

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BOSULİF® 500 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her film kaplı tablet 500 mg bosutinibe eşdeğer 516.98 mg bosutinib monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için, 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde “Pfizer” ve diğer yüzünde “500” işlemeli, kırmızı renkte, oval, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BOSULİF, daha önce en az bir basamak tirozin kinaz inhibitörü (imatinib, dasatinib veya nilotinib) tedavisi alıp, direnç veya intolerans gelişmiş olan kronik faz (KF), akselere faz (AF) ve blastik faz (BF) Philadelphia kromozomu pozitif (PH+) kronik miyeloid lösemisi (KML) olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, KML’li hastaların tanı ve tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji

Bosutinib için önerilen doz günde bir kez 500 mg’dır. Klinik çalışmalarda, bosutinib ile tedavi, hastalık ilerleyene kadar veya hasta tarafından artık tolere edilemeye kadar devam etti.

Doz ayarlaması

Daha önce tedavi edilen Ph + lösemili yetişkin hastaların Faz 2 klinik çalışmalarında, aşağıdaki herhangi birinde şiddetli veya inatçı orta-advers reaksiyon gözlemlenmeyen hastalarda günde bir kez yemek ile beraber 600 mg’a kadar doz artışı yapılmasına izin verilmiştir. Tedaviye ≤ 500 mg (n = 558) ile başlayan toplam 85 hastada (%15.2) bosutinib dozu 600 mg’a kadar arttırılmıştır.

Doz artışı için koşullar

- 8. haftaya kadar tam hematolojik cevap (THC) alınamaması
- 12. haftaya kadar tam sitogenetik cevap (TSC) alınamaması

600 mg/gün'den daha büyük dozlar çalışılmamıştır ve bu nedenle verilmemelidir.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Eğer klinik olarak anlamlı orta şiddette veya ciddi hematolojik olmayan toksisite gelişirse, bosutinib ara verilmeli ve toksisite ortadan kalktıktan sonra günde bir kez 400 mg ile devam edilmelidir. Klinik olarak uygunsa, dozun günde bir kez 500 mg'a yükseltilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Yükselmiş karaciğer transaminaz değeri: Eğer karaciğer transaminazlarında normalin üst sınırı (NÜS) değerinin 5 katından fazla artış olursa, bosutinib transaminaz düzeyleri $\leq 2.5 \times$ NÜS seviyesine ininceye kadar durdurulmalıdır. Daha sonra günde bir kez 400 mg ile devam ettirilebilir. Eğer düzelme 4 haftadan daha uzun sürerse, bosutinib tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. Transaminaz düzeylerindeki yükselme $\geq 3 \times$ NÜS, bilirubin düzeylerindeki yükselme $> 2 \times$ NÜS ve alkalın fosfataz düzeyi $< 2 \times$ NÜS ile eşzamanlı olarak ortaya çıkarsa, bosutinib kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

İshal: Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Temel Terminoloji Kriteri [CTCAE] kapsamında grade 3-4 ishal durumunda bosutinibe ara verilemeli ve grade ≤ 1 olduktan sonra günde bir kez 400 mg ile devam edilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Hematolojik advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Ciddi veya ısrarcı nötropeni ve trombositopeni için Tablo 1'de açıklandığı gibi doz azaltımı önerilir:

Tablo 1 - Nötropeni ve trombositopeni için doz ayarlamaları

MNS ^a $< 1.0 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$	MNS $\square 1.0 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\square 50 \times 10^9/L$ oluncaya kadar bosutinib tedavisine ara verilir. İyileşme 2 hafta içinde gerçekleşirse, aynı dozda bosutinib ile tedaviye devam edilir. Eğer kan sayımları 2 haftadan daha uzun bir süre düşük kalırsa, dozu 100 mg'a azaltarak tedaviye devam edin. Eğer sitopeni tekrar oluşursa, iyileşme sonrasında dozu 100 mg azaltın ve tedaviye devam edin. 300 mg/gün'den daha düşük dozlar değerlendirilmemiştir.
--	---

^aMNS = Mutlak nötrofil sayısı

Uygulama şekli:

BOSULİF, yemeklerle birlikte günde bir kez oral yoldan alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Bir dozun kaçırılması durumunda hastaya ek bir doz verilmemelidir. Hasta ertesi gün olağan reçete edilen dozu almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Serum kreatinin düzeyi $> 1.5 \times$ NÜS olan hastalar KML çalışmalarından hariç tutulmuştur. Çalışmalar sırasında orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda maruz kalmada (EAA) artış gözlenmiştir.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (Cockcroft-Gault formülüyle hesaplanan kreatinin klerensi 30-50 mL/dk [KrKL]) önerilen günlük bosutinib dozu 400 mg/gün'dür (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Yüksek şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan KrKL < 30 mL/dk), önerilen bosutinib dozu günde 300 mg'dir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda günde bir defa 500 mg'ye doz yükseltme veya yüksek şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda günde bir defa 400 mg'ye doz yükseltme seçeneği, şiddetli veya ısrarcı advers reaksiyon yaşamayan kişilerde aşağıdaki durumlardan herhangi birinde göz önünde bulundurulabilir.

Doz artışı için durumlar

- 8. haftada THC alınamaması
- 12. haftada TSC alınamaması

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Bosutinib'in 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Yaşlılar için özel bir doz önerisine gerek yoktur. Yaşlılar ile ilgili sınırlı bilgi olduğundan, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak hastalıklar:

Klinik çalışmalarda, kontrolsüz veya anlamlı kardiyak hastalığı olan hastalar (örneğin, yakın zamanda miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği veya unstabil anjina yaşamış olan hastalar) hariç tutulmuştur. İlgili kardiyak bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Kısa süre önce görülmüş veya devam eden klinik olarak anlamlı gastrointestinal hastalık:

Klinik çalışmalarda, kısa süre önce görülmüş veya devam eden klinik olarak anlamlı gastrointestinal bozukluk (örn. Şiddetli kusma ve / veya ishal) yaşayan hastalar hariç

tutulmuştur. Kısa süre önce görülmüş veya devam eden klinik olarak anlamlı gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.

Karaciğer bozukluğu (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Bosutinib ile tedavisi, serum transaminazlarında (ALT, AST) yükselme ile ilişkilidir.

Transaminaz yükselmeleri genellikle tedavinin başlangıcında (her dereceden transaminaz yükselmesi yaşayan hastalarda, >% 80’i ilk 3 ay içinde ilk olaylarını yaşamıştır) meydana gelmiştir. Bosutinib alan hastalar, tedavinin başlangıcı öncesinde ve tedavinin ilk 3 ayında her ay ve klinik olarak gerekli olduğunda karaciğer fonksiyon testlerinden geçmelidir.

Transaminazlarında artış olan hastalarda, bosutinib geçici olarak durdurulmalı (1. Dereceye kadar iyileşme olduğunda doz azaltma seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır) ve/veya bosutinib tedavisi sonlandırılmalıdır. Özellikle bilirubinde eşzamanlı artışla birlikte görülen transaminaz artışları, ilaç kaynaklı karaciğer hasarının erken bir göstergesi olabilir ve bu hastalarla uygun şekilde ilgilenilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 4,2 ve 4.8).

İshal ve kusma

Bosutinib tedavisi ishal ve kusma ile ilişkilendirilmiştir bu nedenle kısa süre önce görülmüş ya da devam eden klinik açıdan anlamlı gastrointestinal bozukluğu bulunan hastalar, (bu tarz hastalar klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur) bu tıbbi ürünü dikkatli bir şekilde ve yalnızca ayrıntılı bir fayda-risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır. İshal ve kusma yaşayan hastalar, ishal önleyici veya antiemetik bir tıbbi ürün ve/veya sıvı replasmanını içeren şekilde standart bakım kapsamında tedavi ile yönetilmelidir. Ayrıca, bu olaylar bosutinibin geçici olarak durdurulması, doz azaltma ve/veya bosutinib kullanımının sonlandırılmasıyla da yönetilebilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8). Antiemetik ajan, domperidon, QT aralığı (QTc) süresini uzatarak “torsades de pointes- aritmileri tetikleyebilir; bu nedenle domperidon ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Bu madde, yalnızca başka tıbbi ürünler etkili olmadığında kullanılmalıdır. Bu durumlarda kişisel bir fayda-risk analizi yapılması zorunludur ve hastalar QTc süre uzaması açısından izlenmelidir.

