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

# Bosulif 100 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 100 mg Bosutinib (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

***Dosierung***

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Bosutinib einmal täglich. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder so lange fortgesetzt, bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr vertrug.

***Dosisanpassung***

In der klinischen Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit vorbehandelter $Ph^+$-Leukämie war eine Dosissteigerung auf 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten, bei denen weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftraten, unter den folgenden Bedingungen erlaubt. Insgesamt erhielten 85 Patienten (15,2%), welche die Behandlung mit ≤ 500 mg (n = 558) begannen, Dosissteigerungen auf 600 mg Bosutinib.

Bedingungen für eine Dosissteigerung

– kein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) nach 8 Wochen
– kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) nach 12 Wochen

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

***Dosisanpassung bei Nebenwirkungen***

***Dosisanpassung bei nicht hämatologischen Nebenwirkungen***

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Sobald die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit 400 mg einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder auf 500 mg einmal täglich zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Diarrhö: Bei einer Diarrhö Schweregrad 3 – 4 gemäß NCI CTCAE sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Schweregrad ≤1 mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

***Dosisanpassung bei hämatologischen Nebenwirkungen***

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

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

| | |
|---|---|
| ANZ[a] <1,0 x $10^9$/l<br>und/oder<br>Thrombozyten <50 x $10^9$/l | Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥1,0 x $10^9$/l und Thrombozyten ≥50 x $10^9$/l<br>Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen.<br>Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren |

| | |
|---|---|
| | und Behandlung fortführen.<br>Dosen unter 300 mg/Tag wurden nicht untersucht. |

[a] ANZ = absolute Neutrophilenzahl

***Besondere Bevölkerungsgruppen***

***Ältere Patienten (≥65 Jahre)***

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

***Nierenfunktionsstörung***

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

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

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

Eine Dosissteigerung auf 500 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung oder auf 400 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei denen weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftraten, kann unter den folgenden Bedingungen erwogen werden .

Bedingungen für eine Dosissteigerung

- kein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) nach 8 Wochen
- kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) nach 12 Wochen

***Herzerkrankungen***

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

***Kürzliche oder fortbestehende klinisch signifikante Erkrankung des Gastrointestinaltrakts***

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

***Kinder und Jugendliche***

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

***Art der Anwendung***

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

## 4.3 Gegenanzeigen

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

Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2)

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

***Leberfunktionsstörungen***

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (ALT, AST) assoziiert. Transaminasenerhöhungen traten im Allgemeinen früh während der Behandlung auf (bei >80% der Patienten, die Transaminasenerhöhungen jeglichen Schweregrades entwickelten, trat das erste Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate auf). Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen.

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

***Diarrhö und Erbrechen***

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Diarrhö und Erbrechen assoziiert. Daher sollten Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter gastrointestinaler Erkrankung dieses Arzneimittel mit Vorsicht und nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Beurteilung anwenden, da die entsprechenden Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Patienten mit Diarrhö und Erbrechen sollten entsprechend dem aktuellen Behandlungsstandard, einschließlich Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhö oder Brechreiz und/oder Flüssigkeitssubstitution, behandelt werden. Darüber hinaus können diese Nebenwirkungen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Das Antiemetikum Domperidon hat das Potenzial, die Verlängerung des QT-Intervalls zu verstärken und Torsade-de-pointes-Arrhythmien zu induzie-

ren; daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Domperidon vermieden werden. Es sollte nur angewendet werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind. In solchen Situationen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung zwingend erforderlich und die Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von QT-Verlängerung überwacht werden.

***Myelosuppression***

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

***Flüssigkeitsretention***

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

***Serumlipase***

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

***Infektionen***

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

***Proarrhythmisches Potenzial***

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

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

***Niereninsuffizienz***

Die Behandlung von CML-Patienten mit Bosutinib kann zu einer klinisch signifikanten Verminderung der Nierenfunktion führen. In klinischen Studien wurde bei Patienten im Verlauf der Behandlung mit Bosutinib eine Verminderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beobachtet. In der globalen einarmigen klinischen Phase-I/ II-Studie bei Patienten mit einer vorbehandelten $Ph^+$-Leukämie im fortgeschrittenen Stadium betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 5,29 ml/min/1,73 $m^2$, nach 6 Monaten 7,11 ml/min/1,73 $m^2$ und nach 36 Monaten 10,92 ml/min/1,73 $m^2$. Bei zuvor unbehandelten CML-Patienten betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 5,06 ml/min/1,73 $m^2$, nach 6 Monaten 7,65 ml/min/1,73 $m^2$ und nach 48 Monaten 15,62 ml/min/1,73 $m^2$. Es ist wichtig, dass die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung beurteilt und während der Therapie mit Bosutinib engmaschig überwacht wird. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei auf solche Patienten zu richten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung aufweisen; dazu gehört die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial, wie z. B. Diuretika, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs).

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

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

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

***CYP3A-Inhibitoren***

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

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotenzial zur gleichzeitigen Gabe empfohlen.
Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosulif-Behandlung gegeben werden, sollte eine Unterbrechung der Bosulif-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosulif in Betracht gezogen werden.

***CYP3A-Induktoren***

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

***Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln***

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bosutinib***

***CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Gabe von Bosutinib zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren (unter anderem Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Mibefradil, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir, Grapefruitprodukten einschließlich Grapefruitsaft) oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren (unter anderem Fluconazol, Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Verapamil, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Crizotinib, Imatinib) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.
Bei der gleichzeitigen Einnahme schwacher CYP3A-Inhibitoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten.
Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotenzial zur gleichzeitigen Gabe empfohlen.
Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosulif-Behandlung gegeben werden, sollte eine Unterbrechung der Bosulif-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosulif in Betracht gezogen werden.
In einer Studie mit 24 gesunden Probanden, die 5 Dosen von 400 mg Ketoconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) pro Tag zusammen mit einer Einzeldosis von 100 mg Bosutinib im nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Ketoconazol die $C_{max}$ von Bosutinib um das 5,2-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 8,6-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.
In einer Studie mit 20 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 125 mg Aprepitant (ein mäßiger CYP3A-Inhibitor) zusammen mit einer Einzeldosis von 500 mg Bosutinib im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Aprepitant die $C_{max}$ von Bosutinib um das 1,5-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 2,0-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

***CYP3A-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung von Bosulif mit starken CYP3A-Induktoren (unter anderem Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (unter anderem Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.
Aufgrund der starken Abnahme der Bosutinib-Exposition, die bei einer gleichzeitigen Gabe von Bosutinib mit Rifampicin auftrat, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosiserhöhung von Bosulif bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren den Expositionsverlust ausreichend kompensiert.
Bei der gleichzeitigen Einnahme leichter CYP3A-Induktoren zusammen mit Bosulif ist Vorsicht geboten.
Nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis Bosutinib mit 6 Dosen von 600 mg Rifampicin pro Tag bei 24 gesunden, nicht nüchternen Probanden sank die Bosutinib-Exposition ($C_{max}$ und AUC im Plasma) auf 14% bzw. 6% der Werte, die bei der alleinigen Anwendung von 500 mg Bosutinib gemessen wurden.

