kohorten hadde 2 mutasjoner (F311L og L387F) ved baseline. Blant pasientene i KF-kohorten som hadde mutasjoner, ble molekylær respons observert hos 4/11 (36,4 %) pasienter, 1 pasient med en E255V-mutasjon oppnådde MMR, og 3 pasienter med henholdsvis F359I, Y253F og A365V oppnådde MR^{4,5}. Pasienten i AF-kohorten som hadde mutasjoner, oppnådde ingen respons.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder bosutinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved KML (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av en enkeltdose med bosutinib (500 mg) sammen med mat til friske personer var absolutt biotilgjengelighet 34 %. Absorpsjonen var relativt langsom, med en median tid til høyeste (peak) plasmakonsentrasjon ($t_{\max}$) på 6 timer. Bosutinib utviser proporsjonal økning i AUC og $C_{\max}$, over et dosespekter fra 200 til 600 mg. Mat økte $C_{\max}$ for bosutinib med 1,8 ganger og AUC for bosutinib med 1,7 ganger sammenlignet med fastende tilstand. Hos KML-pasienter ved steady-state var $C_{\max}$ (geometrisk gjennomsnitt, variasjonskoeffisient [CV] %) på 145 (14) ng/ml, og AUC_{ss} (geometrisk gjennomsnitt, CV %) 2700 (16) ng•t/ml etter daglig administrering av 400 mg bosutinib

sammen med mat. Etter 500 mg bosutinib daglig sammen med mat var $C_{\max}$ 200 (6) ng/ml, og AUC_{ss} var 3640 (12) ng•t/ml. Løseligheten av bosutinib er pH-avhengig, og absorpsjonen er redusert når gastrisk pH er økt (se pkt. 4.5).

Distribusjon

Etter administrering av en intravenøs enkeltdose på 120 mg bosutinib til friske frivillige hadde bosutinib et gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient [CV]) distribusjonsvolum på 2331 (32) l, noe som tyder på at bosutinib distribueres til ekstravaskulært vev i utstrakt grad.

Bosutinib var i høy grad bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* (94 %) og *ex vivo* hos friske personer (96 %), og bindingen var ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier indikerte at bosutinib (modersubstansen) hovedsakelig gjennomgår levermetabolisering hos mennesker. Etter administrering av enkeltdoser eller gjentatte doser av bosutinib (400 eller 500 mg) til mennesker, var den største andelen av sirkulerende metabolitter oksydeklorert (M2) og *N*-desmetylert (M5) bosutinib, med bosutinib-*N*-oksid (M6) som en mindre andel sirkulerende metabolitt. Systemisk eksponering for *N*-desmetylert metabolitt var 25 % av modersubstansen, mens oksydeklorert metabolitt var 19 % av modersubstansen. Alle 3 metabolittene uttrykte aktivitet som var ≤ 5 % av bosutinibs i en Src-transformert fibroblast forankrings-uavhengig proliferasjonstest. I feces var bosutinib og *N*-desmetylbosutinib de viktigste legemiddelrelaterte komponentene. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerte at CYP3A4 er det viktigste P450-isozymeret for metabolismen av bosutinib, og interaksjonsstudier har vist at ketokonazol og rifampicin hadde markert effekt på farmakokinetikken til bosutinib (se pkt. 4.5). Ingen metabolisering av bosutinib ble observert med CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A5.

Eliminasjon

Hos friske frivillige som fikk en oral intravenøs enkeltdose på 120 mg bosutinib var gjennomsnittlig (% CV) terminal halveringstid 35,5 (24) timer, og gjennomsnittlig (% CV) clearance var 61,9 (26) l/t. I en masse-balanse-studie med oral bosutinib ble i gjennomsnitt 94,6 % av den totale dosen gjenfunnet i løpet av 9 dager. Feces (91,3 %) var hovedveien for utskillelse, og 3,29 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Innen 96 timer var 75 % av dosen gjenfunnet. Utskillelsen av uendret bosutinib i urin var lav, omtrent 1 % av dosen, hos både friske personer og de med avanserte maligne solide svulster.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En dose på 200 mg bosutinib administrert med mat ble evaluert i en kohort med 18 personer med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B og C) og 9 friske personer de ble sammenlignet med. Ved Child-Pugh klasse A, B og C økte $C_{\max}$ for bosutinib med henholdsvis 2,4 ganger, 2 ganger og 1,5 ganger, og bosutinib AUC i plasma økte med henholdsvis 2,3 ganger, 2 ganger og 1,9 ganger. Halveringstid $t_{1/2}$ for bosutinib økte hos pasientene med nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med de friske personene.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie på nedsatt nyrefunksjon ble en enkeltdose med 200 mg bosutinib administrert sammen med mat til 26 pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og til 8 tilsvarende friske frivillige. Nedsatt nyrefunksjon var basert på Cl_{Cr} (beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen) på < 30 ml/min (alvorlig nedsatt nyrefunksjon), $30 \leq Cl_{Cr} \leq 50$ ml/min (moderat nedsatt nyrefunksjon) eller $50 < Cl_{Cr} \leq 80$ ml/min (lett nedsatt nyrefunksjon). Pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon hadde en økning i AUC sammenlignet med friske frivillige på henholdsvis 35 % og 60 %. Maksimal eksponering $C_{\max}$ økte med henholdsvis 28 % og 34 % hos gruppene med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Eksponeringen for bosutinib økte ikke hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Halveringstiden til bosutinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var tilsvarende den hos friske frivillige.