Miyelosüpresyon

Bosutinib ile tedavi, anemi, nötropeni ve trombositopeni olarak tanımlanan miyelosüpresyon ile ilişkilidir. İlk ay için her hafta, daha sonrasında da aylık olarak tam kan sayımları gerçekleştirilmelidir. Miyelosüpresyon, bosutinibin geçici olarak durdurulması, doz azaltma ve/veya bosutinib kullanımının sonlandırılmasıyla da yönetilebilir/yönetilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Sıvı tutulumu

Bosutinib tedavisi perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon ve pulmoner ödemi de içeren şekilde sıvı tutulumu ile ilişkili olabilir. Hastalar standart bakım tedavisi ile izlenmeli ve

yönetilmelidir. Ayrıca, bu olaylar bosutinibin geçici olarak durdurulması, doz azaltma ve/veya bosutinib kullanımının sonlandırılmasıyla da yönetilebilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Serum lipaz

Serum lipazda yükselme gözlemlenmiştir. Daha önce pankreatit geçmişi olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Lipaz seviyesindeki yükselmelere abdominal belirtilerin eşlik etmesi durumunda, bosutinib kullanımı kesilmeli ve panreatiti ortadan kaldırmak üzere uygun tanısal tedbirler alınmalıdır (bölüm 4.2).

Enfeksiyonlar

Bosutinib, hastaları bakteri, mantar, virüs veya protozoan enfeksiyonlarına karşı hassas hale getirebilir.

Proaritmik potansiyeli

Aritminin de eşlik etmediği, otomatik makine değerleri ile elde edilen QTc süresinde uzama gözlemlenmiştir. Bosutinib, daha önce QTc süre uzaması eğilimi geçmişi olan, kontrol edilmeyen veya kayda değer düzeyde kalp hastalıkları bulunan (kısa süre önce miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, unstabil anjina veya klinik açıdan anlamlı bradikardi yaşamış olanlar) ya da QTc süresini uzattığı bilinen tıbbi ürünler kullanan (ör. anti-aritmik tıbbi ürünleri veya QTc süresini uzatabilecek diğer maddeler [bkz. bölüm 4.5]) hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hipokalemi ve hipomagnezami de bu etkiyi artırabilir.

Bosutinib tedavisine başlanmadan önce QTc üzerindeki etkilerin izlenmesi önerilir ve tedavi öncesinde ve klinik olarak gerekli olduğunda bir referans elektrokardiyogramı (EKG) çekilmesi önerilmektedir. Hipokalemi veya hipomagnezami bosutinib uygulaması öncesinde düzeltilmeli ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir.

Böbrek yetmezliği

Bosutinib tedavisi KML hastalarında böbrek fonksiyonlarında klinik olarak anlamlı bir azalmaya neden olabilir. Klinik çalışmalarda, bosutinib ile tedavi edilen hastalarda tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) zaman içinde düşüş gözlemlenmiştir. Global tek kollu Faz 1/2 klinik araştırmada, daha önceden tedavi edilmiş ve ileri aşama Ph+ lösemi hastalarında, eGFR referansından medyan düşüş 3 ayda 5,29 ml/dk/1,73 m², 6 ayda 7,11 ml/dk/1,73 m² ve 36 ayda 10,92 ml/dk/1,73 m² olarak gözlemlenmiştir. Tedavi görmemiş KML hastalarında eGFR referansından medyan düşüş 3 ayda 5,06 ml/dk/1,73 m², 6 ayda 7,65 ml/dk/1,73 m² ve 48 ayda 15,62 ml/dk/1,73 m² olarak gözlemlenmiştir. Böbrek fonksiyonlarının tedavi başlatılmadan önce değerlendirilmesi ve bosutinib tedavisi sırasında yakından izlenmesi önemlidir. Özellikle daha önce böbrek sorunları yaşamış olan ya da böbrek fonksiyon bozuklukları için risk faktörleri sergileyen hastalarda (diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçları (NSAİİ'ler) içeren şekilde nefrotoksisite potansiyeli bulunan tıbbi ürünlerin kullanımı dahil) dikkatli olunmalıdır.

Bir böbrek yetmezliği çalışmasında, orta şiddette ve ciddi böbrek fonksiyonu bozukluğu bulunan gönüllülerde bosutinib maruziyetleri artmıştır. orta şiddette ve ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda doz azaltma önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Serum kreatinin düzeyi $> 1,5 \times \text{NÜS}$ olan hastalar KML çalışmalarından hariç tutulmuştur. orta şiddette ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda artan maruziyet ile ilgili farmakokinetik

bir analizde, çalışmalar sırasında tedavi başlangıcında ciddi böbrek yetmezliği gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Yükseltilmiş 600 mg bosutinib olan, orta şiddette böbrek bozukluğu bulunan KML hastaları için klinik veriler oldukça sınırlıdır (n = 3).

Ciddi cilt reaksiyonları

Bosutinib, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz gibi şiddetli cilt reaksiyonlarını tetikleyebilir. Bosutinib, tedavi sırasında ciddi cilt reaksiyonları yaşayan hastalarda kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu (TLS) görülme olasılığı nedeniyle, bosutinib tedavisine başlanmadan önce klinik olarak anlamlı dehidrasyonun ve yüksek ürik asit seviyelerinin tedavi edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

Hepatit B reaktivasyonu

Kronik hepatit B virüs (HBV) taşıyıcısı olan hastalarda BCR-ABL TKI kullanımından sonra virüsün reaktivasyonu oluşmuştur. Bazı vakalarda karaciğer nakli gerektirecek ya da ölümcül olabilecek düzeyde akut karaciğer yetmezliği veya hızlı ilerleyen ve kötüleşen hepatit görülmüştür.

Hastalar bosutinib ile tedaviye başlanmadan önce HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. HBV serolojisi pozitif yanıt veren hastalarda (aktif hastalık sahibi olanlar dahil) ve tedavi sırasında HBV enfeksiyonu için pozitif test veren hastalarda bosutinib ile tedaviye başlanmadan önce karaciğer hastalıkları ve HBV tedavisinde uzman olan kişilere danışılmalıdır. Bosutinib ile tedaviye ihtiyaç duyan HBV taşıyıcısı olan hastalar tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

CYP3A inhibitörleri

Bosutinibin plazma konsantrasyonunda artış oluşabileceğinden bosutinibin güçlü veya orta düzeyde CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Mümkün olan durumlarda CYP3A inhibisyon potansiyeli olmayan ya da minimum düzeyde olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün seçimi önerilmektedir.

Bosutinib tedavisi sırasında güçlü veya orta düzeyde bir CYP3A inhibitörünün uygulanması gerektiğinde, bosutinib tedavisine ara verilmesi ya da bosutinib dozunun azaltılması seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

CYP3A indükleyicileri

Bosutinibin plazma konsantrasyonunda düşüş oluşabileceğinden bosutinibin güçlü veya orta düzeyde CYP3A indükleyicileri ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Besinlerin etkisi

Greyfurt suyuda dahil greyfurt ürünleri ve CYP3A inhibitörü olduğu bilinen diğer gıdalardan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin bosutinib üzerindeki etkileri

CYP3A inhibitörleri

Bosutinibin güçlü CYP3A inhibitörleri (itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, boceprevir, telaprevir, greyfurt ürünleri dahil fakat bunlarla sınırlı olmayan) ile veya orta dereceli CYP3A inhibitörleri (flukonazol, siprofloksasin, eritromisin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib dahil fakat bunlarla sınırlı olmayan) ile birlikte kullanıldığında bosutinib plazma konsantrasyonunda bir artış meydana geleceğinden kaçınılmalıdır.

Hafif CYP3A inhibitörleri, bosutinib ile birlikte kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Mümkün olan durumlarda CYP3A enzimi inhibisyon potansiyeli olmayan ya da minimum düzeyde olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün kullanımı önerilmektedir.

Eğer bosutinib tedavisi sırasında güçlü veya orta dereceli bir CYP3A inhibitörü uygulanması gerekiyorsa, bosutinib tedavisinin kesilmesi veya doz azaltılması düşünülmelidir.

Açlık koşullarında günde 5 doz halinde 400 mg ketokonazolün (güçlü bir CYP3A inhibitörü) günlük tek doz 100 mg bosutinib ile birlikte uygulandığı 24 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada, ketokonazol, bosutinibin tek başına uygulandığı durum ile karşılaştırıldığında bosutinib C_{maks} değerini 5,2 kat, plazmadaki bosutinib EAA değerini de 8,6 kat artırmıştır.

Tokluk koşullarında günde tek bir doz halinde 125 mg aprepitantın (orta düzeyde bir CYP3A inhibitörü) günlük tek doz 500 mg bosutinib ile birlikte uygulandığı 20 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada, aprepitant, bosutinibin tek başına uygulandığı durum ile karşılaştırıldığında bosutinib C_{maks} değerini 1,5 kat, plazmadaki bosutinib EAA değerini de 2,0 kat artırmıştır.

CYP3A indükleyicileri

Bosutinib ile birlikte güçlü CYP3A indükleyicileri (karbamazepin, fenitoin, rifampisin, St. John's Wort dahil ancak bunlarla sınırlı olmayan) veya orta CYP3A indükleyicileri (bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafsilin dahil ancak bunlarla sınırlı olmayan) ile birlikte kullanıldığında bosutinib plazma konsantrasyonunda bir azalma meydana geleceğinden kaçınılmalıdır.