***Protonenpumpenhemmer (PPIs)***

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

***Wirkungen von Bosutinib auf andere Arzneimittel***

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

Bosutinib keine klinisch relevanten P-gp-inhibitorischen Wirkungen hat.
Eine In-vitro-Studie zeigt, dass bei therapeutischer Dosierung Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Induktion des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 sind.
In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass bei therapeutischen Dosen klinische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Hemmung des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2A6,
CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/ 5 sind.

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

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

***Schwangerschaft***

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

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

Auf Grundlage nichtklinischer Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass Bosutinib die Fortpflanzungsfunktion und die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Insgesamt erhielten 870 Patienten mit Ph$^+$-Leukämie mindestens eine Dosis Bosutinib als alleinige Behandlung. Diese Patienten hatten entweder eine neu diagnostizierte Ph$^+$-CML in der chronischen Phase oder waren resistent oder intolerant gegenüber Vortherapie und hatten Ph$^+$-CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder Ph$^+$ akute lymphatische Leukämie (ALL). 248 der Patienten sind aus der Phase-III-Studie zu vorher unbehandelter CML, 570 und 52 Patienten aus den zwei Phase-I/ II-Studien zu vorbehandelter Ph$^+$-Leukämie. Die mittlere Therapiedauer betrug 16,6 Monate (Spanne: 0,03 bis 30,4 Monate), 11 Monate (Spanne: 0,03 bis 55,1 Monate) bzw. 5,5 Monate (Spanne: 0,3 bis 30,4 Monate).
Mindestens eine Nebenwirkung jeglichen Toxizitätsschweregrades wurde bei 848 (97,5%) Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥20% der Patienten berichtet wurden, waren Diarrhö (78,5%), Übelkeit (42,1%), Thrombozytopenie (38,5%), Erbrechen (37,1%), Bauchschmerz (33,4%), Hautausschlag (32,4%), Anämie (27,4%), Fieber (23,4%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (22,3%). Mindestens eine Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkung wurde bei 531 (61,0%) Patienten berichtet. Die Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen, die von ≥5% der Patienten berichtet wurden, waren Thrombozytopenie (25,4%), Anämie (12,3%), Neutropenie (11,5%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (10,2%), Diarrhö (9,1%), Hautausschlag (6,1%), erhöhte Lipase (5,2%) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (5,0%).

***Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen***

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei Patienten in klinischen Studien mit Bosutinib auf (Tabelle 2). Sie repräsentieren eine Auswertung der Daten zu den Nebenwirkungen von 870 Probanden, denen mindestens eine Dosis Bosutinib als alleinige Behandlung bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, bei Ph$^+$-CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder bei Ph$^+$ akuter lymphatischer

Leukämie (ALL) gegeben wurde und die resistent oder intolerant gegenüber der vorherigen Therapie waren. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.
Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis< 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

***Tabelle 2 - Nebenwirkungen für Bosutinib***

| ***Systemorganklasse*** | ***Häufigkeit*** | ***Nebenwirkungen*** | ***Alle Schweregrade n (%)*** | ***Grad 3 n (%)*** | ***Grad 4 n (%)*** |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Sehr häufig | Atemwegsinfektion[a] | 99 (11,4) | 4 (0,5) | 0 |
| | Häufig | Pneumonie[b] | 45 (5,2) | 21 (2,4) | 5 (0,6) |
| | | Grippe | 47 (5,4) | 2 (0,2) | 0 |
| | | Bronchitis | 27 (3,1) | 1 (0,1) | 0 |
| | | Nasopharyngitis | 81 (9,3) | 0 | 0 |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Sehr häufig | Thrombozytopenie | 335 (38,5) | 127 (14,6) | 94 (10,8) |
| | | Neutropenie | 141 (16,2) | 67 (7,7) | 33 (3,8) |
| | | Anämie | 238 (27,4) | 82 (9,4) | 25 (2,9) |
| | | Leukopenie | 94 (10,8) | 31 (3,6) | 8 (0,9) |
| | Häufig | febrile Neutropenie | 13 (1,5) | 8 (0,9) | 3 (0,3) |
| | Gelegentlich | Granulozytopenie | 2 (0,2) | 0 | 2 (0,2) |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Häufig | Arzneimittelüberempfindlichkeit | 12 (1,4) | 7 (0,8) | 0 |
| | Gelegentlich | anaphylaktischer Schock | 2 (0,2) | 0 | 2 (0,2) |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | Sehr häufig | Appetitverminderung | 109 (12,5) | 4 (0,5) | 0 |
| | Häufig | Dehydratation | 20 (2,3) | 2 (0,2) | 0 |
| | | Hyperkaliämie | 23 (2,6) | 2 (0,2) | 1 (0,1) |
| | | Hypophosphatämie | 54 (6,2) | 18 (2,1) | 0 |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Sehr häufig | Kopfschmerzen | 148 (17,0) | 9 (1,0) | 3 (0,3) |
| | Häufig | Schwindelgefühl | 74 (8,5) | 2 (0,2) | 0 |
| | | Geschmacksstörung | 18 (2,1) | 0 | 0 |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | Gelegentlich | Tinnitus | 8 (0,9) | 0 | 0 |
| ***Herzerkrankungen*** | Häufig | Perikarderguss | 16 (1,8) | 2 (0,2) | 1 (0,1) |
| | | QT-Verlängerung im EKG[c] | 10 (1,1) | 1 (0,1) | 0 |
| | Gelegentlich | Perikarditis | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Sehr häufig | Husten | 125 (14,4) | 0 | 0 |
| | Häufig | Dyspnoe | 82 (9,4) | 15 (1,7) | 3 (0,3) |
| | | Pleuraerguss | 52 (6,0) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| | Gelegentlich | respiratorische Insuffizienz | 5 (0,6) | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| | | akutes Lungenödem | 3 (0,3) | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| | | pulmonale Hypertonie | 4 (0,5) | 1 (0,1) | 0 |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Sehr häufig | Diarrhö | 683 (78,5) | 78 (9,0) | 1 (0,1) |
| | | Erbrechen | 323 (37,1) | 25 (2,9) | 0 |
| | | Übelkeit | 366 (42,1) | 10 (1,1) | 0 |
| | | Bauchschmerz[d] | 291 (33,4) | 15 (1,7) | 0 |
| | Häufig | Gastritis | 25 (2,9) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| | Gelegentlich | akute Pankreatitis | 3 (0,3) | 2 (0,2) | 1 (0,1) |
| | | gastrointestinale Blutung[e] | 6 (0,7) | 5 (0,6) | 0 |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | Sehr häufig | Alanin-Aminotransferase erhöht | 194 (22,3) | 79 (9,1) | 10 (1,1) |
| | | Aspartat-Aminotransferase erhöht | 160 (18,4) | 41 (4,7) | 3 (0,3) |
| | Häufig | Hepatotoxizität[f] | 15 (1,7) | 5 (0,6) | 1 (0,1) |
| | | Leberfunktion anormal | 27 (3,1) | 8 (0,9) | 3 (0,3) |
| | | Bilirubin im Blut erhöht | 33 (3,8) | 8 (0,9) | 0 |
| | | Gamma-Glutamyltransferase erhöht | 29 (3,3) | 7 (0,8) | 0 |
| | Gelegentlich | Leberverletzung | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 1 (0,1) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Sehr häufig | Hautausschlag[g] | 282 (32,4 ) | 51 (5,9) | 2 (0,2) |
| | Häufig | Urtikaria | 26 (3,0) | 2 (0,2) | 1 (0,1) |
| | | Akne | 25 (2,9) | 0 | 0 |
| | | Juckreiz | 71 (8,2) | 3 (0,3) | 0 |
| | Gelegentlich | Erythema multiforme | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| | | exfoliativer Hautausschlag | 6 (0,7) | 1 (0,1) | 0 |
| | | Arzneimittelexanthem | 5 (0,6) | 1 (0,1) | 0 |
| ***Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | Sehr häufig | Arthralgie | 96 (11,0) | 3 (0,3) | 0 |
| | Häufig | Myalgie | 49 (5,6) | 3 (0,3) | 0 |
| | | Rückenschmerzen | 72 (8,3) | 7 (0,8) | 1 (0,1) |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | Häufig | Nierenversagen | 13 (1,5) | 2 (0,2) | 1 (0,1) |
| | Gelegentlich | akutes Nierenversagen | 7 (0,8) | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| | | Einschränkung der Nierenfunktion | 8 (0,9) | 1 (0,1) | 0 |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Sehr häufig | Fieber | 204 (23,4) | 6 (0,7) | 1 (0,1) |
| | | Ödem[h] | 100 (11,5) | 1 (0,1) | 0 |
| | | Fatigue[i] | 169 (19,4) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| | Häufig | Thoraxschmerz[j] | 61 (7,0) | 4 (0,5) | 1 (0,1) |
| | | Schmerzen | 41 (4,7) | 5 (0,6) | 0 |
| | | Asthenie | 86 (9,9) | 7 (0,8) | 2 (0,2) |
| ***Untersuchungen*** | Häufig | Lipase erhöht | 76 (8,7) | 41 (4,7) | 4 (0,5) |
| | | Kreatinin im Blut erhöht | 42 (4,8) | 2 (0,2) | 0 |
| | | Amylase im Blut erhöht | 31 (3,6) | 7 (0,8) | 0 |
| | | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht | 28 (3,2) | 3 (0,3) | 2 (0,2) |

