

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BOSULİF® 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her film kaplı tablet 100 mg bosutinibe eşdeğer 103,4 mg bosutinib monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "Pfizer" ve diğer yüzünde "100" işlemeli, sarı renkte, oval, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BOSULİF,

- Yeni tanı konmuş kronik faz (KF) Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) kronik miyeloid lösemisi (KML) olan yetişkin hastaların tedavisinde ve
- 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

Yeni tanı konmuş KF Ph+ KML

Bosutinib için önerilen doz günde bir kez 400 mg'dır.

Direnç veya intolerans gelişmiş olan KF, AF veya BF Ph+ KML

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

Doz ayarlaması

Daha önce tedavi edilen Ph+ lösemili yetişkin hastaların Faz 1/2 klinik çalışmalarında, aşağıdaki herhangi birinde şiddetli veya inatçı orta-advers reaksiyon gözlemlenmeyen hastalarda günde bir kez yemek ile beraber 500 mg'dan 600 mg'a kadar doz artışı yapılmasına izin verilmiştir.

Doz artışı için koşullar

- Derece 3 veya üzeri ilaç ilişkili advers olay yaşanmaması ve
- 8. haftaya kadar tam hematolojik cevap (THC) alınmaması veya
- 12. haftaya kadar tam sitogenetik cevap (TSC) alınmaması

Bosutinib 400 mg ile tedavi edilen yeni tanı konmuş KF KML hastalarının Faz 3 çalışmasında, 3. ayda breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) transkripsiyon $\leq 10\%$ göstermeyen, doz artışı sırasında Derece 3 ve 4 advers reaksiyon gözlemlenmeyen ve en az Derece 1'e gerileyen tüm hematolojik olmayan Derece 2 toksisiteli hastalarda yiyeceklerle günde bir kez maksimum 600 mg'a kadar 100 mg'lık artışlarla doz artışı yapılmasına izin verilmiştir.

Daha önce tedaviye karşı direnç göstermiş ya da tedaviyi tolere edememiş olan KML hastalarında yapılan Faz 1/2 klinik çalışmada, ≤ 500 mg'da tedaviye başlayan 93 (93/558; %16,7) hastada, günlük olarak 600 mg'a kadar doz artışı olmuştur.

Bosutinib tedavisine 400 mg ile başlayan, yeni tanı konmuş KF KML hastalarında yapılan Faz 3 çalışmasında, toplam 58 hasta (%21,6), 500 mg'a kadar doz artışı almıştır. Ek olarak, bosutinib tedavi grubundaki hastaların %10,4'ünde 600 mg'a kadar doz artışı olmuştur.

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, bosutinibe ara verilmeli ve toksisite ortadan kalktıktan sonra doz, 100 mg azaltılarak günde bir kez olarak devam edilmelidir. Klinik olarak uygunsa, dozun günde bir kez doz azaltımından önceki doza yükseltilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4). Günde 300 mg'dan daha az dozlar hastalara uygulanmıştır; ancak, etkililik değerlendirilmemiştir.

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 düzelleme 4 haftadan daha uzun sürerse, bosutinib tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. Transaminaz düzeylerindeki yükselme $\geq 3 \times$ NÜS, bilirubin düzeylerindeki yükselme $> 2 \times$ NÜS ve alkalik 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 Derece 3-4 ishal durumunda bosutinibe ara verilmeli ve Derece ≤ 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 < $1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı < $50 \times 10^9/L$	MNS $\geq 1 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ 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, iyileşme sonrasında doz 100 mg azaltılarak tedaviye devam edilir. Eğer sitopeni tekrar oluşursa, iyileşme sonrasında doz 100 mg daha azaltılarak tedaviye devam edilir. 300 mg/gün'den daha düşük dozlar kullanılmış ancak etkililiği değerlendirilmemiştir.
--	--

^a MNS = Mutlak nötrofil sayısı

Uygulama şekli:

BOSULİF, yemeklerle birlikte günde bir kez oral yoldan alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Bir dozun 12 saatten uzun süreli 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.

Yeni tanı konmuş KF Ph+ KML

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (Cockroft-Gault formülüyle hesaplanan kreatinin klerensi 30-50 mL/dk [KrKL]) önerilen günlük bosutinib dozu yemeklerle birlikte 300 mg/gün'dür (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Yüksek şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (Cockroft-Gault formülü ile hesaplanan $KrKL < 30$ mL/dk), önerilen bosutinib dozu yemeklerle birlikte alınan günde 200 mg'dir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda günde bir defa 400 mg'ye doz yükseltme veya yüksek şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda günde bir defa 300 mg'ye doz yükseltme seçeneği, şiddetli veya kalıcı advers reaksiyon yaşamayan kişilerde aşağıdaki durumlardan herhangi birinde göz önünde bulundurulabilir:

Doz artışı için durumlar

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

Direnç veya intolerans gelişmiş olan KF, AF veya BF Ph+ KML

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (Cockroft-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 (Cockroft-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 ve ergenlerde 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 değerlendirme 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. Kan sayımları ilk ay her hafta, daha sonrasında da aylık olarak veya klinik olarak belirtildiği şekilde yapılmalıdır. 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 ile tedavi perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, pulmoner ödem ve/veya periferik ödemi de içeren şekilde sıvı tutulumu ile ilişkilendirilebilir. 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 (bkz. bölüm 4.2).

Enfeksiyonlar

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

Proaritmi 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, instabil anjina veya klinik açıdan anlamlı bradikardi yaşamış olanlar) ya da QTc süresini uzattığı bilinen tıbbi ürünler kullanan (ör. anti-aritmi tıbbi ürünleri veya QTc süresini uzatabilecek diğer maddeler [bkz. bölüm 4.5]) hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hipokalemi ve hipomagnezemi de bu etkiyi arttırabilir.

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 hipomagnezemi 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. 400 mg ile tedavi edilen yeni tanı konmuş KFKML hastalarında eGFR'de başlangıca göre medyan düşüş 1. yılda 11,1 ml/dk/1,73 m² ve tedavi almaya devam eden hastalar için 5. yılda 14,1 ml/dk/1,73 m²'dir. 500 mg ile tedavi edilen daha önce tedavi almamış KML hastaları eGFR'de 1. yılda 9,1 ml/dk/1,73 m² ve tedavi almaya devam eden hastalar için 5. yılda 11,4 ml/dk/1,73 m² ve 10 yılda 16,1 ml/dk/1,73 m²'ye kadar medyan düşüş göstermiştir. 500 mg ile tedavi edilen daha önce tedavi edilmiş ve ilerlemiş fazda KML hastaları eGFR'de 1.yılda 7,6 ml/dk/1,73 m², tedavi almaya devam eden hastalar için 5. yılda 12,3 ml/dk/1,73 m² ve 10. yılda 15,9 ml/dk/1,73 m²'ye medyan düşüş göstermiştir. 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 antiinflamatuar ilaçları (NSAİİ'ler) içeren şekilde nefrotoksisite potansiyeli bulunan tıbbi ürünlerin kullanımını 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).

Asya ırkı

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, Asyalılar daha düşük bir klirens sahipti ve bu da artan maruziyete neden olmuştur. Bu nedenle, bu hastalar özellikle doz artırımını durumunda advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

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

Hepatit B virüsü (HBV) kronik taşıyıcısı olan hastalarda, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sonrası, Hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı vakalar, karaciğer nakli veya ölüme sebep olan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanmıştır.