Bosutinibin rifampisin ile eşzamanlı uygulaması sırasında bosutinibdeki yüksek düşüş nedeniyle güçlü veya orta şiddette CYP3A uyarıcıları ile eşzamanlı olarak bosutinib dozunun artırılması, maruziyet kaybını yeterli miktarda takviye etmeyebilir.

Bosutinibin hafif CYP3A indükleyicileri ile birlikte kullanılması gerektiği durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Tokluk koşullarında günde 6 doz halinde 600 mg rifampisinin günlük tek doz bosutinib ile birlikte uygulandığı 24 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada, bosutinib 500 mg'ın tek başına uygulandığı durumla karşılaştırıldığında bosutinibe maruz kalma sırasıyla (plazmada C_{maks} ve EAA) %14 ve % 6'ya düşmüştür.

Proton pompası inhibitörleri (PPI'ler)

Bosutinib PPI ile eşzamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır. PPI'lere alternatif olarak kısa etkili antasitler düşünülmeli ve bosutinib ile antasit uygulama zamanları mümkün olduğunca birbirinden ayrılmalıdır (ör. bosutinibin sabah, antiasitlerin de akşam alınması). Bosutinib, *in vitro* olarak pH bağımlı suda çözünürlük göstermektedir. Açlık durumunda birden fazla oral lansoprazol (60 mg) dozu ile eş zamanlı olarak tek bir oral doz halinde bosutinib (400 mg) uygulananan 24 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada 400 mg bosutinibin tek başına uygulandığı durumla karşılaştırıldığında bosutinib C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %54 ve %74'e düşmüştür.

Bosutinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Tokluk durumunda tek doz 500 mg bosutinibin tek doz 150 mg dabigatran eteksilat mesilat (p-glikoprotein [P-gp] substratı) ile birlikte uygulandığı 27 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada, dabigatran eteksilat mesilatın tek başına uygulandığı durum ile karşılaştırıldığında, bosutinib dabigatranın plazma C_{maks} veya EAA değerlerini arttırmamıştır. Çalışma sonuçları, bosutinibin klinik olarak anlamlı P-gp inhibe edici etki sergilemediğini göstermiştir.

Bir *in vitro* çalışmada, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerin metabolizmasının bosutinib tarafından indüksiyonun bir sonucu olarak terapötik dozlarda ilaç-ilac etkileşiminin görülme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Bir *in vitro* çalışmada, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4/5 substratları olan tıbbi ürünlerin metabolizmasının bosutinib tarafından inhibisyonunun bir sonucu olarak terapötik dozlarda ilaç-ilac etkileşiminin görülme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Anti-aritmik tıbbi ürünler ve QT'yi uzatabilecek diğer maddeler

Bosutinib, amiodaron, disopiramid, prokainamid, kinidin ve sotalol gibi anti-aritmik tıbbi ürünleri kullanan ya da klorokin, halofantrin, klaritromisin, domperidon, haloperidol, metadon ve moksifloksasin gibi QT uzamasına yol açabilecek diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda dahil QT süre uzaması yaşamış ya da böyle bir risk barındıran hastalarda, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kullanım kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara bosutinib alırken etkin kontrasepsiyon kullanmaları ve gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca; hasta kusma ya da ishalin oral kontraseptiflerinin tam emilimini engelleyerek oral olarak uygulanan doğum kontrol yöntemlerinin etkisini azaltabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Bosutinib'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Bosulif gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hamilelerde bosutinib kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bosutinib gebelik sırasında veya doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmez. Eğer bosutinib hamilelik sırasında kullanılıyorsa ya da hasta bosutinib alırken gebe kalırsa, fetüse potansiyel bir tehlike olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bosutinibin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde [¹⁴C] radyoaktif işaretli bosutinib ile yapılan bir çalışmada, anne sütünde bosutinib türevli radyoaktivite tespit edilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Emzirilen bebek üzerindeki potansiyel risk göz ardı edilemez. Bosutinib ile tedavi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik olmayan bulgulara dayanarak, bosutinibin insanlarda üreme fonksiyonunu ve fertiliteyi bozma potansiyeli vardır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bosutinibin araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde etkisi yoktur yada önemsenmeyecek kadar azdır. Bununla birlikte, eğer bosutinib kullanan bir hasta, baş dönmesi, yorgunluk, görme bozukluğu araç ya da makine kullanımını etkileyebilecek başka istenmeyen etkilerle karşılaşması durumunda, hasta istenmeyen etki devam ettiği sürece bu faaliyetlerden kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Toplamda 870 Ph+ lösemi hastası, en az 1 doz tek ajan bosutinib almıştır. Bu hastalar, yeni tanı konmuş Ph+ CP KML hastaları ya da daha önce Ph+ kronik, akselere veya blastik faz KML ve Ph+ akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisine karşı direnç göstermiş ya da bu tedaviyi tolere etmemiş hastalarıdır. Bu hastalar arasından 248'i daha önce tedavi edilmemiş KML hastalarının dahil olduğu bir Faz 3 çalışmasından, 570 ve 52'si daha önce tedavi edilmiş Ph+ lösemi hastaları üzerinde yapılan Faz 2 ve Faz 1/2 çalışmalarındandır. Medyan tedavi süresi sırasıyla 16,6 ay (aralık: 0,03 - 30,4 ay), 11 ay (aralık: 0,03 - 55,1 ay) ve 5,5 ay (aralık: 0,3 - 30,4 ay)'dır.

848 (%97.5) hasta için herhangi bir toksisite derecesinde en az 1 advers reaksiyon bildirilmiştir. Hastaların $\geq$ 20'sinde için en sık bildirilen advers reaksiyonlar ishal (% 78.5), bulantı (%42.1), trombositopeni (%38.5), kusma (%37.1), karın ağrısı (%33.4), döküntü (%32.4) anemi (%27.4), pireksi (%23.4) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artıştır (% 22.3). 531 (%61,0) hasta için en az 1 Grade 3 veya Grade 4 advers reaksiyon bildirilmiştir. Hastaların $\geq$ 5'inde görülen Grade 3 veya Grade 4 advers reaksiyonlar; trombositopeni (%25.4), anemi (%12.3), nötropeni (%11.5), ALT artışı (%10.2), ishal (%9.1), döküntü (%6.1), lipaz düzeyinde artış (% 5.2) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artıştır (%5.0).

Advers reaksiyonların listesi

Bosutinib klinik çalışmalarında aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir (Tablo 2). Bunlar yeni tanı konmuş Ph+ CP KML ya da Ph+ kronik, akselere veya blastik faz KML veya Ph+ akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisine karşı direnç göstermiş ya da bu tedaviyi tolere etmemiş ve daha önce en az 1 doz tek ajanlı bosutinib almış 870 hastadan gelen advers reaksiyon verilerinin değerlendirilmesini temsil etmektedir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına, sıklık kategorisine ve şiddetinin derecesine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her frekans grubunda, ciddiyetin azalması amacıyla advers reaksiyonlar sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu^a

Yaygın: Pnömoni^b, grip, bronşit, nazofarenjit

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok Yaygın: Anemi, trombositopeni, nötropeni, lökopeni

Yaygın :Febril nötropeni

Yaygın olmayan: Granülositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Yaygın olmayan: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Dehidratasyon, hiperkalemi, hipofosfatemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, disguzi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Perikardiyal efüzyon, elektrokardiyogram uzamış QT^c

Yaygın olmayan: Perikardit

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon^d

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne, plevral efüzyon

Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği, akut pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı^e

Yaygın: Gastrit

Yaygın olmayan: Akut pankreatit, gastrointestinal hemoraji^f

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Yaygın: Hepatotoksisite^g, hepatik fonksiyon anormaliği, kan bilirubin artışı, gama-glutamilttransferaz artışı

Yaygın olmayan: Karaciğer hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü^h

Yaygın: Ürtiker, akne, kaşıntı

Yaygın olmayan: Eritema multiforma, eksfoliyatif döküntü, ilaç erüpsiyonu

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik epidermal nekroliz*

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları

Çok yaygın: Artralji

Yaygın: Miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek yetmezliği

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetersizliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Pireksi, ödemⁱ, yorgunluk^j

Yaygın: Göğüs ağrısı^k, ağrı, asteni

Araştırmalar

Yaygın: Lipaz artışı, Kan kreatinin artışı, Kanda amilaz artışı, Kan kreatin fosfokinaz artışı

Aşağıdaki terimler birleştirilmiştir:

^a Solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, viral solunum yolu enfeksiyonu.

^b Pnömoni, bronkopnömoni, primer atipik pnömoni, lobar pnömoni.

^c Elektrokardiyogram QTc süre uzatımı, uzun QTc sendromu.

^d Vasküler yüksek tansiyon bozuklukları, kan basıncı artışı

^e Karın ağrısı, üst karın bölgesinde ağrı, alt karın bölgesinde ağrı, karın bölgesinde rahatsızlık, karın bölgesinde hassasiyet, gastrointestinal ağrı.

^f Gastrointestinal kanama, gastrik kanama, üst gastrointestinal kanama.