Nachfolgende Begriffe wurden zusammengefasst:

[a] Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Infektion der unteren Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Virusinfektion der Atemwege

[b] Pneumonie, Bronchopneumonie, primäre atypische Pneumonie, Lobärpneumonie

[c] QT-Verlängerung im EKG, Langes-QT-Syndrom

[d] Bauchschmerz, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, abdominaler Druckschmerz, gastrointestinale Schmerzen

[e] Gastrointestinale Blutung, Magenblutung, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt

[f] Lebertoxizität, toxische Hepatitis, zytolytische Hepatitis

[g] Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag

[h] Ödem, Gesichtsödem, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem

[i] Fatigue, Unwohlsein

[j] Thoraxschmerz, Brustkorbbeschwerden

***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

Die unten aufgeführten Beschreibungen basieren auf der für die Beurteilung der Sicherheit des Arzneimittels herangezogenen Population von 870 Patienten, die mindestens 1 Dosis Bosutinib erhalten hatten, entweder in einer Phase-III-Studie bei neu diagnostizierter $Ph^+$-CP-CML oder in den einarmigen klinischen Phase-I/II-Studien, die Patienten einschlossen, die resistent oder intolerant gegenüber vorheriger Therapie waren und die $Ph^+$-CML in der chronischen, der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise oder $Ph^+$-ALL hatten.

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

Von den 224 (26%) Patienten mit Anämie als berichteter Nebenwirkung setzten 5 Patienten Bosutinib aufgrund von Anämie ab. Von diesen Patienten erlitten 125 (56%) Patienten eine maximale Toxizität Grad 1 oder 2, 76 (34%) Patienten Grad 3 und 23 (10%) Grad 4. Bei diesen Patienten betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 28 Tage (Spanne: 1 bis 658 Tage), die mediane Dauer pro Ereignis betrug 12 Tage (Spanne: 1 bis 502 Tage).

Von den 135 (16%) Patienten mit Neutropenie als berichteter Nebenwirkung setzten 13 Patienten Bosutinib aufgrund von Neutropenie ab. Eine Toxizität von maximal Grad 1 oder 2 erlitten 37 (27%) der Patienten. Eine maximale Toxizität einer Grad-3-Neutropenie erlitten 66 (49%) Patienten und von Grad 4 32 (24%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 56 Tage (Spanne: 2 bis 840 Tage), und die mediane Dauer pro Ereignis betrug 14 Tage (Spanne: 1 bis 454 Tage).

Von den 326 (38%) Patienten mit Thrombozytopenie als berichteter Nebenwirkung setzten 29 (9%) Patienten Bosutinib aufgrund von Thrombozytopenie ab. Ereignisse von maximal Grad 1 oder 2 erlitten 115 (35%) Patienten. Eine maximale Toxizität einer Grad-3-Thrombozytopenie erlitten 124 (38%) und Grad 4 87 (27%) Patienten. Unter den Patienten mit Thrombozytopenie als Nebenwirkung betrug die mediane Zeit bis zum

Auftreten des ersten Ereignisses 28 Tage (Spanne: 1 bis 968 Tage), und die mediane Dauer pro Ereignis betrug 14 Tage (Spanne: 1 bis 666 Tage).

***Leber- und Gallenerkrankungen***

Im Rahmen der Studie betrug die beobachtete mittlere Dauer bis zum Auftreten der berichteten Nebenwirkungen unter Patienten mit entweder erhöhten ALT-oder AST-Werten (alle Schweregrade) 28 Tage (Spanne: 6 bis 841 Tage für ALT bzw. 1 bis 680 Tage für AST). Die mediane Dauer eines Ereignisses betrug 15 Tage für ALT (Spanne: 1 bis 336 Tage) bzw. 14 Tage für AST (Spanne: 1 bis 595 Tage).

Im gesamten Entwicklungsprogramm kam es bei 1/1.209 (<0,1%) der mit Bosutinib behandelten Patienten ohne offensichtliche Ursache zu einer gleichzeitigen Erhöhung der Transaminasen auf ≥ 3 x ULN, des Bilirubins auf >2 x ULN und der alkalischen Phosphatase <2 x ULN. Dieses Ereignis trat im Rahmen einer Studie von Bosutinib in Kombination mit Letrozol bei einer Patientin mit metastasiertem Brustkrebs auf.

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Von den 681 (78 %) Patienten, die eine Diarrhö erlitten, wiesen 665 Patienten eine arzneimittelbedingte Diarrhö auf, und 8 Patienten setzten Bosutinib aufgrund von Diarrhö ab. Begleitende Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhö erhielten 461 (68%) Patienten. 89% der Patienten erlitten eine Diarrhö mit einem maximalen Toxizitätgrad von 1 oder 2, 11% der Patienten von Grad 3 und 1 (< 1%) Patient erlitt 1 Grad-4-Ereignis. Unter den Patienten mit Diarrhö betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 2 Tage (Spanne: 1 bis 594 Tage), die mediane Dauer der Diarrhö (jeglichen Schweregrades) betrug 2 Tage (Spanne: 1 bis 910 Tage).