BOSULİF tedavisine başlanmadan önce, hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Pozitif HBV serolojisine sahip (aktif hastalığı olanlar dahil) ve tedavi sırasında HBV enfeksiyonu için pozitif test sonucu veren hastalarda, tedavi başlatılmadan önce karaciğer hastalığı ve HBV tedavisi konusunda uzman hekimlere danışılmalıdır. BOSULİF ile tedaviye ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu bulgu ve belirtileri için yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Fotosensitivite

Bosutinib tedavisi ile ilişkili fotosensitivite riski nedeniyle, doğrudan güneş ışığına veya ultraviyole (UV) radyasyonuna maruziyetten kaçınılmalı veya en aza indirilmelidir. Hastalara koruyucu giysi ve yüksek güneş koruma faktörlü güneş kremi gibi önlemleri kullanmaları söylenmelidir.

Sitokrom P 450 (CYP)3A 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 eş zamanlı 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 eş zamanlı 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 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 eş zamanlı uygulaması sırasında bosutinibteki yüksek düşüş nedeniyle güçlü veya orta şiddette CYP3A uyarıcıları ile eş zamanlı 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'nin tek başına uygulandığı durumla karşılaştırıldığında bosutinibe maruz kalma sırasıyla (plazmada C_{maks} ve EAA) %14'e ve %6'ya düşmüştür.

Proton pompası inhibitörleri (PPI'ler)

Bosutinib PPI ile eş zamanlı 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) uygulanan 24 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada 400 mg bosutinibin tek başına uygulandığı durumla karşılaştırıldığında bosutinib C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %54'e 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-ilaç 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-ilaç etkileşiminin görülme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

In vitro çalışmalar klinik olarak anlamlı dozlarda bosutinibin meme kanseri direnç proteini (sistemik BCRP), organik anyon taşıyıcı peptid (OATP)1B1, OATP1B3, organik anyon taşıyıcı (OAT)1, OAT3, organik kation taşıyıcı (OCT)2'yi inhibe etme potansiyelinin düşük olduğunu; ancak gastrointestinal kanalda BCRP'yi ve OCT1'i inhibe etme potansiyelinin bulunduğunu göstermektedir.

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 tedavisi sırasında ve son bosutinib dozundan sonra en az 1 ay boyunca 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. BOSULİF 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). Bosutinib tedavisi nedeni ile fertilitede bozulma potansiyeli bulunduğundan bosutinib ile tedavi edilen erkeklerin tedavi öncesi sperm saklanması konusunda görüş almaları önerilmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bosutinibin araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde etkisi yoktur ya da önemsenecek 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 1.372 Ph+ lösemi hastası, en az 1 doz monoterapi bosutinib almıştır. Tedavinin medyan süresi 23,9 aydır (aralık: 0,03-155,3 ay). Bu hastalar, yeni tanı konmuş Ph+ KF KML hastaları ya da önceki tedaviye karşı direnç göstermiş ya da tedaviyi tolere etmemiş kronik, akselere veya blastik faz KML veya Ph+ akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarıdır. Bu hastalar arasından 268'i (400 mg başlangıç dozu) ve 248'i (500 mg başlangıç dozu) daha önce tedavi edilmemiş KML hastalarının dahil olduğu 2 Faz 3 çalışmasından, 60'ı (400 mg başlangıç dozu) daha önce tedavi görmemiş KML hastalarında yapılan bir Faz 2 çalışmasından, 570 ve 63'ü (Faz 2: 500 mg başlangıç dozu) daha önce tedavi edilmiş Ph+ lösemi hastaları üzerinde yapılan 2 Faz 1/2 çalışmasından ve 163'ü (500 mg başlangıç dozu) daha önce tedavi edilmiş KML hastalarında yapılan bir Faz 4 çalışmasındandır. Medyan tedavi süresi sırasıyla 55,1 ay (aralık: 0,3-60,1 ay), 61,6 ay (0,03-130,7 ay), 15,3 ay (aralık: 0,3-21,9) 11,1 ay (aralık: 0,03-155,3 ay), 30,2 ay (aralık: 0,3-85,6 ay), ve 23,7 ay (aralık: 0,2-42,2 ay)'dır. Güvenlilik analizi devam eden bir uzatma çalışmasının verilerini içermektedir.

1.358 (%99) hasta için herhangi bir toksisite derecesinde en az 1 advers reaksiyon bildirilmiştir. Hastaların \geq %20'si için en sık bildirilen advers reaksiyonlar ishal (%80,2), bulantı (%41,2), trombositopeni (%34,3), kusma (%33,6), döküntü (%29,3), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış (%27,7), anemi (%26,8), pireksi (%23,2), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artış (%22,3), karın ağrısı (%21,8), yorgunluk (%20,4) ve baş ağrısıdır (20,1). 1.058 (%77,1) hasta için en az 1 Derece 3 veya Derece 4 advers reaksiyon bildirilmiştir. Hastaların \geq %5'inde görülen Derece 3 veya Derece 4 advers reaksiyonlar; trombositopeni (%19,7), ALT artışı (%14,4), nötropeni (%10,6), ishal (%10,5), anemi (%10,3), lipaz düzeyinde artış (%9,6) ve AST artışıdır (%6,7).

Advers reaksiyonların listesi

Bosutinib klinik çalışmalarında aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bunlar yeni tanı konmuş KF KML ya da önceki tedaviye direnç göstermiş ya da tedaviyi tolere etmemiş kronik, akselere veya blastik faz KML veya Ph+ akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisine ve daha

önce en az 1 doz tek ajanlı bosutinib almış 1.372 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 (alt solunum yolu enfeksiyonu, viral solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral üst solunum yolu enfeksiyonu dahil), nazofarenjit

Yaygın: Pnömoni (atipik pnömoni dahil), grip, bronşit

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

Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok Yaygın: Anemi (azalmış hemaglobin dahil), trombositopeni (azalmış platelet sayımı dahil), nötropeni (azalmış nötrofil sayımı dahil)

Yaygın: Lökopeni (azalmış beyaz kan hücresi sayımı dahil)

Yaygın olmayan: Febril nötropeni, granülositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: İlaç aşırı duyarlılığı

Yaygın olmayan: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Dehidratasyon, hiperkalemi (kandaki potasyum artışı dahil), hipofosfatemi (kandaki fosforun azalması dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Disguzi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Perikardiyal efüzyon, elektrokardiyogram uzamış QT (uzun QTc sendromu dahil)

Yaygın olmayan: Perikardit

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon (yüksek kan basıncı, yüksek sistolik kan basıncı, esansiyel hipertansiyon, hipertansif kriz dahil)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Plevral efüzyon, dispne, öksürük

Yaygın: Pulmoner hipertansiyon (Pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner arter basıncı artışı dahil)

Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği, akut pulmoner ödem (pulmoner ödem dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı (karın bölgesinde rahatsızlık, alt karın bölgesinde ağrı, üst karın bölgesinde ağrı, karın bölgesinde hassasiyet, gastrointestinal ağrı)

Yaygın: Gastrit, gastrointestinal hemoraji (anal kanama, gastrik kanama, intestinal kanama, alt gastrointestinal kanama, rektal kanama, üst gastrointestinal kanama dahil), Pankreatit (akut pankreatit dahil)

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Yaygın: Hepatotoksisite (hepatit, toksik hepatit, karaciğer bozukluğu dahil), hepatik fonksiyon anormaliği (hepatik enzim artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, transaminazda artış dahil), kan bilirubin artışı (hiperbilirubinemi dahil), gama-glutamilttransferaz artışı

Yaygın olmayan: Karaciğer hasarı (ilaçla indüklenen karaciğer hasarı, hepatosellüler hasar dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü (genel döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü dahil), kaşıntı

Yaygın: Ürtiker, akne, fotosensitivite reaksiyonu

Yaygın olmayan: Eritema multiforma, ekfoliyatif döküntü, ilaç erüpsiyonu

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu*, Toksik epidermal nekroliz*