^g Hepatotoksisite, toksik hepatit, sitolik hepatit.

^h Döküntü, makülopapüler döküntü, maküler döküntü, pruritik döküntü, yaygın döküntü, papüler döküntü.

ⁱ Ödem, yüzde ödem, lokalize ödem, periferik ödem.

^j Yorgunluk, halsizlik.

^k Göğüs ağrısı, göğüs bölgesinde rahatsızlık.

* ADR tarafından tanımlanmış, pazarlama sonrası

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Aşağıda yer alan açıklamalar yeni Ph+ CP KML tanısı konmuş olan ve bir Faz 3 çalışmasına ya da daha önce tedaviye karşı direnç göstermiş ya da tedaviyi tolere edememiş olan Ph+ kronik, akselere veya blastik faz KML veya Ph+ ALL hastalarını içeren tek kollu bir Faz 1/2 çalışmasına katılmış olan ve en az bir doz bosutinib almış 870 hastanın güvenlik popülasyonuna dayalıdır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Anemi rapor edilen 224 hastadan (%26) 5'inde anemi nedeniyle bosutinib kullanımına son verilmiştir. Bu hastalar arasından 125 (%56) 'i Grade 1 veya 2 maksimum toksisite, 76'sı (%34) Grade 3 ve 23'ü (%10) Grade 4 toksisite yaşamıştır. Bu hastalar arasında, ilk olaya kadar geçen medyan süre 28 gündür (aralık: 1 - 658 gün) ve olay başına medyan süre 12 gündür (aralık: 1 - 502 gün).

Nötropeni rapor edilen 135 hastadan (%16) 13'ü nötropeni nedeniyle bosutinib kullanımına son verilmiştir. Bu hastalardan 37 (%27)'si maksimum Grade 1 veya 2 olaylar yaşamıştır. 66 hasta (%49) Grade 3 düzeyinde ve 32 hasta (%24) Grade 4 düzeyinde maksimum nötropeni toksisitesi yaşamıştır. İlk olaya kadar geçen medyan süre 56 gündür (aralık: 2 - 840 gün) ve olay başına medyan süre 14 gündür (aralık: 1 - 454 gün).

Trombositopeni rapor edilen 326 hastanın (%38) 29'unda (%9) trombositopeni nedeniyle bosutinib kullanımına son verilmiştir. Bu hastalardan 115 (%35)'i maksimum Grade 1 veya 2 olaylar yaşamıştır. 124 (%38) hasta Grade 3 düzeyinde 87 (%27) hasta Grade 4 düzeyinde maksimum trombositopeni toksisitesi yaşamışlardır. Trombositopeni advers olayları yaşayan hastalar arasında, ilk olaya kadar geçen medyan süre 28 gündür (aralık: 1 - 968 gün) ve olay başına medyan süre 14 gündür (aralık: 1 - 666 gün).

Hepatobilyer hastalıklar

ALT veya AST artışlarını (tüm Gradelerde) advers reaksiyonları olarak bildiren hastalar arasında, çalışmada gözlemlenen başlangıç için medyan süre 28 gündür; bunda ALT için başlangıç aralığı 6 - 841 gün, AST içinse 1 - 680 gündür. Bir olay için medyan süre, ALT ve AST için sırasıyla 15 gün (aralık: 1 - 336 gün) ve 14 gündür (aralık: 1 - 595 gün).

Geliştirme programının tamamında, transaminazlar $\geq 3 \times \text{NÜS}$ ve bilirubin $> 2 \times \text{NÜS}$ için alkalin fosfataz $< 2 \times \text{NÜS}$ olacak şekilde eşzamanlı yükselme gözlemlenmiş ancak bosutinib ile tedavi edilmiş 1/1.209 ($< \%0,1$) denekte açık bir neden tespit edilmemiştir. Bu bulgu, metastatik meme kanseri bulunan bir hastada letrozol ile birlikte kullanılan bosutinib ile birlikte gözlemlenmiştir.

Hepatit B reaktivasyonu

BCR-ABL TKI'ler ile ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalarda karaciğer nakli gerektirecek ya da ölümcül olabilecek düzeyde akut karaciğer yetmezliği veya fulminant hepatit görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar

İshal sıkıntısı bulunan 681 (%78) hasta arasından, 665 hastada ilaçla ilgili ishal olayı gözlemlenmiş ve 8 hasta bu olay nedeniyle bosutinibi bırakmıştır. Hastaların 461'inde (%68) ishal tedavisi için eşzamanlı olarak tıbbi ürünler verilmiştir. Maksimum ishal toksisitesi,

hastaların %89'unda Grade 1 veya 2, hastaların %11'inde Grade 3, 1 hastada (<%1) Grade 4'tür. İshal advers olayları yaşayan hastalar arasında, ilk olaya kadar geçen medyan süre 2 gündür (aralık: 1 - 594 gün) ve her dereceden ishal için medyan süre 2 gündür (aralık: 1 - 910 gün).

İshal olayı yaşayan 681 hasta arasında 104 hasta (%15) tedaviye ara verilerek tedavi edilmiş ve bunlar arasında 98'i (%94) yeniden bosutinib tedavisine dönmüştür. Yeniden tedaviye dönenler arasında, 95'i (%97) daha sonra bir olay yaşamamış ya da daha sonra yaşanan ishal olayı nedeniyle bosutinibi bırakmamıştır.

Kardiyak hastalıklar

Üç hastada (%0,3) QTcF aralığında süre uzaması (500 ms'den büyük) gözlemlenmiştir. QTcF aralığı süre uzatması 500 ms'den yüksek olan 2 hastayı da içeren 8 (%0,9) hasta, başlangıç düzeyinden 60 ms'yi aşan QTcF artışı yaşamıştır. QTc süre uzamasını da içeren şekilde kontrol edilemeyen veya kayda değer düzeyde kalp hastalığı bulunan hastalar, başlangıçta klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.3).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda bosutinib aşırı dozu ile ilgili deneyim birkaç vaka ile sınırlıdır. Aşırı dozda bosutinib alan hastalar gözlemlenmeli ve bu hastalara uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik maddeler, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE14

Etki mekanizması

Bosutinib, farmakolojik olarak kinaz inhibitörü olarak bilinen bir tıbbi ürün sınıfına aittir. Bosutinib KML'yi destekleyen anormal Bcr-Abl kinazını inhibe eder. Modelleme çalışmaları, bosutinibin Bcr-Abl kinaz alanını bağladığını göstermiştir. Bosutinib aynı zamanda Src, Lyn ve Hck'yi de içeren Src familyasını da inhibe etmektedir. Bosutinib, asgari olarak PDGF reseptörü ile c-Kit'i inhibe etmektedir.

İn vitro çalışmalarda, bosutinib belirlenmiş KML hücre dizisinin, Ph+ ALL hücre dizilerinin ve hastadan elde edilen primer primitif KML hücrelerinin çoğalması ve sağkalımını inhibe etmiştir. Bosutinib, murin miyeloid hücre dizilerinde bulunan Bcr-Abl'nin 18 imatinibe karşı dirençli formundan 16'sını inhibe etmiştir. Bosutinib tedavisi, çıplak farelerde KML tümörlerinin büyüme boyutunda düşüş sağlamış ve Bcr-Abl'nin imatinibe karşı dirençli formlarında murin miyeloid tümörlerinin büyümesini inhibe etmiştir. Bosutinib aynı zamanda

reseptör tirozin kinazlar c-Fms, EphA ve B reseptörleri, Trk familyası kinazları, Axl familyası kinazları, Tec familyası kinazları, ErbB familyasının bazı üyeleri, reseptör olmayan tirozin kinaz Csk, Ste20 familyasının serin/treonin kinazları ve iki kalmoduline bağlı protein kinazını da inhibe etmektedir.

Farmakodinamik etkiler

Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen randomize, tek dozlu, çift kör (bosutinib açısından), çapraz, plasebo ve açık etiketli moksifloksasin kontrollü bir çalışmada 500 mg bosutinib uygulamasının düzeltilmiş QTc üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler, bosutinibin önerilen doz olan ve yemekle alınan günde 500 mg bosutinibin, supratherapötik plazma konsantrasyonu koşullarında sağlıklı gönüllülerde QTc süre uzamasına neden olmadığını göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerde ağız yoluyla tek doz halinde alınan 500 mg bosutinibin (terapötik doz) ve 400 mg ketokonazol ile 500 mg bosutinibin (supratherapötik bosutinib konsantrasyonlarını elde etmek için) uygulanmasının ardından, 1 taraflı %95 güven aralığı (GA) üst sınırında, QTc'deki orta değişim, tüm doz sonrası zaman noktalarında 10 ms'den düşük olmuş ve QTc süre uzatımını ifade eden herhangi bir advers olay gözlemlenmemiştir.