Unter den 681 Patienten mit Diarrhö wurde bei 104 (15%) Patienten die Behandlung unterbrochen, bei 98 (94%) dieser Patienten wurde die Behandlung mit Bosutinib danach wieder aufgenommen. Bei 95 (97%) dieser Patienten, bei denen die Behandlung wieder aufgenommen wurde, kam es zu keinem erneuten Ereignis bzw. zu einem nachfolgenden Diarrhö-bedingten Behandlungsabbruch.

***Herzerkrankungen***

3 Patienten (0,3%) erlitten eine QTcF-Intervall-Verlängerung (länger als 500 ms). Bei 8 Patienten (0,9%), einschließlich 2 der Patienten mit QTcF-Intervall-Verlängerung über 500 ms, kam es zu einer QTcF-Verlängerung von mehr als 60 ms gegenüber der Eingangsuntersuchung. Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung einschließlich einer QT-Intervall-Verlängerung bei Studienbeginn, wurden in die klinischen Studien nicht eingeschlossen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren

ATC-Code: L01XE14

***Wirkmechanismus***

Bosutinib gehört zur pharmakologischen Arzneimittelklasse der Kinaseinhibitoren. Bosutinib hemmt die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase, die zur Entwicklung einer CMLführt. Modellierungsstudien zeigen, dass Bosutinib an die Kinasedomäne von Bcr-Abl bindet. Bosutinib hemmt ebenfalls die Aktivität von Kinasen der Src-Familie, einschließlich Src-, Lyn- und Hck-Kinasen. Bosutinib bewirkt eine minimale Hemmung von PDGF-Rezeptoren und c-Kit.

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

***Pharmakodynamische Wirkungen***

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

Die Daten dieser Studie belegen, dass die tägliche Einnahme der empfohlenen Dosis von 500 mg Bosulif in

Verbindung mit Mahlzeiten und unter Bedingungen, die eine Erhöhung auf supratherapeutische Plasmakonzentrationen bewirken, bei gesunden Probanden nicht zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führt. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von Bosutinib 500 mg (therapeutische Dosis) bzw. von Bosutinib 500 mg mit Ketoconazol 400 mg (um eine supratherapeutische Bosutinib-Konzentrationen zu erreichen) an gesunde Probanden lag die obere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls um die mittlere QTc-Veränderung zu allen Zeitpunkten nach der Anwendung der Dosis unter 10 ms. In dieser Studie wurden keine UEs beobachtet, die auf eine QTc-Intervall-Verlängerung hindeuten.
Im Rahmen einer Studie mit Probanden mit beeinträchtigter Leberfunktion wurde eine steigende Häufigkeit der QTc-Verlängerung >450 ms mit zunehmender Beeinträchtigung der Leberfunktion beobachtet. In der klinischen Phase-I/II-Studie bei Patienten mit einer vorbehandelten $Ph^+$-Leukämie wurden bei 6 (1,1%) von 562 Patienten QTcF-Intervall-Veränderungen >60 ms im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. In der klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter $Ph^+$-CML in der chronischen Phase wurden bei 2 (0,8%) von 248 Patienten, denen Bosutinib gegeben wurde, QTcF-Intervall-Verlängerungen >60 ms im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bosutinib über ein proarrhythmisches Potenzial verfügt.

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit***

***Klinische Studie bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die gegenüber Imatinib resistent oder intolerant sind***

Es wurde eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II-Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosulif 500 mg (einmal täglich) bei Patienten mit CML, die gegenüber Imatinib resistent oder intolerant sind, mit separaten Kohorten für CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise zu belegen, die zuvor mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) (Imatinib) oder mehr als einem TKI (zuerst Imatinib, danach Dasatinib und/oder Nilotinib) behandelt worden waren.
In dieser Studie wurden 570 Probanden mit Bosulif behandelt. Eingeschlossen waren Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren, Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI (Dasatinib und/oder Nilotinib) behandelt worden waren, Patienten mit CML in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise, die zuvor mit mindestens einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren, und Patienten mit $Ph^+$-ALL, die zuvor mit mindestens einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren.
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Rate guten zytogenetischen Ansprechens (MCyR) nach 24 Wochen bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die gegenüber Imatinib resistent waren und zuvor mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren. Andere Wirksamkeitsendpunkte waren die kumulative MCyR-Rate, die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des MCyR sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des CHR bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren. Für Patienten, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren, wurden folgende Endpunkte verwendet: die kumulative MCyR-Rate, die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des MCyR sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des CHR. Für Patienten mit CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise, die zuvor mit mindestens einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren, wurden die kumulative Rate des hämatologischen Gesamtansprechens (OHR) sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des OHR als Endpunkte verwendet. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren ein Übergang in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben für alle Kohorten.

***Chronische Phase***

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit $Ph^+$-CML in der chronischen Phase, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI (kürzester Nachbeobachtungszeitraum: 25 Monate; mediane Behandlungsdauer: 8,6 Monate) behandelt worden waren, sowie die Ergebnisse für Patienten mit $Ph^+$-CML in der chronischen Phase, die zuvor nur mit Imatinib (kürzester Nachbeobachtungszeitraum: 24 Monate; mediane Behandlungsdauer: 22,1 Monate) behandelt worden waren, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit in Patientensubgruppen entsprechend der zugelassenen Indikation werden unten beschrieben.
Die Wirksamkeit wurde für Patienten der Phase-I/II-Studienpopulation erhoben, bei denen Imatinib entweder alleine oder gefolgt von einem oder beiden TKI der 2. Generation (Dasatinib und Nilotinib) versagt hatte und bei denen aufgrund von Komorbiditäten, TKI-Unverträglichkeit in der Anamnese oder einer resistenten Mutation von Bcr-Abl die übrigen zugelassenen TKI nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen wurden. Von diesen 52 identifizierten Patienten waren 36 Patienten Teil der CP-CML-Subpopulation (21 hatten zuvor 2 TKI, 15 hatten zuvor 1 TKI erhalten).
Von 21 der identifizierten Patienten mit CML in der chronischen Phase, die nach Versagen von Imatinib und einem zusätzlichen TKI der 2. Generation Bosulif erhalten hatten, zeigten 9 dieser Patienten ein MCyR oder besser (2 Patienten mit komplettem molekularen Ansprechen [CMR], 1 Patient mit gutem molekularen Ansprechen [MMR], 4 Patienten mit komplettem zytogenetischen Ansprechen [CCyR] und 2 Patienten mit partiellem zytogenetischen Ansprechen [PCyR]) und wiesen eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen auf. Darüber hinaus zeigten 7 weitere Patienten unter Bosulif ein CHR. Bei den 9 Patienten mit MCyR oder besser betrug die Dauer des MCyR zwischen 8 und 204 Wochen bei einer Behandlungsdauer von 35 bis

215+ Wochen.
15 Patienten, die Imatinib und keinen weiteren TKI der 2. Generation erhalten hatten, erfüllten diese Kriterien. Von diesen 15 Patienten mit einer medizinischen Versorgungslücke, die zuvor nur Imatinib erhalten hatten, zeigten 9 Patienten auf die Bosulif-Behandlung ein MCyR oder besser (3 Patienten mit CMR, 1 Patient mit MMR, 4 Patienten mit CCyR und 1 Patient mit PCyR), wobei die Dauer des MCyR 12 bis 155 Wochen und die Behandlungsdauer 24 bis 197+ Wochen betrugen.