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları

Çok yaygın: Artralji, sırt ağrısı

Yaygın: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Pireksi, asteni, ödem (yüzde ödem, lokalize ödem, periferik ödem dahil), yorgunluk (halsizlik dahil)

Yaygın: Göğüs ağrısı (göğüs bölgesinde rahatsızlık dahil), ağrı

Araştırmalar

Çok yaygın: Lipaz artışı (hiperlipazemi dahil)

Yaygın: Kan kreatinin artışı, kanda amilaz artışı (hiperamilazemi dahil), kan kreatin fosfokinaz artışı

* Pazarlama sonrası tanımlanan ADR

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Aşağıda yer alan açıklamalar yeni KF KML tanısı konmuş olan veya daha önce tedaviye karşı direnç göstermiş ya da tedaviyi tolere edememiş olan kronik, akselere veya blastik faz KML veya Ph+ ALL hastaları için en az bir doz bosutinib almış 1.372 hastalık bir güvenlilik popülasyonuna dayanmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Anemi rapor edilen 368 hastadan (%27) 6'sında anemi nedeniyle bosutinib kullanımına son verilmiştir. Bu hastalar arasından 227'si (%62) Derece 1 veya 2 maksimum toksisite, 112'si (%30) Derece 3 ve 29'u (%8) Derece 4 toksisite yaşamıştır. Bu hastalar arasında, ilk olaya kadar geçen medyan süre 29 gündür (aralık: 1-3.856 gün) ve olay başına medyan süre 21 gündür (aralık: 1-3.682 gün).

Nötropeni rapor edilen 210 hastadan (%15) 19'unda nötropeni nedeniyle bosutinib kullanımına son verilmiştir. Bu hastalardan 64 (%30)'ü maksimum Derece 1 veya 2 olaylar yaşamıştır. 97 hasta (%46) Derece 3 düzeyinde ve 49 hasta (%23) Derece 4 düzeyinde maksimum nötropeni toksisitesi yaşamıştır. İlk olaya kadar geçen medyan süre 56 gündür (aralık: 1-1.769 gün) ve olay başına medyan süre 15 gündür (aralık: 1-913 gün).

Trombositopeni rapor edilen 471 hastanın (%34) 42'sinde trombositopeni nedeniyle bosutinib kullanımına son verilmiştir. Bu hastalardan 201 (%43)'i maksimum Derece 1 veya 2 olaylar yaşamıştır. 172 (%37) hasta Derece 3 düzeyinde, 98 (%21) hasta Derece 4 düzeyinde maksimum trombositopeni toksisitesi yaşamışlardır. Trombositopeni advers olayları yaşayan hastalar arasında, ilk olaya kadar geçen medyan süre 28 gündür (aralık: 1-1.688 gün) ve olay başına medyan süre 15 gündür (aralık: 1-2.009 gün).

Hepatobilyer hastalıklar

ALT veya AST artışlarını (tüm Derecelerde) advers reaksiyonları olarak bildiren hastalar arasında, çalışmada gözlemlenen başlangıç için medyan süre 29 gündür; bunda ALT ve AST için başlangıç aralığı 1-3.605 gündür. Bir olay için medyan süre, ALT ve AST için sırasıyla 17 gün (aralık: 1-1.001 gün) ve 15 gündür (aralık: 1-803 gün).

Geliştirme programının tamamında, alkalik fosfataz $< 2 \times \text{NÜS}$ ile eşzamanlı olarak transaminazlar $\geq 3 \times \text{NÜS}$ ve bilirubin $> 2 \times \text{NÜS}$ olacak şekilde eşzamanlı yükselme alternatif nedenler olmayacak şekilde bosutinib ile tedavi edilmiş 2/1.711 (%0,1) denekte gözlenmiştir.

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 fulminan hepatit görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar

İshal gözlenen 1.101 (%80) hastadan, 13'ü bu olay nedeniyle bosutinibi bırakmıştır. Hastaların 754'üne (%69) ishal tedavisi için eşzamanlı olarak tıbbi ürünler verilmiştir. Maksimum ishal toksisitesi, hastaların 957'sinde (%87) Derece 1 veya 2, hastaların 143'ünde (%13) Derece 3, 1 hastada ($< 0,1$) Derece 4'tür. İshal advers olayları yaşayan hastalar arasında, ilk olaya kadar

geçen medyan süre 2 gündür (aralık: 1-2.702 gün) ve her dereceden ishal için medyan süre 2 gündür (aralık: 1–2.551 gün).

İshal olayı yaşayan 1.101 hasta arasında 217 hasta (%20) tedaviye ara verilerek tedavi edilmiş ve bunlar arasında 207'si (%95) yeniden bosutinib tedavisine dönmüştür. Yeniden tedaviye dönenler arasında, 201'i (%97) daha sonra bir olay yaşamamış ya da daha sonra yaşanan ishal olayı nedeniyle bosutinibi bırakmamıştır.

Kardiyak hastalıklar

Altı hastada (%0,5) QTcF aralığında süre uzaması (500 ms'den büyük) gözlemlenmiştir. On (%0,8) 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: L01EA04

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.

In 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, tek 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 KML tanısı konmuş 400 mg bosutinib ile tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan bir Faz 3 klinik çalışmada, QT intervali Fridericia formülü kullanılarak düzeltildiğinde (QTcF) bosutinib tedavi grubunda başlangıca göre > 60 ms'lik artışı olan hasta bulunmamaktaydı. Yeni Ph+ KF KML tanısı konmuş 500 mg bosutinib ile tedavi edilen 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 proaritmi potansiyeli göz ardı edilemez.

Klinik etkililik

Daha önce tedavi edilmemiş KML ile kronik fazdaki klinik çalışma

Bosutinib 400 mg çalışması

Yeni tanı konmuş yetişkin Ph+ KF KML hastalarında günde 400 mg tek başına bosutinibin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek üzere tek başına günde 400 mg imatinib ile karşılaştırmalı 2 kollu, Faz 3, açık etiketli, çok merkezli superiorite çalışması yürütülmüştür. Çalışmada b2b2 ve/veya b3b2 transkripti bulunan ve başlangıçta BCR-ABL kopyaları >0 olan 487 Ph+ KML hastasını (modifiye edilmiş ITT (mITT) popülasyonu) içeren Ph+ veya Ph- yeni tanı konmuş 536 (her tedavi grubunda 268'er hasta) KF KML hastası (ITT popülasyonu) randomize edilmiştir.

Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası 12. ayda (48 hafta) mITT popülasyonda imatinib tedavi grubuna kıyasla bosutinib tedavi grubunda major moleküler bir yanıt (MMY) gösterme oranıdır. MMY; merkezi laboratuvar tarafından değerlendirilen minimum 3.000 ABL transkripti olacak şekilde, uluslararası skalada \leq %0,1 BCR ABL/ABL oranı (standart hale getirilmiş başlangıç noktasından \geq 3 log azalmaya denk gelir) olarak tanımlanmıştır.