Dosejusteringer for nedsatt nyrefunksjon var basert på resultatene av denne studien og den kjente lineære farmakokinetikken til bosutinib i doseområder fra 200 til 600 mg.

Alder, kjønn og etnisitet

Ingen formelle studier har blitt utført for å evaluere effekten av disse demografiske faktorene. Populasjonsfarmakokinetiske analyser på pasienter med Ph⁺ leukemi eller maligne solide tumorer og på friske personer indikerer at det ikke er klinisk relevante effekter av alder, kjønn eller kroppsvekt. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at personer av asiatisk opprinnelse hadde 18 % lavere clearance, noe som tilsvarer en økning i eksponering for bosutinib (AUC) på cirka 25 %.

Pediatrisk populasjon

Bosutinib har ennå ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bosutinib har blitt evaluert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjonstoksitet og fototoksitet.

Sikkerhetsfarmakologi

Bosutinib hadde ingen effekter på respirasjonsfunksjoner. I en studie på sentralnervesystemet (CNS) fikk rotter som ble behandlet med bosutinib nedsatt pupillestørrelse og svekket gange. Nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOEL) for pupillestørrelse var ikke fastslått, men NOEL for svekket gange oppstod ved eksponering på cirka 11 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg, og 8 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet $C_{\max}$ i de respektive artene). *In vitro*-aktivitet av bosutinib i hERG-tester tyder på en potensiell forlengelse av ventrikulær repolarisering (QTc). I en oral studie med bosutinib til hunder ga bosutinib ingen blodtrykksendringer, unormal atrie- eller ventrikulær arytmi, eller forlenget PR, QRS eller QTc på EKG ved eksponeringer på opptil 3 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg og 2 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet $C_{\max}$ i de respektive artene). En forsinket økning i hjerterytme ble observert. I en intravenøs studie på hunder ble en forbigående økning i hjerterytme og en nedgang i blodtrykk, og minimal forlengelse av QTc (< 10 msek) observert ved eksponeringer fra cirka 6 ganger til 20 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg og 4 ganger til 15 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet $C_{\max}$ i de respektive artene). Sammenhengen mellom observert effekt og legemiddelbehandling ble ikke endelig konkludert.

Toksitet ved gjentatt dosering

Studier vedrørende toksitet ved gjentatt dosering til rotter med inntil 6 måneders varighet, og til hunder med inntil 9 måneders varighet, viste at det gastrointestinale systemet var hovedstedet for toksitet av bosutinib. Kliniske tegn på toksitet inkluderte fekalforandringer og var assosiert med nedsatt matinntak og tap av kroppsvekt, som ved enkelte tilfeller førte til død eller elektiv eutanasi.

Histopatologisk ble det observert luminal dilatasjon, goblet-celle-hyperplasi, blødning, erosjon og ødem i fordøyelseskanalen, og sinus erytrocytose og blødning i de mesenteriske lymfeknutene. Lever ble også identifisert som et målorgan hos rotter. Toksiteter var karakterisert av en økning i levervekt, i korrelasjon med hepatocellulær hypertrofi, som oppsto i fravær av forhøyede leverenzymer eller mikroskopiske tegn på hepatocellulær cytotoxiskitet. Relevansen for mennesker er ukjent. Sammenligning av eksponeringen på tvers av artene indikerer at eksponeringer som ikke fremkalte bivirkninger i toksitetsstudiene av 6 eller 9 måneders varighet, hos henholdsvis rotter og hunder, var lik den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg eller 500 mg (basert på ubundet AUC i de respektive artene).