***CML-Patienten in der akzelerierten Phase und Blastenkrise***

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit Ph+-CML in der akzelerierten Phase (kürzester Nachbeobachtungszeitraum: 12 Monate; mediane Behandlungsdauer: 10 Monate) und in der Blastenkrise (kürzester Nachbeobachtungszeitraum: 18 Monate; mediane Behandlungsdauer: 2,8 Monate) sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit in Patientensubgruppen entsprechend der zugelassenen Indikation werden unten beschrieben.

Bei einer Subpopulation von 16 Patienten in der fortgeschrittenen Phase (5 Patienten mit CML in der akzelerierten Phase und 11 mit CML in der Blastenkrise) hatte Imatinib alleine oder in Kombination mit einem oder beiden TKI der 2. Generation (Dasatinib und Nilotinib) versagt und aufgrund von Komorbiditäten, TKI-Unverträglichkeit in der Anamnese oder einer resistenten Mutation von Bcr-Abl wurde die andere zugelassene TKI nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen. Von diesen wiesen 4 von den 5 Patienten in der AP eine relevante Behandlungsdauer von 46 bis 114 Wochen mit Ansprechen auf einschließlich CMR (1 Patient), CCyR (2 Patienten) und MaHR (1 Patient) mit 1 Patient, der noch in Behandlung ist. Von den 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung mit relevantem Ansprechen (2 Patienten mit CCyR und 1 Patient mit gutem hämatologischen Ansprechen [MaHR]) und einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen mit 1 Patient, der noch in Behandlung ist.

***Tabelle 3 - Ergebnisse zur Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten mit CML in der chronischen und fortgeschrittenen Phase****

| | ***Ph+-CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt*** | ***Ph+-CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt*** | ***Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt*** | ***Blastenphase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt*** |
|---|---|---|---|---|
| ***Kumulatives zytogenetisches Ansprechen***<br>***MCyR, % (95%- KI)***<br>***CCyR, % (95%-KI)*** | n = 266<br>59,0 (52,9 – 65,0)<br>48,1 (42,0 – 54,3) | n = 110<br>40,9 (31,6 – 50,7)<br>31,8 (23,3 – 41,4) | n = 69<br>34,8 (23,7 – 47,2)<br>24,6 (15,1 – 36,5) | n = 54<br>29,6 (18,0 – 43,6)<br>20,4 (10,6 – 33,5) |
| ***Zeit bis zum MCyR ausschließlich[b] für Responder, Wochen (95%-KI)*** | 12,3 (12,1 – 12,9) | 12,3 (12,0 – 22,3) | 12 (8,1 – 12,3) | 8,2 (4,3 – 12,1) |
| ***Dauer des MCyR[b]***<br>***K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%- KI)***<br>***K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%- KI)***<br>***Median, Wochen (95%-KI)*** | n = 157<br>76,5 (68,5 – 82,7)<br>76,5 (68,5 – 82,7)<br>n. b. | n = 45<br>74,0 (56,9 – 85,1)<br>70,9 (53,5 – 82,8)<br>n. b. | n = 24<br>62,4 (38,6 – 79,1)<br>n. z.[c]<br>73,0 (36,1 – n. s.) | n = 16<br>7,9 (0,5 – 29,8)<br>n. z.[c]<br>28,9 (11,9 – 29,6) |
| ***Kumulatives hämatologisches Ansprechen***<br>***Insgesamt, % (95%-KI)***<br>***Gut, % (95%-KI)***<br>***Komplett, % (95%-KI)*** | n = 287<br>n. z.<br>n. z.<br>85,0 (80,4 – 88,9) | n = 115<br>n. z.<br>n. z.<br>73,0 (64,0 – 80,9) | n = 69<br>55,1 (42,6 – 67,1)<br>46,4 (34,3 – 58,8)<br>34,8 (23,7 – 47,2) | n = 60<br>28,3 (17,5 – 41,4)<br>18,3 (9,5 – 30,4)<br>15,0 (7,1 – 26,6) |
| ***Zeit bis zum OHR ausschließlich für Responder, Wochen (95%-KI)*** | n. z. | n. z. | 12 (11,1 – 12,1) | 8,9 (4,1 – 12,0) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***Dauer des CHR/OHR[e]*** | n = 244 | n = 84 | n = 38 | n = 17 |
| ***K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%- KI)*** | 84,6 (79,0 – 88,8) | 72,6 (60,7 – 81,5) | 80,0 (60,5 – 90,5) | 25,0 (7,8 – 47,2) |
| ***K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%- KI)*** | 72,1 (65,2 – 77,8) | 67,4 (54,9 – 77,2) | n. z.[c] | n. z.[c] |
| ***Median, Wochen (95%-KI)*** | n. b. | n. b. | n. b. | 31,5 (28,9 – 48,0) |
| ***Übergang in die AP/ BK[f]*** | n = 288 | n = 118 | n = 63 | |
| ***Übergang während der Behandlung, n*** | 11 | 5 | 4 | n. z. |
| ***Progressionsfreies Überleben[g]*** | n = 288 | n = 119 | n = 76 | n = 64 |
| ***K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%-KI)*** | 91,3 (86,8 – 94,3) | 78,3 (67,9 – 85,6) | 64,9 (51,8 – 75,3) | 14,4 (6,0 – 26,4) |
| ***K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%-KI)*** | 80,6 (74,3 – 85,4) | 75,1 (64,2 – 83,1) | n. z.[c] | n. z.[c] |
| ***Median, Monate (95%-KI)*** | n. b. | n. b. | 22,1 (14,6 – n. s.) | 5,5 (3,2 – 8,3) |
| ***Gesamtüberleben[g]*** | n = 288 | n = 119 | n = 76 | n = 64 |
| ***K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%- KI)*** | 96,8 (94,0 – 98,3) | 91,4 (84,6 – 95,3) | 76,0 (64,7 – 84,2) | 43,8 (31,3 – 55,6) |
| ***K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%-KI)*** | 90,6 (86,5 – 93,5) | 84,0 (75,8 – 89,6) | n. z.[c] | n. z.[c] |
| ***Median, Monate (95%-KI)*** | n. b. | n. b. | n. b. | 11,1 (8,9 – 19,8) |

* Zu den Ergebnissen hinsichtlich Wirksamkeit in den Patientensubgruppen entsprechend der zugelassenen Indikation siehe obenstehenden Text.

Datum der Dateneinsicht: 15. Feb. 2012 für CP (behandelt mit Imatinib und mindestens einem anderen TKI) und 28. März 2011 für AP, BK und CP (nur mit Imatinib behandelt).

Abkürzungen: K.-M.: Kaplan-Meier; n. z.: nicht zutreffend; n. b.: nicht bestimmt; n. s.: nicht schätzbar; KI: Konfidenzintervall; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; OHR: hämatologisches Gesamtansprechen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen.