Ana sekonder sonlanım noktaları 12 ayda TSC, TSC süresi, MMY süresi, olaysız sağkalım ve genel sağkalımdır. 12. ayda TSC; kemik iliğinden elde edilen ≥ 20 metafazın kromozom bantlama analizinde Ph+ metafazların bulunmaması veya uygun bir sitogenetik değerlendirme bulunmuyorsa MMY olarak tanımlanmıştır. 12. ayda MMY dışındaki sonlanım noktaları için p-değerleri ve 12 ayda TSC çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamıştır.

mITT popülasyonu için başlangıç özellikleri 2 tedavi grubu arasında yaş (bosutinib grubu için medyan yaş 52 ve imatinib grubu için 53; hastaların sırasıyla %19,5'i ve %17,4'si 65 yaş ve üzeridir), cinsiyet (sırasıyla %42,3 ve %44 kadın), ırk (sırasıyla Kafkasyalı %78 ve %77,6, Asyalı %12,2 ve %12,4, Siyahi veya Afrikan Amerikan %4,1 ve %4,1, ve Diğer %5,7 ve %5,4, ve imatinib grubunda 1 bilinmeyen) ve Sokal risk skoru (sırasıyla düşük risk %35 ve %39,4, orta risk %43,5 ve %38,2, yüksek risk %21,5 ve %22,4) açısından iyi dengelenmiştir.

mITT popülasyonunda 60 aylık takip sonrasında, bosutinib ile tedavi edilen hastaların (N=246) %60,2'si ve imatinib ile tedavi edilen hastaların (N=239) %59,8'i halen ilk basamak tedavi almaktadır.

mITT popülasyonunda 60 aylık takip sonrasında, hastalığın AF veya BF KML'ye ilerlemesi nedeniyle çalışmayı bırakma imatinib ile tedavi edilen hastalar için %1,7'e kıyasla bosutinib ile tedavi edilen grupta %0,8 olmuştur. Altı (%2,4) bosutinib hastası ve yedi (%2,9) imatinib hastası AF KML veya BF KML'ye dönüşmüştür. Araştırmacı tarafından değerlendirilen suboptimal yanıt veya tedavi başarısızlığı nedeniyle çalışmanın bırakılması, imatinib ile tedavi edilen gruptaki hastaların %15,5'ine kıyasla bosutinib ile tedavi edilen gruptaki hastaların %5,3'ünde görülmüştür. Çalışma sırasında bosutinib grubunda 12 (%4,9) ve imatinib grubunda 14 (%5,8) hasta hayatını kaybetmiştir. ITT popülasyonunda ek transformasyon meydana gelmemiştir, ITT popülasyonunda bosutinib kolunda 2 ek ölüm meydana gelmiştir.

Tablo 2'de MMY ve TSC etkililik sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 2 - mITT popülasyonunda tedavi grubuna göre 12. ve 18. ayda MMY ve 12 ayda TSC özeti

Yanıt	Bosutinib (N=246)	İmatinib (N=241)	Tahmini risk oranı (%95 GA) ^a
Majör Moleküler yanıt 12. ayda MMY, n (%) (%95 GA)	116 (47,2) ^b (40,9-53,4)	89 (36,9) (30,8-43)	1,55(1,07-2,23)
Tek taraflı p-değeri	0,0100 ^b		
18. ayda MMY, n (%) %95 GA	140 (56,9) (50,7-63,1)	115 (47,7) (41,4-54)	1,45 (1,02-2,07)
Tek taraflı p-değeri	0,0208 ^c		
Tam sitogenetik cevap 12. ayda TSC, n (%) (%95 GA)	190 (77,2) ^b (72-82,5)	160 (66,4) (60,4-72,4)	1,74 (1,16-2,61)
Tek taraflı p-değeri	0,0037 ^b		

Not: MMY; merkezi laboratuvar tarafından değerlendirilen minimum 3.000 ABL transkripti olacak şekilde, uluslararası skalada $\leq 0,1$ BCR-ABL/ABL oranı (standart hale getirilmiş başlangıç noktasından ≥ 3 log azalmaya

denk gelir) olarak tanımlanmıştır. TSC; kemik iliğinden elde edilen ≥ 20 metafazın kromozom bantlama analizinde Ph+ metafazların bulunmaması veya uygun bir sitogenetik değerlendirme bulunmuyorsa MMY olarak tanımlanmıştır.

Kısaltmalar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson, GA=güven aralığı; CMH=Cochran Mantel Haenszel; TSC=tam sitogenetik cevap; mITT=modifiye ITT; MMY=major moleküler yanıt; N/n=hasta sayısı; Ph+=Phila delphia kromozomu-pozitif.

^a Coğrafi bölge ve randomizasyon sırasındaki Sokal skoru için ayarlanmıştır.

^b Coğrafi bölgeye ve randomizasyon sırasındaki Sokal skora göre CMH testine dayalı olarak önceden belirlenmiş anlamlılık seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı karşılaştırma

^c Coğrafi bölgeye ve randomizasyon sırasındaki Sokal skora göre yapılan CMH testine dayalı olarak

12. ayda mITT popülasyonunda, MR⁴ oranı (minimum 9.800 ABL transkript ile $\leq \%0,01$ BCR ABL [standardize edilmiş başlangıçtan ≥ 4 log azalmaya denk gelir] şeklinde tanımlanır) imatinib tedavi grubuna kıyasla bosutinib tedavi grubunda daha yüksek bulunmuştur (bosutinib grubunda %20,7'ye [%95 GA: %15,7-%25,8] karşılık imatinib grubunda %12 [%95 GA: %7,9-%16,1], tahmini risk oranı 1,88 [%95 GA: 1,15-3,08], tek taraflı p değeri=0,0052).

3, 6 ve 9. aylarda MMY'li hastaların oranı imatinib tedavi grubuna kıyasla bosutinib tedavi grubunda daha yüksektir (Tablo 3).

Tablo 3 - mITT popülasyonunda 3, 6 ve 9. aylarda tedaviye göre MMY karşılaştırması

Zaman	MMY'li hastaların sayısı (%)		Tahmini risk oranı (%95 GA) ^a
	Bosutinib (N=246)	İmatinib (N=241)	
3. ay (%95 GA)	10 (4,1) (1,6-6,5)	4 (1,7) (0-3,3)	2,48 (0,77-7,98)
Tek taraflı p-değeri ^b	0,0578		
6. ay (%95 GA)	86 (35) (29-40,9)	44 (18,3) (13,4-23,1)	2,42 (1,59-3,69)
Tek taraflı p-değeri ^b	<0,0001		
9. ay (%95 GA)	104 (42,3) (36,1-48,4)	71 (29,5) (23,7-35,2)	1,78 (1,22-2,6)
Tek taraflı p-değeri ^b	0,0015		

Not: Yüzdeler her tedavi grubundaki hasta sayısına dayanmaktadır. MMY; merkezi laboratuvar tarafından değerlendirilen minimum 3.000 ABL transkripti olacak şekilde, uluslararası skalada $\leq \%0,1$ BCR ABL/ABL oranı (standart hale getirilmiş başlangıç noktasından ≥ 3 log azalmaya denk gelir) olarak tanımlanmıştır.

Kısaltmalar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson, GA=güven aralığı; CMH=Cochran Mantel Haenszel; mITT=modifiye ITT; MMY=major moleküler yanıt; N=hasta sayısı.

^a Coğrafi bölge ve randomizasyon sırasındaki Sokal skoru için ayarlanmıştır.

^b p-değeri coğrafi bölgeye ve randomizasyon sırasındaki Sokal skora göre yapılan CMH testine dayanmaktadır.

60. ayda mITT popülasyonunda MMY, MY⁴ ve MY^{4,5} olan hastaların oranı, imatinib grubuna kıyasla bosutinib grubunda daha yüksekti (Tablo 4). Sokal risk alt gruplarında 60. aydaki MMY oranları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4 - 60. ayda mITT popülasyonundaki moleküler yanıtın özeti

Yanıt	Bosutinib (N=246)	İmatinib (N=241)	Tahmini risk oranı (%95 GA) ^a
60. ayda moleküler yanıt, n (%) (%95 GA)			
MMY	182 (74) (68,5-79,5)	158 (65,6) (59,6-71,6)	1,52 (1,02-2,25)
MY ⁴	145 (58,9) (52,8-65,1)	120 (49,8) (43,5-56,1)	1,46 (1,02-2,09)
MY ^{4,5}	119 (48,4) (42,1-54,6)	93 (38,6) (32,4-44,7)	1,50 (1,05-2,16)

Not: MMY/MY⁴/MY^{4,5}, merkezi laboratuvar tarafından değerlendirilen minimum 3.000/9.800/30.990 ABL transkripti olacak şekilde, uluslararası skalada \leq %0,1/0,01/0,0032 BCR-ABL/ABL oranı (standart başlangıç noktasından \geq 3/4/4,5 log a zalmaya denk) olarak tanımlanmıştır.