Gentoksisitet

Gentoksisitetsstudier i bakterielle *in vitro*-systemer og i mammalske *in vitro*- og *in vivo*-systemer, med og uten metabolsk aktivering, viste ingen tegn på mutagent potensiale for bosutinib.

Reproduksjonstoksisitet og utviklingstoksisitet

I en fertilitetsstudie på rotter var fertiliteten hos hannrotter lettere nedsatt. Hos hunnrotter ble det observert økt embryonisk resorpsjon og nedgang i implantasjoner og levedyktige embryoer. Dosen hvor det ikke forekom negative effekter på reproduksjon ble observert hos hannrotter (30 mg/kg/dag) og hunnrotter (3 mg/kg/dag), og resulterte i eksponeringer som var henholdsvis lik 0,6 ganger og 0,3 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 400 mg, og 0,5 ganger og 0,2 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på 500 mg (basert på ubundet AUC i de respektive artene). Effekt på fertilitet hos menn kan ikke utelukkes (se pkt. 4.6).

Føtal eksponering for bosutinib-derivert radioaktivitet under drektighet ble vist i en studie som undersøkte overgang til placenta hos drektige Sprague-Dawley-rotter. I en studie på rotters utvikling før og etter fødsel ble det født færre avkom ved ≥ 30 mg/kg/dag, og den viste økte tilfeller av fullstendig tap av kull og nedsatt vekst for avkom etter fødsel ved 70 mg/kg/dag. Dosen hvor det ikke forekom negative effekter på utvikling (10 mg/kg/dag), resulterte i eksponeringer som var lik 1,3 og 1,0 ganger eksponeringen hos mennesker etter en klinisk dose på hhv. 400 mg og 500 mg (basert på ubundet AUC hos de respektive artene). I en utviklingstoksisitetsstudie på kaniner ved maternell toksisk dose ble føtale abnormaliteter observert (sammenvokste stjernebrae, og 2 fostre hadde ulike viscerale funn) og en svak nedgang i føtal kroppsvekt. Eksponeringen ved den høyeste dosen som ble testet hos kaniner (10 mg/kg/dag) og som ikke resulterte i negative føtale effekter, var 0,9 ganger og 0,7 ganger eksponeringen hos mennesker etter en klinisk dose på hhv. 400 mg eller 500 mg (basert på ubundet AUC hos de respektive artene).

Etter administrering av en oral enkeltdose (10 mg/kg) av [^{14}C] radiomerket bosutinib til diende Sprague-Dawley-rotter, ble radioaktivitet raskt utskilt i melken så tidlig som 0,5 timer etter dosering. Konsentrasjonen av radioaktivitet i melken var opptil 8 ganger høyere enn i plasma. Dermed kunne målbare konsentrasjoner av radioaktivitet forekomme i plasma hos diende avkom.

Karsinogenitet

En 2-års karsinogenitetsstudie på rotter og en 6-måneders karsinogenitetsstudie på rasH2-mus viste at bosutinib ikke var karsinogen.

Fototoksisitet

Det er vist at bosutinib har evne til å absorbere UVB- og UVA-lys og fordeles i huden og uvealområdet på pigmenterte rotter. Bosutinib viste imidlertid ikke potensiale for fototoksisitet i hud eller øyne hos pigmenterte rotter som ble eksponert for bosutinib ved UV-stråling, ved bosutinibeksponeringer som var opptil 3 ganger og 2 ganger den humane eksponeringen etter en klinisk dose på hhv. 400 eller 500 mg (basert på ubundet C_{max} i de respektive artene).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Bosutinib STADA 100 mg filmdrasjerte tabletter
Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogoler
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

Bosutinib STADA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogoler
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

Bosutinib STADA 500 mg filmdrasjerte tabletter
Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogoler
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i Al/PVC/Al/OPA blisterpakninger eller perforerte endoseblisterpakninger av Al/PVC/Al/OPA.

Bosutinib STADA 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver eske inneholder 28 eller 112 tabletter.
Hver eske inneholder 28x1 eller 112x1 tabletter.

Bosutinib STADA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Hver eske inneholder 28 eller 112 tabletter.
Hver eske inneholder 28x1 eller 112x1 tabletter.

Bosutinib STADA 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver eske inneholder 28 eller 112 tabletter.
Hver eske inneholder 28x1 eller 112x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 22-15224

400 mg: 22-15225

500 mg: 22-15226

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

27.02.2026