Kriterien für zytogenetisches Ansprechen: gutes zytogenetisches Ansprechen beinhaltete komplettes (0% Ph+-Metaphasen im Knochenmark oder <1% positive Zellen aus Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]) oder partielles (1 bis 35%) zytogenetisches Ansprechen. Das zytogenetische Ansprechen basierte auf dem prozentualen Anteil an Ph+-Metaphasen unter ≥20-Metaphase-Zellen in jeder Knochenmarkprobe. Eine FISH-Analyse (≥200 Zellen) konnte für zytogenetische Beurteilungen nach der Eingangsuntersuchung angewendet werden, wenn ≥20 Metaphasen nicht verfügbar waren. Hämatologisches Gesamtansprechen (OHR) = gutes hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen + kein Nachweis einer Leukämie) oder Rückbildung zur chronischen Phase (RCP). Das Ansprechen wurde in allen Fällen nach 4 Wochen bestätigt. Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) für AP und BK CML: Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert, Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich 100.000/mm$^3$ und kleiner als 450.000/mm$^3$, absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich 1,0 x 10$^9$/l, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, weniger als 5% Myelozyten + Metamyelozyten im Knochenmark, weniger als 20% Basophile im peripheren Blut und keine extramedulläre Beteiligung. Kein Nachweis einer Leukämie (NEL): Erfüllt alle Kriterien für ein CHR, außer dass eine Thrombozytopenie (Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich 20.000/mm$^3$ und weniger als 100.000/mm$^3$) und/oder Neutropenie (ANZ größer als oder gleich 0,5 x 10$^9$/l und kleiner als 1,0 x 10$^9$/l) bestehen kann. Rückbildung zur chronischen Phase (RCP) = Rückbildung der Merkmale, die eine akzelerierte Phase oder eine Blastenkrise definieren, allerdings noch immer in der chronischen Phase.

[a] Beinhaltet Patienten (n) mit einer validen Beurteilung der Eingangsuntersuchung. Für Patienten in der chronischen Phase ließ es diese Analyse zu, dass Patienten, die zur Eingangsuntersuchung ein Ansprechen zeigten und dieses Ansprechen nach der Eingangsuntersuchung aufrechterhielten, als Responder aufgenommen wurden. Kürzester Nachbeobachtungszeitraum (Zeit von der ersten Dosis des letzten Pa-

tienten bis zum Datum der Dateneinsicht) von 25 Monaten für die chronische Phase, 12 Monaten für die akzelerierte Phase und 18 Monaten für die Blastenkrise.

b Für CP-Patienten, beinhaltet Patienten (n), die ein MCyR erreichten oder aufrechterhielten.

c Für Patienten in der akzelerierten Phase und der Blastenkrise sind keine 2-Jahres-Daten verfügbar, da der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum 12 bzw. 18 Monate betrug.

d Stichprobengröße (n) beinhaltet Patienten mit einer validen hämatologischen Beurteilung zur Eingangsuntersuchung. Diese Analysen ließen es zu, dass Patienten, die zur Eingangsuntersuchung ein Ansprechen zeigten und dieses Ansprechen nach der Eingangsuntersuchung aufrechterhielten, als Responder aufgenommen wurden.

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

f Beinhaltet Patienten (n) mit mindestens einer hämatologischen Beurteilung nach der Eingangsuntersuchung.

g Einschließlich Patienten (n), die mindestens eine Dosis Bosulif erhalten hatten.

Basierend auf den limitierten klinischen Informationen aus der Phase-I/ II-Studie wurden einige Hinweise für klinische Aktivität bei Patienten mit Bcr-Abl-Mutationen (siehe Tabelle 4) gefunden.

***Tabelle 4 -Ansprechen auf Therapie in Abhängigkeit vom Typ der Bcr-Abl-Mutation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der auswertbaren CML-Population (chronische Phase): Nach Vortherapie mit Imatinib und Dasatinib und/oder Nilotinib (Drittlinie)***

| ***Status der Bcr-Abl-Mutation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung*** | ***Inzidenz zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung n (%)[a]*** | ***MCyR erreicht oder gehalten Resp/Eval[b] (%) n = 110*** |
|---|---|---|
| Bewertete Mutationen | 86 (100) | 32/ 82 (39,0) |
| keine Mutation | 46 (53,5) | 18/ 45 (40,0) |
| mindestens 1 Mutation | 40 (46,5) | 14/ 37 (37,8) |
| Dasatinib-Resistenz-Mutationen | 10 (11,6) | 1/ 9 (11,1) |
| E255K/ V | 2 (2,3) | 0/2 |
| F317L | 8 (9,3) | 1/ 7 (14,3) |
| Nilotinib-Resistenz-Mutationen [c] | 12 (14,0) | 7/ 12 (58,3) |
| Y253H | 6 (7,0) | 5/ 6 (83,3) |
| E255K/ V | 2 (2,3) | 0/ 2 |
| F359C/ V | 5 (5,8) | 3/ 5 (60,0) |

Datum der Dateneinsicht: 15. Februar 2012

Abkürzungen: MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; Resp: Responder; Eval: evaluierbar (auswertbar).

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

a Der Anteil basiert auf der Anzahl Patienten mit Bewertung des Mutationsstatus zur Eingangsuntersuchung.

b Die auswertbare Population schließt Patienten mit einer validen Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ein.

c 1 Patient hatte mehr als eine Mutation in dieser Kategorie.

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

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

***Klinische Studie bei zuvor unbehandelter CML in der chronischen Phase***

Eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, komparative Phase-III-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit wurde an Patienten mit neu diagnostizierter Ph+-CML in der chronischen Phase durchgeführt. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in eine Behandlungsgruppe mit Bosutinib 500 mg (einmal täglich) oder mit Imatinib 400 mg einmal täglich randomisiert.

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich des CCyR nach 1 Jahr zwischen Patienten mit neu diagnostizierter Ph+-CML in der chronischen Phase, die entweder mit Bosutinib oder Imatinib behandelt wurden. Das primäre Ziel wurde nicht erreicht. Andere Ziele zur Wirksamkeit waren die Einschätzung des MMR, die Beurteilung der Dauer des CCyR, des CHR und des MMR sowie die Beurteilung der Dauer bis zum Übergang in die AP/BK.

Die ITT-Population bestand aus insgesamt 250 Patienten, die für Bosutinib randomisiert worden waren, und aus 252 Patienten, die für Imatinib randomisiert worden waren. Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Grundlage des Sokal-Index und der geografischen Region.

Nach einem Zeitraum von mindestens 24 Monaten nach dem ersten Besuch des letzten Patienten und einer medianen Behandlungsdauer von 27,51 Monaten erhielten 62,9% der Patienten, die in den Bosutinib-Arm randomisiert worden waren, und 71,3% der Patienten, die in den Imatinib-Arm randomisiert worden waren,

weiterhin die Erstlinientherapie. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 angeführt. Basierend auf diesen Ergebnissen konnte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Bosutinib bei Patienten mit vorher unbehandelter CML in der chronischen Phase nachgewiesen werden.