Kısaltmalar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson, GA=güven aralığı; mITT=modifiye ITT; MMY=majör moleküler yanıt; MY=moleküler yanıt; N/n=hasta sayısı.

^a Coğrafi bölge ve randomizasyon sırasındaki Sokal skor için ayarlanmıştır.

Tablo 5 - 60. ayda mITT popülasyonunda Sokal risk skoruna göre MMY özeti

Yanıt	Bosutinib	İmatinib	Tahmini risk oranı (%95 GA)
Düşük Sokal risk MMY, n (%) (%95 GA)	N=86 67 (77,9) (69,1-86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5-80,6)	1,40 (0,71-2,76)
Orta Sokal risk MMY, n (%) (%95 GA)	N=107 79 (73,8) (65,5-82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8-77)	1,37 (0,74-2,52)
Yüksek Sokal risk MMY, n (%) (%95 GA)	N=53 36 (67,9) (55,4-80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5-65,2)	1,97 (0,90-4,32)

Not: Yüzdeler, her tedavi grubundaki hasta sayısına göre belirlenmiştir. MMY merkezi laboratuvar tarafından değerlendirilen minimum 3.000 ABL transkripti olacak şekilde, uluslararası skalada \leq %0,1 BCR-ABL/ABL oranı (standart başlangıç noktasından \geq 3/ log a zalmaya denk) olarak tanımlanmıştır.

Kısaltmalar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; GA=güven aralığı; mITT=modifiye ITT; MMY=majör moleküler yanıt; N/n=hasta sayısı.

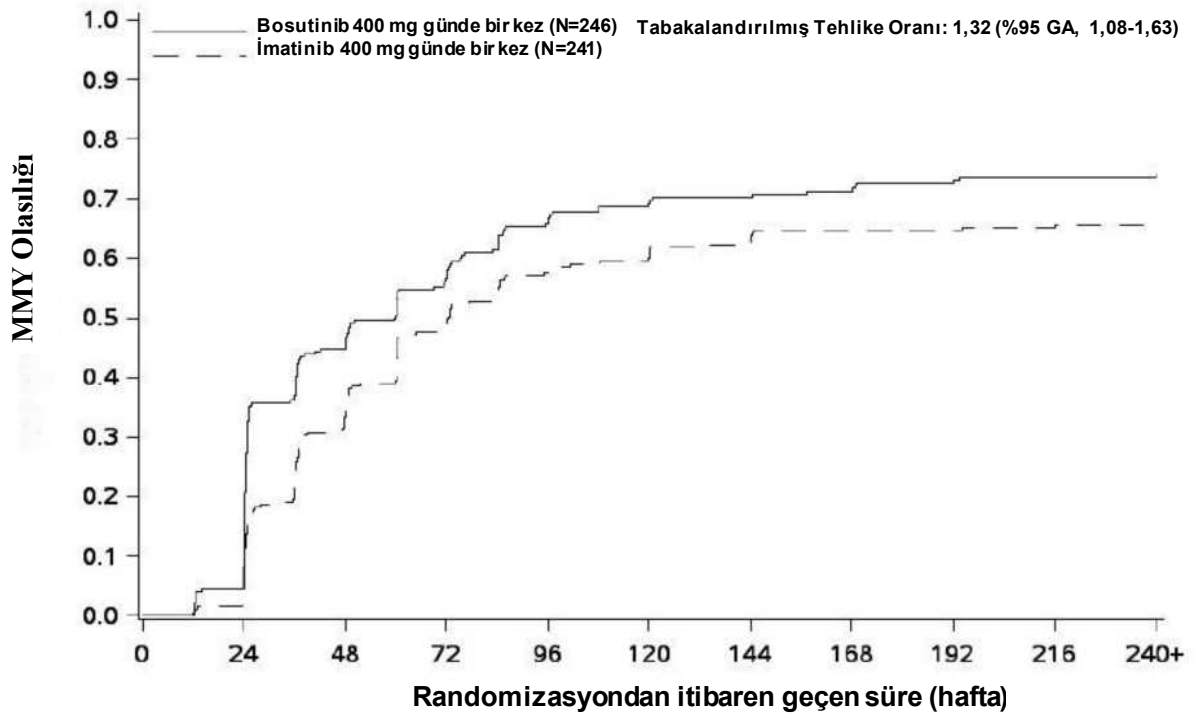
TSC'siz tedaviyi bırakmanın karşılaştırmalı riski için ayarlanmış TSC'nin kümülatif insidansı mITT popülasyonunda bosutinib tedavi grubunda imatinib tedavi grubuna kıyasla daha yüksektir (60. ayda %83,3'e [%95 GA: %78,1-%87,4] karşılık %76,8 [%95 GA: %70,9-

%81,6]; kademelenmiş orantısız alt dağıtımlı bir tehlike modelinden tehlike oranı [HR]: 1,35 [%95 GA: 1,11-1,64]). TSC'ye (sadece yanıt verenler) olan medyan süre bosutinib grubunda 24 haftaya (aralık: 11,4-120,7) karşılık imatinib grubunda 24,3 hafta (aralık: 11,4-96,6) olmuştur.

MMY, MY⁴ ve MY^{4.5}'e kadar geçen medyan süre mITT popülasyonunda (sadece yanıt verenler) bosutinib tedavi grubu için sırasıyla 36,1 hafta (aralık: 11,9-241,9), 83,7 hafta (aralık: 12,4-244,3), 108 hafta (aralık: 24,1-242,1) iken, imatinib tedavi grubunda sırasıyla 47,7 hafta (aralık: 12,1-216,1), 84,4 hafta (aralık: 23,6-241,9), 120,4 haftaydı (aralık: 24,6 -240,7).

Şekil 1 ile 3'te gösterildiği gibi, olay olmadan tedaviyi bırakmanın karşılaştırmalı riksi için ayarlanmış MMY, MY⁴ ve MY^{4.5}'in kümülatif insidansı, imatinib ile karşılaştırıldığında bosutinib ile daha yüksekti.