Karaciğeri hasar görmüş gönüllülerde karaciğer fonksiyonlarında azalma ile QTc süre uzaması > 450 ms sıklığında artış gözlemlenmiştir. Daha önce tedavi edilen Ph+ lösemi hastaları üzerinde yapılan bir Faz 1/2 klinik çalışmada, 562 hastadan 6'sında (%1,1) başlangıçtan itibaren QTcF aralık değişiklikleri > 60 ms gözlemlenmiştir. Yeni Ph+ KF CML tanısı konmuş hastalar üzerinde yapılan bir Faz 3 klinik çalışmada, bosutinib alan 248 hastadan 2'sinde (%0,8) başlangıçtan itibaren QTcF aralık değişiklikleri > 60 ms gözlemlenmiştir. Bosutinibin proarritmi potansiyeli göz ardı edilemez.

Klinik etkililik

İmatinibe karşı direnç gösteren veya imatinibi tolere etmeyen, kronik fazda (KF), akselere fazda(AF) ve blast fazda (BF) hastalar üzerinde yapılan klinik çalışma.

Daha önce 1 TKI (imatinib) veya 1'den fazla TKI (imatinib ardından dasatinib ve/veya nilotinib) ile tedavi edilmiş kronik fazda, akselere fazda ve blast faz için ayrı kohortlarla imatinibe karşı direnç gösteren veya imatinibi tolere etmeyen hastalarda günde bir defa verilen 500 mg bosutinibin etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirilmesi için tek kollu, Faz 1/2 açık etiketli, çok merkezli bir klinik çalışma yürütülmüştür.

Bu araştırmada, daha önce yalnızca 1 TKI (imatinib) ile tedavi edilen kronik faz KML hastaları, daha önce imatinib ve en az 1 ilave TKI (dasatinib ve/veya nilotinib) ile tedavi edilen kronik faz KML hastaları, daha önce en az 1 TKI (imatinib) ile tedavi edilmiş hızlandırma veya ani patlama fazındaki KML hastaları ve daha önce en az 1 TKI (imatinib) ile tedavi edilmiş Ph+ALL hastalarını içeren şekilde bu araştırmada bosutinib tedavisi görmüş 570 hasta bulunmaktadır.

Çalışmanın birincil etkililik sonlanım noktası, imatinibe karşı direnç gösteren, daha önce yalnızca 1 TKI (imatinib) ile tedavi edilmiş kronik faz KML hastalarında 24. Haftada majör sitogenetik yanıt (MSY) oranı olmuştur. Diğer etkililik sonlanım noktaları, daha önce yalnızca 1 TKI (imatinib) ile tedavi edilmiş kronik faz KML hastalarında kümülatif MSY oranı, MSY'ye kadar geçen zaman ve MSY süresi, THY (tam hematolojik yanıt)'ye kadar geçen zaman ve THY süresini içermektedir. Daha önce hem imatinib hem de en az 1 ilave TKI ile tedavi edilmiş hastalarda, sonlanım noktaları kümülatif MSY oranını, MSY'ye kadar geçen zaman ve MSY süresi, THY'ye kadar geçen zaman ve THY süresini içermektedir. Daha önce

en az 1 TKI (imatinib) ile tedavi edilmiş AF ve BF KML hastalarında, sonlanım noktaları, kümülatif genel hematolojik yanıt (GHY) ve GHY'ye kadar geçen zaman ve GHY süresidir. Diğer etkililik sonlanım noktaları, AF/BF'ye dönüşüm, progresyonsuz sağkalım ve tüm kohortlar için genel sağkalımı içermektedir.

Kronik faz (KF)

Daha önce imatinib ve en az 1 ilave TKI ile tedavi edilmiş Ph+ KF KML hastaları için etkililik sonuçları (asgari takip 25 ay ve medyan tedavi süresi 8,6 ay) ve daha önce yalnızca imatinib ile tedavi edilmiş Ph+ KF KML hastaları için sonuçlar (asgari takip 24 ay ve medyan tedavi süresi 22,1 ay) Tablo 3'te verilmektedir. Onaylanan endikasyona karşılık gelen hasta alt grubu için etkililik sonuçları aşağıda açıklanmaktadır.

Faz 1/2 çalışma popülasyonu içinde tanımlanan, yalnızca imatinib veya imatinibe ek olarak ikinci nesil TKI'lerden biri veya her ikisini de (dasatinib ve nilotinib) alıp başarısız olan hastalar ve komorbidite varlığı, TKI intoleransı veya BCR-ABL direnci mutasyonuna dayalı olarak kalan onaylı TKI'lerin uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmediği hastalar için etkililik değerlendirilmiştir. Tanımlanan 52 hasta arasından, 36 hasta kronik faz KML alt popülasyonundaydı (bunlardan 21'i daha önce 2 TKI almış, 15 tanesi de 1 TKI almıştır).

İmatinib ve tanımlanan 1 ilave ikinci nesil TKI'nin başarısız olmasının ardından bosutinib ile tedavi edilen 21 kronik faz KML hastası arasından 9 hastada MSY elde edilmiştir; bunlar arasında 24 haftayı aşan süreyle tedavi edilen ve tam moleküler yanıt (TMY) veren 2 hasta, majör moleküler yanıt (MMY) veren 1 hasta, TSY'si bulunan 4 hasta ve kısmi sitogenetik yanıt (KSY) veren 2 hasta bulunmaktadır. Ayrıca, 7 hastada daha bosutinib tedavisinde THY yanıtı oluşmuştur.

MSY yanıtı veren ya da daha iyi bir yanıt veren 9 hasta arasında, MSY süresi 35 ile 215+ hafta arasında değişen bir tedavi süresi içinde 8 ile 204 hafta arasında değişmiştir.

Bu kriterleri karşılayan ve imatinib alan ancak başka bir ikinci nesil TKI almayan 15 hasta bulunmaktadır. Daha önce yalnızca imatinib alan ve tıbbi ihtiyacı karşılanmayan bu 15 hasta arasından, hastalar bosutinib tedavisinde MSY veya daha iyi bir yanıt almıştır; bunlar, TMY'li 3 hasta, MMY'li 1 hasta, TSY'li 4 hasta ve KSY'li 1 hastayı içermektedir ve MSY süresi 12 ile 155 hafta arasında, tedavi süresi de 24 ile 197+ hafta arasında değişmektedir.

Akselere ve blast fazlardaki KML hastaları

AF (asgari takip 12 ay ve medyan tedavi süresi 10 ay) ve BF (asgari takip 18 ay ve medyan tedavi süresi 2,8 ay) Ph+ KML hastaları için etkililik sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Onaylanan endikasyona karşılık gelen hasta alt grubu için etkililik sonuçları aşağıda açıklanmaktadır.

Ayrıca yalnızca imatinib veya imatinibe ek olarak ikinci nesil TKI'lerden biri veya her ikisini de (dasatinib ve nilotinib) alıp başarısız olan hastalar ve komorbidite varlığı, TKI intoleransı veya BCR-ABL direnci mutasyonuna dayalı olarak kalan onaylı TKI'lerin uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmediği hastalardan oluşan 16 ileri faz hastasının (5 akselere faz KML ve 11 BF KML hastası) oluşturduğu bir alt popülasyon da mevcuttur. Bunların arasında, TMY (1 hasta), TSY (2 hasta) ve majör hematolojik yanıt (MHY) (1 hasta) dahil olmak üzere 5 AF hastasından 4'ü, 46 ile 114 hafta arası bir süre boyunca tedavi edilmiştir ve 1 hasta hala tedavi sürecindedir. 11 BF KML hastası arasında, 3 hasta 24 hafta boyunca tedavide kalmış kayda değer yanıt (TSY'li 2 hasta ve MHY'li 1 hasta) vermiştir ve tedavi süreleri 46 ile 118 hafta arasında değişmektedir; 1 hasta ise hala tedavi görmektedir.

Tablo 3 – Daha önce tedavi görmüş kronik ve ilerlemiş fazda KML hastalarında etkililik sonuçları*