***Tabelle 5 - Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, ITT-Population.***

| | ***Bosutinib (n = 250)*** | ***Imatinib (n = 252)*** | ***p-Wert[a]*** |
|---|---|---|---|
| ***CCyR, % (95%-KI)*** | | | |
| ***zum Zeitpunkt 24 Monate[b]*** | 57,6 (51,5 – 63,7) | 65,1 (59,2 – 71,0) | 0,081 |
| ***zum Zeitpunkt 12 Monate[c]*** | 70,0 (64,3 – 75,7) | 67,9 (62,1 – 73,6) | 0,601 |
| ***Kumulatives CCyR[b]*** | 78,8 (73,7 – 83,9) | 81,0 (76,1 – 85,8) | 0,546 |
| ***MMR[d], % (95%-KI)*** | | | |
| ***zum Zeitpunkt 24 Monate[b]*** | 46,8 (40,6 – 53,0) | 41,3 (35,2 – 47,3) | 0,205 |
| ***zum Zeitpunkt 12 Monate[b]*** | 39,2 (33,1 – 45,3) | 25,4 (20,0 – 30,8) | <0,001 |
| ***Kumulatives MMR[b]*** | 61,2 (55,2 – 67,2) | 52,0 (45,8 – 58,2) | 0,035 |
| ***Mediane Zeit bis zum MMR ausschließlich für Responder, Wochen[b] (95%-KI)*** | 36,0 (35,4 – 36,3) | 48,3 (48,1 – 59,7) | 0,004 |
| ***K.-M.-Schätzung des 24-Monate-OS[b], % (95%-KI)*** | 97,4 (94,3 – 98,8) | 94,7 (91,0 – 96,9) | n. v. |

a Die Analysen erfolgten auf Grundlage der Sokal-Risikogruppe (niedrig, intermediär, hoch) und Region. Alle p-Werte sind 2-seitig.

b Datum der Dateneinsicht: 26. September 2011; kürzester Nachbeobachtungszeitraum: 24 Monate

c Datum der Dateneinsicht: 31. August 2010; kürzester Nachbeobachtungszeitraum: 12 Monate

d MMR (3-log-Empfindlichkeit) ist definiert als ([BCR-Kopien/ Abl-Kopien]$^{IS}$) ≤0,001 und ABL-Kopien ≥3.000 und CMR (4,5-log-Empfindlichkeit) ist definiert als ([BCR-Kopien/Abl-Kopien]$^{IS}$) ≤0,000032 und ABL-Kopien ≥25 614 Es wurde keine Anpassung für Mehrfachtestung vorgenommen. Abkürzungen: n. v.: nicht verfügbar: KI: Konfidenzintervall; CCyR: Complete Cytogenetic Response (vollständiges zytogenetisches Ansprechen); MMR: Major Molecular Response (gutes molekulares Ansprechen); CMR: Complete Molecular Response (vollständiges molekulares Ansprechen); IS: Internationale Skala.

***Kinder und Jugendliche***

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

***Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“***

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***

Bei gesunden Probanden betrug die absolute Bioverfügbarkeit nach Einnahme einer Einzeldosis von Bosutinib (500 mg) mit einer Mahlzeit 34%. Die Resorption war bei einer mittleren Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration ($t_{max}$) nach 6 Stunden verhältnismäßig langsam. Der mittlere Wert ± SD für $C_{max}$ betrug 112 ± 29 ng/ml, und der mittlere AUC-Wert lag bei 2.740 ± 790 ng•h/ml. Bosutinib zeigte in einem Dosisbereich von 200 bis 600 mg einen dosisproportionalen Anstieg von AUC und $C_{max}$. Bei Einnahme von Bosutinib mit einer Mahlzeit wurden $C_{max}$ und AUC um das 1,8- bzw. 1,7-Fache im Vergleich zur nüchternen Einnahme erhöht. Nach einer 15-tägigen Einnahme von Bosutinib-Tabletten mit einer Mahlzeit lagen der mittlere $C_{max}$-Wert bei 200 ± 12 ng/ml und der mittlere AUC-Wert bei 3.650 ± 425 ng•h/ml bei CML-Patienten.

Die Löslichkeit von Bosutinib ist pH-abhängig, und die Resorption sinkt mit zunehmendem gastrischen pH-Wert (siehe Abschnitt 4.5).

***Verteilung***

Bosutinib zeigte nach Einnahme einer 500 mg-Einzeldosis mit einer Mahlzeit ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen von 9.560 ± 3.030 l, was darauf hinweist, dass sich das Arzneimittel überwiegend im Extravasalraum verteilt.

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

***Biotransformation***

In-vitro- und In-vivo-Studien zufolge wird Bosutinib (Stammverbindung) beim Menschen hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Nach Gabe einer Einzeldosis oder mehrerer Dosen Bosutinib (400 oder 500 mg) an Menschen konnten als hauptsächlich zirkulierende Metaboliten oxydechloriertes (M2) und N-desmethyliertes (M5) Bosutinib und als geringfügig zirkulierender Metabolit Bosutinib-N-Oxid (M6) festgestellt werden. Die

systemische Exposition des N-desmethylierten Metaboliten machte 25% der Stammverbindung aus, während der oxydechlorierte Metabolit 19% der Stammverbindung ausmachte. Die Aktivität aller drei Metaboliten betrug ≤5% der Aktivität von Bosutinib, die mit einem ankerunabhängigen Proliferationsassay mit Src-transformierten Fibroblasten gemessen wurde. In Fäzes wurden Bosutinib und N-desmethyl-Bosutinib als die hauptsächlichen arzneimittelbezogenen Bestandteile festgestellt. In In-vitro-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigte sich, dass das CYP-450-Isozym CYP3A4 in erster Linie an der Metabolisierung von Bosutinib beteiligt war und Wechselwirkungsstudien zeigten, dass Ketoconazol und Rifampicin eine ausgeprägte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Bosutinib hatten (siehe Abschnitt 5). Mit folgenden CYP-Isoenzymen wurde keine Metabolisierung von Bosutinib beobachtet: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A5.

***Elimination***

Nach oraler Gabe einer einzelnen 500 mg-Tablette Bosutinib mit einer Mahlzeit betrug die mittlere Eliminationshalbwertzeit etwa 34 Stunden, die mittlere Clearance (Cl/F) betrug 197 ± 57 l/h. In einer Studie zur Stoffmassenbilanz mit oralem Bosutinib wurden durchschnittlich 94,6% der gesamten Dosis nach 9 Tagen ausgeschieden; Fäzes (91,3%) stellten den hauptsächlichen Ausscheidungsweg dar, 3,29% der Dosis wurden im Urin wiedergefunden. 75% der Dosis wurden innerhalb von 96 Stunden ausgeschieden. Die Ausscheidung von unverändertem Bosutinib im Urin war niedrig mit ca. 1% der Dosis sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen malignen soliden Tumoren.

***Besondere Bevölkerungsgruppen***

***Leberfunktionseinschränkung:*** Eine mit der Nahrung gegebene 200 mg-Dosis Bosutinib wurde in einer Kohorte mit 18 Studienteilnehmern mit Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassen A, B und C) und 9 passenden gesunden Probanden untersucht. Die $C_{max}$ von Bosutinib im Plasma erhöhte sich um das 2,4-Fache, 2-Fache bzw. 1,5-Fache bei Studienteilnehmern mit Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C; die Bosutinib-AUC im Plasma stieg um das 2,3-Fache, 2-Fache bzw. 1,9-Fache. Der t½-Wert von Bosutinib erhöhte sich bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung im Vergleich zu den gesunden Probanden.