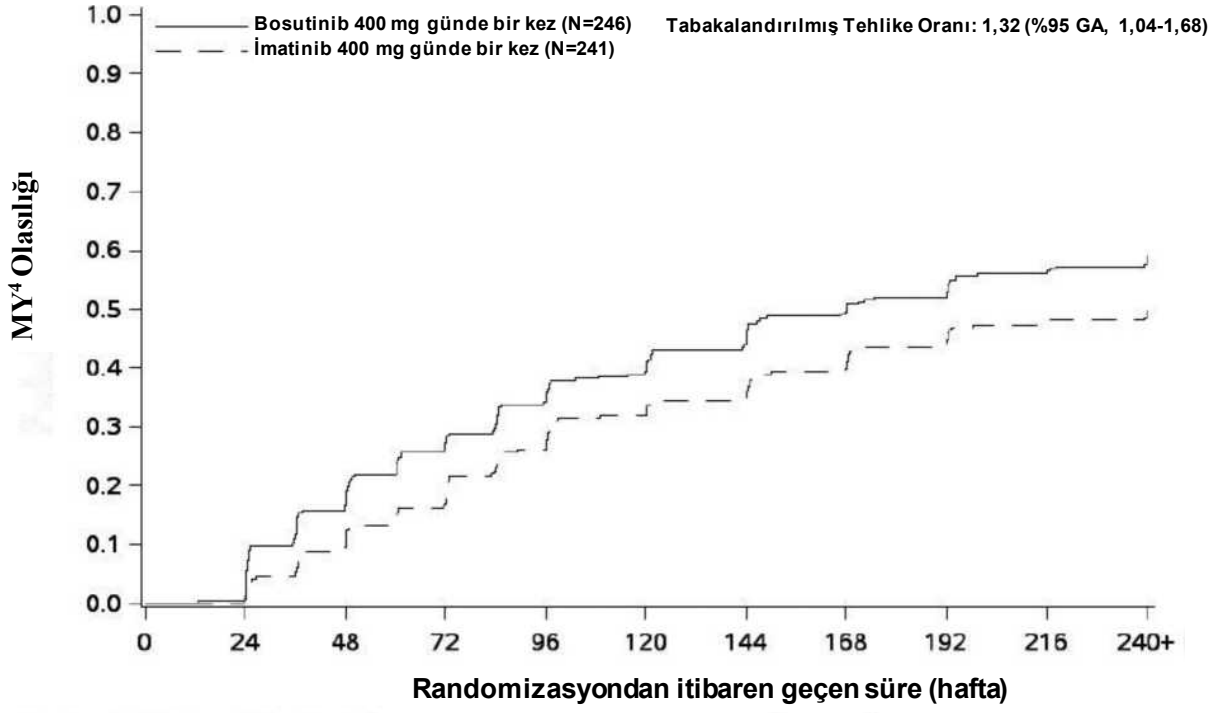
Şekil 1 - Kümülatif MMY insidansı (mITT popülasyonu)



Risk altındaki sayı (Kümülatif Olaylar):

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

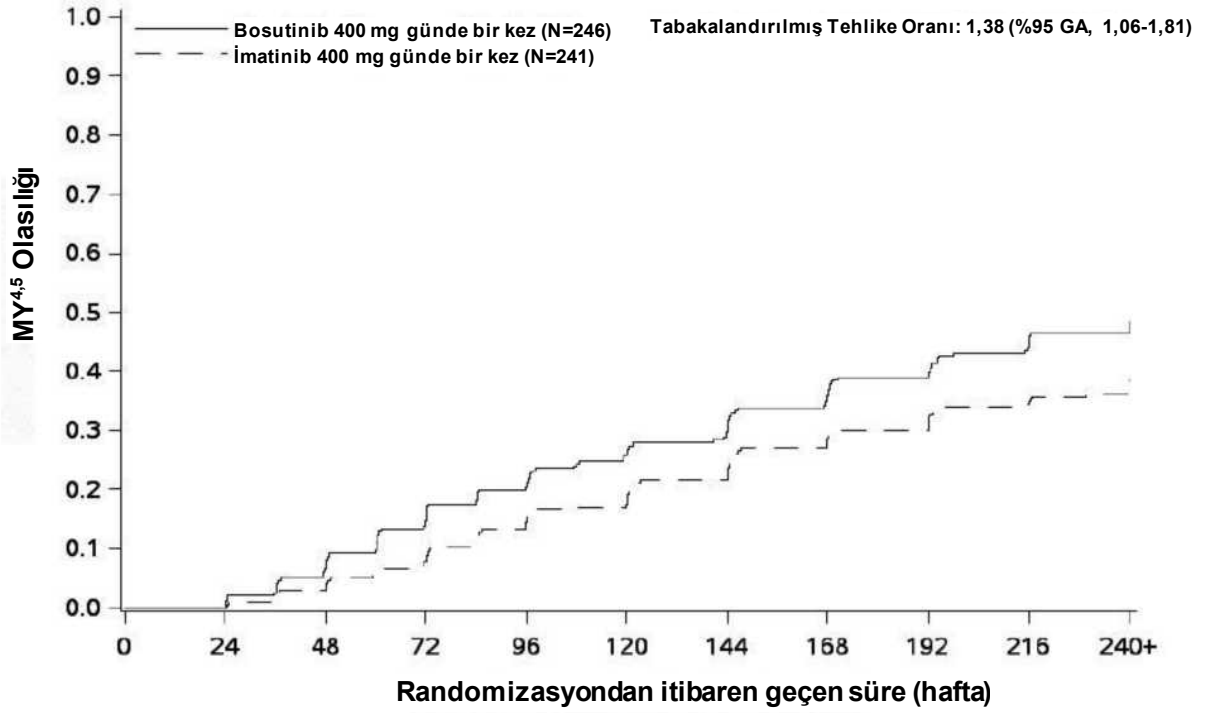
Şekil 2 - Kümülatif MY⁴ insidansı (mITT popülasyonu)



Risk altındaki sayı (Kümülatif Olaylar):

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

Şekil 3 - Kümülatif MY^{4,5} insidansı (mITT popülasyonu)



Risk altındaki sayı (Kümülatif Olaylar):

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

mITT popülasyonunda, TSC'ye ulaşan hastalar arasında 4. yılda yanıtın sürdürülmesi için Kaplan-Meier tahmini, bosutinib ve imatinib gruplarında sırasıyla %97,4 (%95 GA: %93,9-%98,9) ve %93,7 (%95 GA: %88,9-%96,5) (HR 0,39 [%95 GA: 0,14-1,13]) idi. MMY'ye ulaşan hastalar arasında 4. yılda yanıtın sürdürülmesi için Kaplan-Meier tahmini, bosutinib ve imatinib gruplarında sırasıyla %92,2 (%95 GA: %86,8-%95,4) ve %92 (%95 GA: %85,9-%95,5) (HR 1,09 [%95 GA: 0,49-2,44]) idi.

60. ayda, mITT popülasyonunda bosutinib ve imatinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %43,9'u (%95 GA: %37,7-%50,1) ve %38,6'sında (%95 GA: %32,4-%44,7) (tahmini risk oranı 1,24 [%95 GA: 0,87,-1,78]), şu kriterlere göre tanımlanan MY⁴ mevcuttu: 1 yıllık süre zarfında yapılan tüm değerlendirmelerde en az MY⁴ ile minimum 3 yıl boyunca tedavi.

60. ayda mITT popülasyonunda tedavi sırasında olumsuz sağkalım olaylarının kümülatif insidansı bosutinib kolunda %6,9 (%95 GA: %4,2-%10,5) ve imatinib kolunda %10,4 (%95 GA: %6,9-%14,6) (HR 0,64, %95 GA: 0,35-1,17) idi.

60. ayda mITT popülasyonunda genel sağkalımın Kaplan-Meier tahminleri bosutinib ve imatinib hastaları için sırasıyla %94,9 (%95 GA: %91,1-%97) ve %94 (%95 GA: %90,1-%96,4) (HR 0,80, %95 GA: 0.37-1.73) olmuştur.

Retrospektif bir analizde, ITT popülasyonundaki değerlendirilebilir hastalar arasında, bosutinib kolunda daha fazla hastada 200/248 (%80,6) imatinib kolundaki hastalara 153/253 (%60,5) kıyasla erken moleküler yanıt (BCR-ABL transkriptleri 3. ayda ≤%10) elde edilmiştir, tahmini

risk oranı 2,72 (%95 GA: 1,82-4,08). Erken moleküler yanıt veren ve vermeyen bosutinib hastalarında 60. aydaki MMY ve olaysız sağkalım Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6 - ITT popülasyonunda 3. ayda BCR-ABL'nin \leq %10'a karşılık $>$ %10 olduğu bosutinib hastalarında 60. aydaki sonuçlar

Bosutinib (N=248)	3. ayda BCR-ABL'nin \leq %10 olduğu hastalar (N=200)	3. ayda BCR-ABL'nin $>$ %10 olduğu hastalar (N=48)	Tehlike Oranı (%95 GA)^a
Kümülatif MMY insidansı, % (%95 GA)	84 (78,1-88,4)	56,5 (41,1-69,4)	2,67 (1,90-3,75)
Kümülatif olaysız sağkalım olayları insidansı, % (%95 GA)	5,5 (2,9-9,3)	12,5 (5,1-23,4)	0,40 (0,14-1,17)

Kısaltmalar: BCR-ABL=breakpoint cluster region-Abelson; GA=güven aralığı; ITT= tedavi-amaçlı; MMY= majör moleküler yanıt; N= 3. ayda \geq 3.000 ABL kopya olan hastaların sayısı.