	Sadece imatinib ile daha önce tedavi edilen Ph+ kronik	İmatinib ve dasatinib veya nilotinib ile daha önce tedavi edilen	En az imatinib ile daha önce tedavi edilen hızlandırılmış	En az imatinib ile daha önce tedavi edilen blast faz
Kümülatif cevap^a	N=266 59.0 (52.9,65.0)	N=110 40.9 (31.6,50.7) 31.8 (23.3,41.4)	N=69 34.8 (23.7,47.2) 24.6 (15.1,36.5)	N=54 29.6 (18.0,43.6)
MSY, % (%95 TSY, % (%95 GA)	48.1 (42.0,54.3)			20.4 (10.6,33.5)
Yanıt verenler için MSY zamanı^b, hft	12.3 (12.1, 12.9)	12.3 (12.0, 22.3)	12 (8.1, 12.3)	8.2 (4.3, 12.1)
MSY^b Süresi	N=157	N=45	N=24	N=16
K-M'de yıl 1 %	76.5 (68.5, 82.7)	74.0 (56.9, 85.1)	62.4 (38.6, 79.1)	7.9 (0.5, 29.8)
GA)		70.9 (53.5,82.8)	N/A ^c	N/A ^c
K-M'de yıl 2 %	76.5 (68.5, 82.7)	N/R	N/A ^c	28.9 (11.9, 29.6)
GA)			73.0 (36.1, N/E)	
Medyan , hft (%95	N/R			
Kümülatif cevap^d	N=287	N=115	N=69	N=60
Genel, % (%95	N/A	N/A	55.1 (42.6,67.1)	28.3
Majör, % (%95	N/A	N/A	46.4 (34.3,58.8)	(17.5,41.4)
Tam, % (%95	85.0 (80.4, 88.9)	73.0 (64.0, 80.9)	34.8 (23.7,47.2)	18.3 (9.5,30.4)
GA)				15.0 (7.1,26.6)
Yanıtlı verenler için GHY zamanı, hft (%95 GA)	N/A	N/A	12 (11.1, 12.1)	8.9 (4.1, 12.0)
THY/GHY^e Süresi	N=244	N=84	N=38	N=17
1. yılda K-M %	84.6 (79.0, 88.8)	72.6 (60.7, 81.5)	80.0 (60.5,90.5)	25.0 (7.8,47.2)
(%95 GA)		67.4 (54.9, 77.2)	N/A ^c	N/A ^c
2. yılda K-M %	72.1 (65.2, 77.8)	N/R	N/R	31.5 (28.9, 48.0)
(%95 GA)				
AF/BF^f ON'a dönüşüm—tedavi dönüşümü, n	N=288 11	N=118 5	N=63 4	N/A
Progresyonsuz	N=288	N=119	N=76	N=64
1. yılda K-M %	91.3 (86.8, 94.3)	78.3 (67.9, 85.6)	64.9 (51.8,75.3)	14.4 (6.0,26.4)
(%95 GA)		75.1 (64.2,83.1)	N/A ^c	N/A ^c
2. yılda K-M %	80.6 (74.3,85.4)	N/R	22.1 (14.6, N/E)	5.5 (3.2, 8.3)
(%95 GA)				
Medyan, ay (%95	N/R			
GA)				
Genel sağkalım^g	N=288	N=119	N=76	N=64
1. yılda K-M %	96.8 (94.0, 98.3)	91.4 (84.6, 95.3)	76.0 (64.7,84.2)	43.8
(%95 GA)		84.0 (75.8,89.6)	N/A ^c	(31.3,55.6)
2. yılda K-M %	90.6 (86.5,93.5)	N/R	N/R	N/A ^c
(%95 GA)				11.1 (8.9, 19.8)
Medyan, ay (%95	N/R			
GA)				

* Onaylı endikasyona karşılık gelen hasta alt grubundaki sonuçların etkililiği için yukarıdaki metne bakın. Anlık görüntü: Imatinib ile tedavi edilen KF ve en az bir başka TKİ için 15 Şubat 12 ve AF ve BF ve yalnızca imatinib ile tedavi edilen KF için 28 Mart 11.

Kısaltmalar: KM = Kaplan-Meier, N/A = Uygulanamaz, N/R = Ulaşılamaz, GA = Güven Aralığı, MSY = Majör Sitogenetik Yanıt, TSY = Tam Sitogenetik Yanıt, GHY = Genel Hematolojik Yanıt, THY = Tam Hematolojik Yanıt.

Sitogenetik Yanıt kriterleri: Majör Sitogenetik yanıt Tam [kemik iliğinden %0 Ph+ metafazları veya floresan in situ hibridizasyondan (FISH) <%1 pozitif hücreler] veya kısmi (%1-%35) sitogenetik yanıtları içermiştir. Sitogenetik yanıtlar, her bir kemik iliği numunesinde ≥ 20 metafaz hücre arasında Ph+ metafazlarının yüzdesine dayalıdır. ≥ 20 metafaz kullanılabilir olmadığında başlangıç sonrası sitogenetik değerlendirmeler için FISH analizi (≥ 200 hücre) kullanılabilir.

Genel hematolojik yanıt (GHY) = majör hematolojik yanıt (tam hematolojik yanıt + lösemi delili olmadan) veya kronik faza dönüş (KFD). Tüm yanıtlar 4 hafta sonrasında onaylanmıştır. AF ve BF KML için tam hematolojik yanıt (THY): Belirlenen normalin üst sınırı (NÜS) eşit ya da daha düşük BKH, 100.000/mm³'e eşit veya daha yüksek ve 450,000/mm³'den düşük trombositler, $1,0 \times 10^9/L$ 'ye eşit veya daha yüksek mutlak nötrofil sayısı (MNS), periferik kanda ani artış veya premyelosit olmaması, kemik iliğinde %5'ten düşük miyelosit + metamiyelosit, periferik kanda %20'den düşük bazofiller ve ekstramedüller müdahale bulunmaması. Lösemi delili bulunmaması (LDB): Trombositopeni (20.000/mm³'ye eşit veya daha yüksek ve 100.000/mm³'den düşük trombositler) ve/veya nötropeni ($0,5 \times 10^9/L$ 'ye eşit veya daha yüksek ve $1,0 \times 10^9/L$ 'den düşük ANC) olasılığı dışında THY için diğer tüm kriterleri karşılar. Kronik faza dönüş (KFD) = akselere veya blast fazlarını tanımlayan özelliklerin ortadan kalkması ancak kronik fazın devamı.

^a Geçerli bir başlangıç değerlendirmesine sahip hastaları (N) içerir. KF hastaları için analizler, başlangıç sonrasında yanıtı sürdüren başlangıç yanıt verenlerinin yanıt veren olmasına izin vermektedir. Asgari takip süresi (son hastanın ilk dozundan verilerin alınma tarihine kadarki süre) yalnızca imatinib ile tedavi edilmiş KF için 24 ay, imatinib ve en az bir diğer TKİ ile tedavi edilmiş KF için 25 ay, AF için 12 ay ve BF için 18 aydır.

^b KF hastaları için MSY'ye ulaşan ve bunu muhafaza eden hastaları (N) içerir.

^c AF ve BF hastaları için asgari takip süresi sırasıyla 12 ve 18 ay olduğundan 2 yıllık veriler sunulmamıştır.

^d Örnek boyutu (N) başlangıçta geçerli bir hematolojik değerlendirme geçirmiş hastaları içerir. Bu analizler, başlangıç sonrasında yanıtı sürdüren başlangıç yanıt verenlerinin yanıt veren olmasına izin vermektedir.

^e KF hastaları için THY'ye ulaşan ve bunu muhafaza eden ve AF ile BF hastaları için GHY'ye ulaşan ve bunu muhafaza eden hastaları (N) içerir.

^f En az bir başlangıç sonrası hematolojik değerlendirmeden geçmiş hastaları (N) içerir.

^g En az bir doz bosutinib almış hastaları (N) içerir.

Faz 1/2 çalışmasından elde edilen sınırlı klinik bilgilere dayalı olarak Bcr-Abl mutasyonları bulunan hastalarda klinik aktiviteye dair bir miktar kanıt gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 4).

Tablo 4 - KF KML'nin değerlendirilebilir popülasyonunda başlangıçtaki Bcr-Abl mutasyon durumuna göre yanıt: imatinib ve dasatinib ve/veya nilotinib öncesi (üçüncü dizi)

Başlangıçta Bcr-Abl mutasyon durumu	Başlangıçtaki insidans n (%) ^a	Ulaşılan veya devam ettirilen ASY Yan/Değr. ^b (%) n=110
Mutasyon değerlendirildi	86 (100.0)	32/82 (39.0)
Mutasyon yok	46 (53.5)	18/45 (40.0)
En az 1 mutasyon	40 (46.5)	14/37 (37.8)
Dasatinib'e dirençli mutasyonlar	10 (11.6)	1/9 (11.1)
E255K/V	2 (2.3)	0/2
F317L	8 (9.3)	1/7 (14.3)
Nilotinib'e dirençli mutasyonlar ^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)

Ekran görüntüsü tarihi: 15 Şubat 2012

Kısaltmalar: MSY = Majör Sitogenetik Yanıt, Yan = yanıt verenler, Değr = değerlendirilebilir.

Not: Başlangıçtaki mutasyonlar, hastanın çalışma ilacının ilk dozu öncesinde tanımlanmıştır.

^a Yüzde, başlangıçta mutasyon değerlendirmesi bulunan hasta sayısına dayalıdır.

^b Değerlendirilebilir popülasyon, başlangıçta geçerli bir hastalık değerlendirmesi geçirmiş hastaları içerir.

^c 1 gönüllü, bu kategoride 1'den fazla mutasyon yaşamıştır.

Daha önce nilotinib ile tedavi edilen ve E255V mutasyonu bulunan bir hasta en iyi yanıt olarak THY almıştır.

In vitro testleri, bosutinibin T315I veya V299L mutasyonuna karşı sınırlı düzeyde aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu mutasyonlara sahip hastalarda klinik aktivite beklenmemektedir.