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

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Modellierung wird angenommen, dass eine tägliche Dosis von 400 mg bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz sowie eine tägliche Dosis von 300 mg bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zu einer ähnlichen AUC führen wie 500 mg täglich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

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

***Kinder und Jugendliche:*** Bosulif wurde bei Kindern unter 18 Jahren noch nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

***Sicherheitspharmakologie***

Bosutinib zeigte keine Auswirkungen auf respiratorische Funktionen. In einer Studie zum zentralen Nervensystem (ZNS) zeigten mit Bosutinib behandelte Ratten eine verringerte Pupillengröße und ein beeinträchtigtes Gangbild. Der No Observed Effect Level (NOEL) wurde nicht für die Pupillengröße bestimmt, der NOEL für das beeinträchtigte Gangbild trat bei Expositionen auf, die mehr als das 8-Fache des von CML-Patienten betrugen, die 500 mg erhielten. Die In-vitro-Aktivität von Bosutinib in hERG-Tests legt den Schluss nahe, dass eine Verlängerung der ventrikulären Repolarisation (QT-Intervall) möglich ist. In einer Studie zur oralen Gabe von Bosutinib bei Hunden führte Bosutinib nicht zu Veränderungen des Blutdrucks, atrialen oder ventrikulären Arrhythmien oder einer Verlängerung des PR-, QRS- oder QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) bei Expositionen bis zum 2-Fachen (Vergleich von $C_{max}$ und basierend auf der ungebundenen Fraktion der jeweiligen Spezies) der klinischen Exposition nach einer 500-mg-Dosis. Eine verzögerte Erhöhung der Herzfrequenz wurde beobachtet. In einer Studie zur intravenösen Gabe bei Hunden wurden vorübergehende Erhöhungen der Herzfrequenz und Senkungen des Blutdrucks sowie eine geringfügige Verlängerung des QTc-Intervalls (< 10 ms) bei Expositionen zwischen dem 4,2- und dem 14,6-Fachen der klinischen Exposition nach einer 500-mg-Dosis festgestellt. Der Zusammenhang zwischen den beobachteten

Auswirkungen und der Behandlung mit dem Arzneimittel war nicht eindeutig.

***Toxizität bei wiederholter Gabe***

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten (Studiendauer: bis zu 6 Monate) und bei Hunden (Studiendauer: bis zu 9 Monate) ergaben, dass der Gastrointestinaltrakt das primäre Zielorgan der Bosutinib-Toxizität ist. Die klinischen Zeichen einer Toxizität waren u. a. Veränderungen in den Fäzes und wurden mit einer verringerten Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust in Verbindung gebracht, die in manchen Fällen zum Tod oder Einschläfern führten. Histopathologisch wurden luminale Dilatation, Hyperplasie der Becherzellen, Blutungen, Erosion und Ödeme des Intestinaltrakts sowie intrasinusoidale Erythrozyten und Blutung in den Mesenteriallymphknoten beobachtet. Die Leber wurde ebenfalls als ein Zielorgan bei Ratten identifiziert. Die Toxizitäten zeichneten sich durch einen Anstieg des Lebergewichts in Verbindung mit hepatozellulärer Hypertrophie aus, die bei Nichtvorhandensein erhöhter Leberenzyme oder mikroskopischer Zeichen einer hepatozellulären Zytotoxizität auftrat. Deren Relevanz für den Menschen ist unbekannt. Der Expositionsvergleich der Spezies zeigt, dass Expositionen, die in den 6- bzw. 9-Monats-Studien mit Ratten bzw. Hunden keine Nebenwirkungen hervorriefen, vergleichbar mit der Exposition beim Menschen nach einer Mehrfachdosis von 500 mg waren oder diese leicht überstiegen.

***Genotoxizität***

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

***Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität***

In einer Fertilitätsstudie mit Ratten war die Fertilität bei den männlichen Tieren leicht herabgesetzt. Bei den weiblichen Tieren wurden eine vermehrte Resorption von Embryonen und eine verringerte Einnistung sowie weniger lebensfähige Embryonen festgestellt. Die Dosis, bei der keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktion bei den männlichen Tieren (30 mg/kg/Tag) bzw. weiblichen Tieren (3 mg/kg/Tag) beobachtet wurden, führte zu Expositionen gleich dem 0,5-Fachen bzw. 0,2-Fachen der Exposition beim Menschen nach einer klinischen Dosis von 500 mg (basierend auf der ungebundenen AUC bei den jeweiligen Spezies).
Die fetale Exposition mit von Bosutinib abgeleiteter Radioaktivität während der Schwangerschaft wurde in einer Studie zur Plazentapassage mit trächtigen Sprague-Dawley-Ratten nachgewiesen.
Der No Observable Adverse Effect Level (NOAEL) für die Entwicklungstoxizität bei Ratten trat bei Expositionen des 1,2-Fachen der humanen Exposition nach einer 500 mg-Dosis auf. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Kaninchen und einer für Muttertiere toxischen Dosis wurden Anomalien beim Fötus (Sternumfusionen und verschiedene viszerale Auffälligkeiten bei zwei Feten) und eine leichte Abnahme des Fötusgewichts beobachtet. Die Exposition mit der höchsten bei Kaninchen getesteten Dosis (10 mg/kg), die nicht zu Nebenwirkungen beim Fötus führte, betrug das 0,7-Fache der Exposition beim Menschen nach einer 500 mg-Dosis (basierend auf der AUC bei den jeweiligen Spezies).
Nach einer oralen Einzeldosis (10 mg/kg) von [$^{14}$C] radioaktiv markiertem Bosutinib bei säugenden Sprague-Dawley-Ratten wurde die Radioaktivität bereits 30 min nach der Gabe direkt über die Milch ausgeschieden. Die Radioaktivität in der Milch war bis zu 8-mal höher als im Plasma. Dies führte zu einer messbaren Radioaktivität im Plasma der gesäugten Neugeborenen.

***Karzinogenität***

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

***Phototoxizität***

Bosutinib zeigte die Fähigkeit, Licht im UV-B-und UV-A-Bereich zu absorbieren, und ist in der Haut und in der mittleren Augenhaut von pigmentierten Ratten verteilt. Bosutinib zeigte jedoch kein Potenzial für eine Phototoxizität der Haut oder der Augen bei pigmentierten Ratten, die in Anwesenheit von UV-Strahlung einer Exposition von Bosutinib ausgesetzt waren, die mindestens dem 8-Fachen der humanen Exposition nach einer 500 mg-Dosis entsprach.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Tablettenkern***

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

***Filmbeschichtung***

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

***Zusätzlich in den 100-mg-Tabletten***

Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E 172)

***Zusätzlich in den 500-mg-Tabletten***

Eisen(III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

***Bosulif 100 mg Filmtabletten***

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

Jeder Umkarton enthält 28 oder 30 Tabletten (2 Blisterpackungen pro Packung) oder 112 Tabletten (8 Blisterpackungen pro Packung).

***Bosulif 500 mg Filmtabletten***

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

Jeder Umkarton enthält 28 oder 30 Tabletten (2 Blisterpackungen pro Packung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

Pfizer Ltd.
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

**8. Zulassungsnummer**

EU/1/13/818/001-002, 005

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

27. März 2013 / 26. Februar 2015

**10. Stand der Information**

Jänner 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.