^a Coğrafi bölge ve randomizasyon sırasındaki Sokal skor için yapılmıştır.

60. ayda mITT popülasyonunda, bosutinib kolunda [6 (%2,4) bosutinib ve 12 (%5) imatinib] daha az hastada saptanabilir yeni mutasyonlar görülmüştür.

İmatinibe karşı direnç gösteren veya imatinibi tolere etmeyen, kronik fazda (KF), akselere fazda (AF) ve blast fazda (BF) KML hastaları 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 akselere veya blast 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, THC (tam hematolojik cevap)'ye kadar geçen zaman ve THC 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, THC'ye kadar geçen zaman ve THC 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 48 ay, medyan tedavi süresi 9 ay ve 48. ayda %24,4 halen tedavi almaya devam eden hastalar) ve daha önce yalnızca imatinib ile tedavi edilmiş Ph+ KF KML hastaları için sonuçlar (asgari takip 60 ay, medyan tedavi süresi 26 ay ve 60. ayda %40,5 halen tedavi almaya devam eden hastalar) Tablo 7’de verilmektedir. Onaylanan endikasyona karşılık gelen hasta alt grubu için etkililik sonuçları aşağıda açıklanmaktadır.

Akselere ve blast fazlardaki KML hastaları

AF (asgari takip 48 ay, medyan tedavi süresi 10 ay ve 48. ayda %17,7 halen tedavi almaya devam eden hastalar) ve BF (asgari takip 48 ay, medyan tedavi süresi 2,8 ay ve 48. ayda %3,1 halen tedavi almaya devam eden hastalar) Ph+KML hastaları için etkililik sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7 – Daha önce tedavi görmüş kronik ve ilerlemiş fazda KML hastalarında etkililik sonuçları*

	Sadece imatinib ile daha önce tedavi edilen Ph+ kronik faz KML	İmatinib ve dasatinib veya nilotinib ile daha önce tedavi edilen Ph+ kronik faz KML	En az imatinib ile daha önce tedavi edilen akselere faz	En az imatinib ile daha önce tedavi edilen blast faz
Kümülatif sitogenetik cevap^a MSY, % (%95 GA) TSC, % (%95 GA)	N=262 59,5 (53,3-65,5) 49,6 (43,4-55,8)	N=112 40,2(31-49,9) 32,1(23,6-41,6)	N=72 40,3 (28,9-52,5) 30,6 (20,2-42,5)	N=54 37 (24,3-51,3) 27,8 (16,5-41,6)
Yanıt verenler için MSY zamanı^b, hft (%95 GA)	12,3 (12,1-12,7)	12,3 (12-14,1)	12 (11,9-12,1)	8,2 (4,3-12)
MSY^b Süresi 1/2 yılda K-M % (%95 GA) ^c 4/5 yılda K-M % (%95 GA) ^c Medyan, hft (%95 GA)	N=156 76,4 (68,5-82,5) 71,1 (62,6-78) N/R	N=45 72 (55,1-83,4) 69,3 (52,3-81,3) N/R	N=29 62,2 (41,1-77,6) 46,7 (27,1-64,1) 84 (24-N/E)	N=20 21,2 (5,2-44,2) 21,2 (5,2-44,2) 29,1 (11,9-38,3)
Kümülatif hematolojik cevap^d Genel, % (%95 GA) ^e Majör, % (%95 GA) ^e Tam, % (%95 GA)	N=283 N/A N/A 86,6 (82-90,3)	N=117 N/A N/A 73,5 (64,5-81,2)	N=72 56,9 (44,7-68,6) 47,2 (35,3-59,3) 33,3 (22,7-45,4)	N=60 28,3 (17,5-41,4) 18,3 (9,5-30,4) 16,7 (8,3-28,5)
Yanıt verenler için GHY zamanı, hft (%95 GA)	N/A	N/A	12 (11,1-12,1)	8,9 (4,1-12)
THC/GHY^e Süresi 1/2 yılda K-M % (%95 GA) ^c 4/5 yılda K-M % (%95 GA) ^c Medyan, hft (%95 GA)	N=245 71,9 (65,1-77,6) 66 (58,8-72,3) N/R	N=86 73,4 (61,7-82,1) 62,9 (50,1-73,3) N/R	N=41 78,2 (59,4-89) 52 (32,3-68,5) 207 (63,1-N/E)	N=17 28,4 (7,8-53,9) 19 (3,3-44,5) 32 (29-54,6)
AF/BF^f’ye dönüşüm tedavi altındayken dönüşüm, n	N=284 15	N=119 5	N=79 3	N/A
Progresyonsuz sağkalım^f 1/2 yılda K-M % (%95 GA) ^c 4/5 yılda K-M % (%95 GA) ^c Medyan, ay (%95 GA)	N=284 80 (73,9-84,8) 72,5 (65,6-78,2) N/R	N=119 75,1 (64,6-82,9) 65,1 (53,1-74,8) N/R	N=79 66,8 (53,4-77,1) 40,8 (26,6-54,5) 22,1 (14,6-N/E)	N=64 16,1 (6,6-29,3) 8 (1,7-21,2) 4,4 (3,2-8,5)

Genel sağkalm ^f	N=284	N=119	N=79	N=64
1/2 yılda K-M % (%95 GA) ^c	91,2 (87,1-94)	91,3 (84,5-95,2)	78,1 (67,1-85,8)	42,1 (29,7-53,9)
4/5 yılda K-M % (%95 GA) ^c	83,1 (77,5-87,4)	77 (66,9-84,4)	58,4 (45,6-69,1)	20,1 (6,2-39,8)
Medyan, ay (%95 GA)	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7-19,7)

* Onaylı endikasyona karşılık gelen hasta alt grubundaki etkililik sonuçları için yukarıdaki metne bakın.

Görüntüleme tarihi: 2 Ekim 2015

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 meta faz 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 cevap (THC): Belirlenen normalin üst sınırına (NÜS) eşit ya da daha düşük beyaz kan hücresi, $100.000/\text{mm}^3$ 'e eşit veya daha yüksek ve $450.000/\text{mm}^3$ 'den düşük trombositler, $1 \times 10^9/\text{L}$ '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 tutulum bulunmaması. Lösemi delili bulunmaması (LDB): Trombositopeni ($20.000/\text{mm}^3$ 'e eşit veya daha yüksek ve $100.000/\text{mm}^3$ 'ten düşük trombositler) ve/veya nötropeni ($0,5 \times 10^9/\text{L}$ 'ye eşit veya daha yüksek ve $1 \times 10^9/\text{L}$ 'den düşük MNS) olasılığı dışında THC için diğer tüm kriterleri karşılar. Kronik faza dönüş (KFD) = akselere veya blast fazlarını tanımlayan özelliklerin ortadan kalkması ancak kronik fazın devamı.

Kısaltmalar: AF=Akselere faz, BF=Blast faz, Ph+=Philadelphia kromozomu pozitif; KF=Kronik faz, KML=kronik miyeloid lösemi; KM=Kaplan-Meier; N/n=hasta sayısı; N/A=Uygulanamaz, N/R=Ulaşılamaz, N/E=tahmin edilemez; GA=Güven Aralığı, MSY=Majör Sitogenetik Yanıt, TSC=Tam Sitogenetik Cevap, GHY=Genel Hematolojik Yanıt, THC=Tam Hematolojik Cevap.