Daha önce tedavi edilmemiş KML ile kronik fazdaki klinik çalışma

Yeni tanı konmuş Ph+ KF KML hastaları üzerinde uluslararası, çok merkezli, randomize, açık etiketli, karşılaştırmalı Faz 3 etkinlik ve güvenlik çalışması yürütülmüştür. Hastalar, günde 500 mg bosutinib veya günde 400 mg imatinib ile 1:1 oranda randomize edilmiştir.

Çalışmanın birincil hedefi, yeni tanı konmuş ve bosutinib almış Ph+ KF KML hastalarında 1. yılda TSY'nin imatinib alan hastalarla karşılaştırılmasıdır. Birincil hedef karşılanmamıştır. Diğer etkinlik hedefleri, MMY'nin tahmini olarak belirlenmesi, TSY, THY ve MMY'nin süresinin tahmini olarak belirlenmesi ve AF/BF'ye dönüşüm süresinin tahmini olarak belirlenmesidir.

ITT popülasyonu, bosutinib kolu için randomize edilen 250 hasta ve imatinib kolu için randomize edilen 252 hastadan oluşmaktadır. Hastaların randomizasyonu, Sokal puanı ve coğrafi bölgeye göre gruplara ayrılmıştır.

Son hastanın ilk ziyaretini takip eden en az 24 ay ve medyan olarak 27,51 aylık bir tedavi süresi ile bosutinib koluna randomize edilmiş olan hastaların %62,9'u ve imatinib koluna randomize edilmiş hastaların %71,3'ü hala birinci basamak tedavi almaktaydı. Etkililik sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur. Bu sonuçlara dayalı olarak, daha önce KML tedavisi görmemiş olan, kronik fazdaki hastalarda bosutinibin fayda-risk değerlendirmesinin pozitif sonuç verdiğine dair bir belirleme yapılmamıştır.

Son hastanın ilk ziyaretinden itibaren en az 24 ay, ortalama tedavi süresi 27.51 ay olan hastaların %62.9'u bosutinib grubuna randomize edildi ve imatinib grubuna randomize edilen hastaların %71.3'ü halen başlangıç tedavisi almaktaydı. Etkinlik sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır. Bu sonuçlara dayanarak, kronik fazda daha önce tedavi edilmemiş KML olan hastalarda bosutinibin pozitif fayda riski saptanmamıştır.

Tablo 5 - Yeni tanı konmuş kronik faz KML'li hastalarda etkinlik sonuçları, ITT popülasyonu

	Bosutini b	Imatini b	p-değeri^a
TSY, % (%95 GA)			
24 ayda ^b	57.6 (51.5, 63.7)	65.1 (59.2, 71.0)	0.081
12 ayda ^c	70.0 (64.3, 75.7)	67.9 (62.1, 73.6)	0.601
Kümülatif TSY^d	78.8 (73.7, 83.9)	81.0 (76.1, 85.8)	0.546
MMY^d, % (%95 GA)			
24 ayda ^b	46.8 (40.6, 53.0)	41.3 (35.2, 47.3)	0.205
12 ayda ^b	39.2 (33.1, 45.3)	25.4 (20.0, 30.8)	<0.001
Kümülatif MMY^d	61.2 (55.2, 67.2)	52.0 (45.8, 58.2)	0.035
Yanıt verenler için MMY medyan zamanı, hft^b, (%95 GA)	36.0 (35.4, 36.3)	48.3 (48.1, 59.7)	0.004
24 ayda OS'nin K-M tahmini^b % (%95 GA)	97.4 (94.3, 98.8)	94.7 (91.0, 96.9)	N/A

^a Analizler, Sokal risk grubuna (düşük, ara, yüksek) ve bölgeye göre gruplandırılmıştır. Tüm p değerleri 2 taraflıdır.

^b Ekran görüntüsü 26EYL11, Asgari takip süresi: 24 ay

^c Ekran görüntüsü 31AĞU10, Asgari takip süresi: 12 ay

^d MMR (3 log hassasiyeti) [(BCR kopyası/Abl kopyası)IS] $\leq$ 0,001 ve ABL kopyası $\geq$ 3.000 ve CMR (4,5 log hassasiyeti) [(BCR kopyası/Abl kopyası)IS] $\leq$ 0,000032 ve ABL kopyası $\geq$ 25.614 olarak tanımlanmıştır

Çoklu test için herhangi bir ayarlama yapılmamıştır.

Kısaltmalar: N/A = geçerli değil, GA = Güven Aralığı; TSY = Tam Sitogenetik Yanıt;

MMY = Majör Moleküler Yanıt, TMY = Tam Moleküler Yanıt, UÖ = Uluslararası Ölçek.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Dairesi, KML için pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt grubunda BOSULIF ile çalışma sonuçlarını sunma yükümlülüğünden vazgeçmiştir (bkz. Çocuklarda kullanım ile ilgili bilgi için bölüm 4,2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek doz bosutinibin (500 mg) sağlıklı gönüllülere yemekle birlikte uygulanması sonrasında, mutlak biyoyararlanım %34'tür. Emilim göreceli olarak yavaş olduğundan pik konsantrasyona ulaşma için medyan süre (t_{maks}) 6 saattir. Orta $\pm$ SS C_{maks} değeri, 112 ± 29 ng/mL ve EAA 2740 ± 790 ng•h/mL'dir. Bosutinib 200 ve 600 mg arası bir doz aralığında EAA ve C_{maks} değerlerinde doz oranlı artışlar göstermektedir. Aç durumla karşılaştırıldığında, yemek ile bosutinibin C_{maks} değeri 1,8 kat ve EAA değeri 1,7 kat artmaktadır. KML hastalarında yemek ile 15 günlük bosutinib tablet dozu verilmesi sonrasında, orta C_{maks} değeri 200 ± 12 ng/mL ve orta EAA 3650 ± 425 ng•h/mL'dir. Bosutinibin çözünürlüğü pH'a bağlıdır ve emilim, gastrik pH arttığında azalmaktadır (bkz. bölüm 4.5).

Dağılım:

500 mg bosutinibin yemekle alınan tek dozu sonrasında, bosutinib için orta görünür dağıtım hacmi 9.560 ± 3.030 L olmuştur; bu da bosutinibin ekstra vasküler dokulara kapsamlı bir şekilde dağıtıldığını göstermektedir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan *in vitro* (%94) ve *ex vivo* (%96) çalışmalarda bosutinibin insan plazmasındaki proteinlere yüksek oranda bağlandığı ve bu bağın konsantrasyona bağlı olmadığı gözlemlenmiştir.

Biyotransformasyon:

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda, bosutinibin (ana bileşik) insanlarda baskın olarak karaciğer metabolizmasından geçtiği gösterilmiştir. İnsanlara tek veya birden fazla bosutinib (400 veya 500 mg) uygulanması sonrasında, dolaşımdaki majör metabolitler oksideklorinlenmiş (M2) ve N-desmetilatlanmış (M5) olarak gözlemlenmiş, bosutinib N-oksit (M6) dolaşımdaki minör bir metabolittir. N-desmetilatlanmış metabolitin sistemik maruziyeti, ana bileşenin %25'idir bu süreçte oksideklorinlenmiş metabolit, ana bileşenin %19'udur. Üç metabolit de bir Src-dönüştürülmüş fibroblast ankoraj bağımlı dağıtım miktar tayininde bosutinibin $\leq$ %5'i olmuştur. Dışkıda, bosutinib ve N-desmetil bosutinib ilaç ile ilgili majör bileşenler olmuştur. İnsan karaciğeri mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalar, bosutinib metabolizmasına müdahil olan majör sitokrom P450 izoziminin CYP3A4 olduğunu ve ilaç etkileşim çalışmaları da ketokonazol ve rifampisin'in bosutinib farmakokinetikleri üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.5). CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A5 ile bosutinib metabolizması gözlemlenmemiştir.

Eliminasyon:

Yemekle birlikte ağızdan alınan tek bir doz halinde 500 mg bosutinib sonrasında, ortalama vücuttan uzaklaştırılma yarı ömrü yaklaşık 34 saat ve orta klerens (Cl/F) 197 ± 57 L/sa'dır. Ağız yoluyla alınan bosutinib üzerinde yapılan bir kütle dengesi çalışmasında, toplam dozun ortalama %94,6'sı 9 günde geri çıkarılmıştır; majör vücuttan dışarı atma yolu dışkılama (%91,3) olmakla birlikte, %3,29'luk bir oran da idrarla atılmaktadır. Dozun yüzde yetmiş beşi 96 saat içinde geri çıkarılmıştır. İdrarda bosutinibin değişmeden vücuttan atılma oranı hem sağlıklı gönüllülerde hem de ileri evre habis solid tümörleri bulunan gönüllülerde yaklaşık %1 düzeyindedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Bir böbrek yetmezliği çalışmasında, hafif, orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliği bulunan 26 gönüllüye yemekle birlikte tek doz halinde 200 mg bosutinib verilmiş ve 8 kişinin sonuçları sağlıklı gönüllülerle eşleşmiştir. Böbrek yetmezliği şu (CrCl) değerlerine bağlıdır: (Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanır): < 30 mL/dk (ciddi böbrek yetmezliği), $30 \leq \text{CrCl} \leq 50$ mL/dk (orta şiddetli böbrek yetmezliği) veya $50 < \text{CrCl} \leq 80$ mL/dk (hafif şiddetli böbrek yetmezliği). Orta şiddetli ve ciddi böbrek yetmezliği bulunan gönüllülerde, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %35 ve %60 düzeyde EAA artışı gözlemlenmiştir. Maksimum maruziyet C_{maks} değeri, orta şiddetli ve ciddi böbrek yetmezliği olan gruplarda sırasıyla %28 ve %34 oranda artmıştır. Bosutinib maruziyeti, hafif şiddetli böbrek yetmezliği bulunan kişilerde artış göstermemiştir. Bosutinibin böbrek yetmezliği bulunan gönüllülerde vücuttan uzaklaştırılma yarı ömrü, sağlıklı gönüllülerdekine benzerdir.

Popülasyon farmakokinetik modellemesine dayalı olarak, orta şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda günlük 400 mg doz, ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ise günlük 300 mg dozun günde 500 mg alan normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda görülene benzer EAA değerini sağlaması beklenmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Yemekle verilen 200 mg'lık bir bosutinib dozu, karaciğer bozukluğu bulunan 18 gönüllüden oluşan bir kohortta (Child-Pugh, sınıf A, B ve C) değerlendirilmiş ve 9 kişi sağlıklı gönüllüler ile aynı sonucu vermiştir. Child-Pugh, sınıf A, B ve C'de plazmada bosutinibin C_{maks} değeri sırasıyla 2,4 kat, 2 kat ve 1,5 kat plazmada bosutinibin EAA değeri ise sırasıyla 2,3 kat, 2 kat ve 1,9 kat artmıştır. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hepatik bozuklukları olan gönüllülerde bosutinib için $t_{1/2}$ değeri artmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Bosulif henüz 18 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır.

Yaş, cinsiyet, ırk özellikleri:

Bu demografik faktörlerin etkilerini değerlendirmek için resmi bir çalışma yapılmamıştır. Ph+ lösemi veya malign solid tümörü bulunan hastalarda popülasyon farmakokinetik analizleri yaşın, cinsiyetin, vücut ağırlığının, ırkın klinik olarak ilgili etkileri bulunmadığını göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Bosutinib, güvenlik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksosite, üremeye ilişkin toksisite ve fototoksosite çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Güvenlilik farmakolojisi

Bosutinib, solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etki yaratmamıştır. Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde yapılan bir çalışmada, bosutinib ile tedavi edilen sıçanların göz bebeği boyutunda küçülme ve yürümede bozulma gözlemlenmiştir. Göz bebeği boyutu için gözlemsiz etki düzeyi (GED) belirlenmemiştir ancak yürüme bozukluğu için GED, 500 mg doz alan KML hastalarında olanın > 8 katı maruziyetlerde oluşmuştur. hERG miktar tayinlerinde in vitro bosutinib aktivitesi, kardiyak ventriküler repolarizasyon (QTc) süre uzatması için bir potansiyel bulunduğunu göstermektedir. Bosutinibin ağız yoluyla

uygulandığı, köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, bosutinib, 500 mg dozluk klinik maruziyetin 2 katına (C_{maks} karşılaştırması ve ilgili türlerde bağlı olmayan fraksiyonlara dayalı olarak) kadar maruziyetlerde kan basıncında değişikliklere, anormal atriyal veya ventriküler aritmilere veya PR, QRS ya da ECG'nin QTc süre uzamasına neden olmamıştır. Gecikmeli bir nabız artışı gözlemlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan bir intravenöz çalışmada, 500 mg dozun ardından 4,2 ile 14,6 kat arası değişen maruziyetlerde nabızda geçici artışlar ve kan basıncında düşüşler ile QTc için minimum süre uzaması (< 10 msn) gözlemlenmiştir. Gözlemlenen etkiler ve tıbbi ürün tedavisi arasındaki ilişki sonuçsuz kalmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlarda altı aya kadar, köpeklerde 9 aya kadar süre için yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları, bosutinib toksisitesinde birincil hedef organın gastrointestinal sistem olduğunu açığa çıkarmıştır. Klinik toksisite emareleri, dışkı değişikliklerini içermiştir ve gıda tüketiminde azalma ve kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir; bunlar zaman zaman ölüme veya seçici ötenaziye yol açmıştır.

Histopatolojik olarak, lümen genişlemesi, goblet hücresi hiperplazisi, kanama, erozyon ve bağırsak yolunda ödem ile mesenterik lenf nodlarında eritrositoz ve kanama gözlemlenmiştir. Sıçanlarda, karaciğer de bir hedef organ olarak tanımlanmıştır. Toksisiteler, karaciğer enzimlerinde artış veya hepatoselüler sitotoksite belirtilerinin eksikliğinde oluşan hepatoselüler hipertropi ile ilgili olarak karaciğer ağırlıklarında artış ile karakterize edilmektedir ve bunların insanlarla ilişkisi bilinmemektedir. Türler arası maruziyet karşılaştırması, sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan sırasıyla 6 ve 9 aylık çalışmalarda advers olaylar ortaya çıkarmayan maruziyetlerin 500 mg'lik birkaç doz sonrasında insanlarda maruziyete benzer ya da bunun biraz üzerinde olduğunu göstermektedir.

Genotoksisite

Bakteriyel *in vitro* sistemlerde ve memeli *in vitro* ve *in vivo* sistemlerde metabolik aktivasyon ile ya da metabolik aktivasyon olmadan yapılan genotoksisite çalışmaları, bosutinibin mutajenik potansiyeline dair bir kanıt göstermemiştir.

Üreme ve gelişim toksisitesi

Sıçanlar üzerinde yapılan bir üreme çalışmasında, erkeklerde fertilitede hafif bir düşüş gözlemlenmiştir. Dişilerde embriyonik resorpsiyonlarda artış ve implantasyonlar ile canlı embriyolarda düşüş gözlemlenmiştir. Erkeklerde (gün 30 mg/kg) ve kadınlarda (günde 3 mg/kg) advers üreme etkilerinin gözlemlenmediği doz, 500 mg'lik klinik dozdan doğan insan maruziyetinin sırasıyla 0,5 ve 0,2 katı kadar maruziyetlere yol açmıştır (ilgili türlerde bağlı olmayan EAA değerine dayalı olarak).

Gebe Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan bir plasenta transferi çalışmasında, fetüslerin gebelik sırasında bosutinib türevli radyoaktiviteye maruziyeti gösterilmiştir. Sıçanlarda gelişim toksisitesi için advers etki görülmeyen seviye (AEGS), 500 mg dozda insan maruziyetinin 1,2 katına eşittir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir toksisite çalışmasında anneler için toksik dozda fetüs anomalileri gözlemlenmiş (birleşik sternebra ve iki fetüste farklı visceral gözlemler bulunması) ve fetüs vücut ağırlığında hafif bir düşüş olmuştur. Tavşanlarda test edilen en yüksek dozda (10 mg/kg) fetüs üzerinde advers etkilere neden olmayan maruziyet, 500 mg dozda insanlarda görülenin 0,7 katıdır (ilgili türlerde bağlı olmayan EAA değerine dayalı olarak).

Emziren Sprague-Dawley sıçanlarında ağız yoluyla tek doz halinde (10 mg/kg) [14C] radyoaktif işaretli bosutinib uygulamasının ardından, radyoaktivite, dozlamadan 0,5 sa sonra kadar kısa bir süre içinde anne sütüne geçmiştir. Sütte radyoaktivite konsantrasyonu, plazmada olduğundan 8 kat yüksektir. Bu da ölçülebilir radyoaktivite konsantrasyonlarının anne sütü alan yavruların plazmasında görülmesine neden olmuştur.

Karsinogenesis

Bosutinib, 2 yıllık sıçan karsinogenesis çalışmasında karsinogenik bulunmamıştır.

Fototoksikite

Bosutinib, UV-B ve UV-A aralığında ışık absorbe etme yetisi göstermiş ve pigmentli sıçanların cildine ve gözün damarlı orta tabakasına dağıtılmıştır. Ancak bosutinib, 500 mg doza yol açan insan maruziyetinin en az 8 katı kadar yüksek bosutinib maruziyetlerinde UV radyasyon bulunurken bosutinibe maruz kalmış pigmentli sıçanlarda ciltte veya gözlerde fototoksikite potansiyeli göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz (E460)
Kroskarmeloz sodyum (E468)
Poloksamer 188
Povidon (E1201)
Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama

Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

4 yıl.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 veya 15 tablet içeren beyaz opak 3 katmanlı PVC/ACLAR/PVC blister

Her kartonda 28 veya 30 tablet (paket başına 2 blister) bulunur.

Tüm ambalaj boyutları satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler veya atık materyaller, ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
34347 Ortaköy/ İSTANBUL
Tel : (0-212) 310 70 00
Faks : (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2019/107

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.02.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