- ^a Geçerli bir başlangıç değerlendirmesine sahip hastaları (N) içerir. KF hastaları için analizler, başlangıç sonrasında yanıt sürdüren başlangıç yanıt verenlerinin yanıt veren olmasına izin vermektedir. Asgari takip süresi (son hastanın ilk dozundan veri görüntüleme tarihine kadarki süre) yalnızca imatinib ile tedavi edilmiş KF için 60 ay, imatinib ve en az bir diğer TKI ile tedavi edilmiş KF için 48 ay, AF ve BF.
- ^b KF hastaları için MSY'ye ulaşan ve bunu muhafaza eden hastaları (N) içerir.
- ^c Yalnızca imatinib ile tedavi edilmiş KF için yıl 2 (Ay 24) ve 5 (Ay 60) ve imatinib ve en az bir diğer TKI ile tedavi edilmiş KF için yıl 1 (Ay 12) ve 4 (Ay 48), AF ve BF.
- ^d Örnek boyutu (N) başlangıçta geçerli bir hematolojik değerlendirme geçirmiş hastaları içerir. Bu analizler, başlangıç sonrasında yanıt sürdüren başlangıç yanıt verenlerinin yanıt veren olmasına izin vermektedir.
- ^e KF hastaları için THC'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 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 8).

Tablo 8 - 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	Başlangıçta insidans n (%) ^a	Elde edilen veya korunan MSY Yan/Değr ^b (%) N=112
Mutasyon değerlendirildi	96 (100)	34/92 (37)
Mutasyon yok	57 (59,4)	21/55 (38,2)

En az 1 mutasyon	39 (40,6)	13/37 (35,1)
Dasatinib'e dirençli mutasyonlar	10 (10,4)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2)	0/2
F317L	8 (8,3)	1/7 (14,3)
Nilotinib'e dirençli mutasyonlar ^c	13 (13,5)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2)	0/2
F359C/I/V	7 (7,3)	5/7 (71,4)

Görüntüleme tarihi: 2 Ekim 2015

Kısaltmalar: BCR-ABL= breakpoint cluster region-Abelson, KF= kronik faz, KML= kronik miyeloid lösemi, MSY = Majör Sitogenetik Yanıt, N/n=hasta sayısı, 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 2 hasta, bu kategoride 1'den fazla mutasyon yaşamıştır.

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek doz bosutinibin (500 mg) sağlıklı gönüllülere yemekle birlikte uygulanması sonrasında, mutlak biyoyararlanım %34'tür. Emilim görel olarak yavaş olduğundan pik konsantrasyona ulaşma için medyan süre (t_{maks}) 6 saattir. 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 günde 400 mg bosutinibin yiyeceklerle uygulanmasını takiben kararlı durumda C_{maks} (geometrik ortalama varyasyon katsayısı % [CV]) 145 (14) ng/mL, ve EAA_{ss} (geometrik ortalama, %CV) 2.700 (16) ng•h/mL'dir. Yemek ile günlük 500 mg bosutinib uygulamasını takiben, C_{maks} değeri 200 (6) ng/mL ve EAA_{ss} değeri 3.640 (12) ng•h/mL'dir. Bosutinibin çözünebilirliği pH'a bağlıdır ve emilim, gastrik pH arttığında azalmaktadır (bkz. bölüm 4.5).

Dağılım:

120 mg bosutinibin sağlıklı gönüllülere tek intravenöz doz uygulanmasını takiben, bosutinib için ortalama dağılım hacmi (% varyasyon katsayısı [CV]) 2.331 (32) 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:

Sağlıklı gönüllülerde intravenöz tek bir doz halinde 120 mg bosutinib sonrasında, ortalama (%CV) vücuttan uzaklaştırılma yarı ömrü yaklaşık 35,5 (24) saat ve ortalama (%CV) klerens 61,9 (26) 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 KrKL değerlerine bağlıdır (Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanır): < 30 mL/dk (ciddi böbrek yetmezliği), $30 \leq$ KrKL ≤ 50 mL/dk (orta şiddetli böbrek yetmezliği) veya $50 <$ KrKL ≤ 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.

Böbrek yetmezliği için doz ayarlamaları bu çalışmanın sonuçlarına ve 200-600 mg doz aralığında bosutinibin bilinen lineer farmakokinetiğine dayanmaktadır.

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:

BOSULİF henüz 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde çalışılmamıştır.

Yaş, cinsiyet, ırk özellikleri:

Bu demografik faktörlerin etkilerini değerlendirmek için resmi bir çalışma yapılmamıştır. Ph+ lösemi veya malign solid tümörü bulunan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde popülasyon farmakokinetik analizleri yaşın, cinsiyetin veya vücut ağırlığının klinik olarak anlamlı etkileri bulunmadığını göstermektedir. Popülasyon farmakokinetik analizleri, Asyalıların bosutinib maruziyetinde (EAA) yaklaşık %25'lik bir artışa karşılık gelen, %18 daha düşük bir klirens sahip olduğunu ortaya koymuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bosutinib, güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite, üremeye ilişkin toksisite ve fototoksisite 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, 400 mg'lık klinik dozla elde edilen insan maruziyetinin yaklaşık 11 katı ve 500 mg'lık klinik dozla elde edilen insan maruziyetinin yaklaşık >8 katı maruziyetlerde oluşmuştur (ilgili türlerde bağlanmamış C_{maks}'a göre). 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, 400 mg dozluk klinik maruziyetin 3 katına ve 500 mg dozluk klinik maruziyetin 2 katına (ilgili türlerde bağlı olmayan C_{maks}'a dayalı olarak) kadar maruziyetlerde kan basıncında değişikliklere, anormal atriyal veya ventriküler aritmilere veya PR, QRS ya da EKG'nin QTc süre uzamasına neden olmamıştır. Gecikmeli bir nabız artışı gözlemlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan bir intravenöz çalışmada, 400 mg klinik doz ile elde edilenin yaklaşık 6 ile 20 katı arası ve 500 mg doz ile elde edilenin yaklaşık 4 ile 15 katı arası değişen maruziyetlerde nabızda geçici artışlar ve kan basıncında düşüşler ile QTc için minimum süre uzaması (<10 msn) gözlemlenmiştir (ilgili türlerde bağlanmamış C_{maks}'a göre). Gözlemlenen etkiler ve tıbbi ürün tedavisi arasındaki ilişki sonuçsuz kalmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlarda 6 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 eritrositöz ve kanama gözlemlenmiştir. Sıçanlarda, karaciğer de bir hedef organ olarak tanımlanmıştır. Toksikite, 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 400 mg'lik ve 500 mg'lik klinik dozlarla elde edilen insan maruziyetine benzer olduğunu göstermektedir (ilgili türlerde bağlı olmayan EAA değerine dayalı olarak).

Genotoksisite

Bakteriyel *in vitro* sistemlerde ve memeli *in vitro* ve *in vivo* sistemlerde metabolik aktivasyon ile ya da metabolik aktivasyon olmadan yapılan genotoksisite çalışmaları, bosutinib 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 (günde 30 mg/kg) ve kadınlarda (günde 3 mg/kg) advers üreme etkilerinin gözlemlenmediği doz, 400 mg'lik klinik dozdan doğan insan maruziyetinin sırasıyla 0,6 ve 0,3 katı ve 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). Erkek fertilitesi üzerine etkisi göz ardı edilemez (bkz. bölüm 4.6).

Gebe Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan bir plasenta transferi çalışmasında, fetüslerin gebelik sırasında bosutinib türevli radyoaktiviteye maruziyeti gösterilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında, ≥ 30 mg/kg/gün dozunda doğan yavru sayıları azalmış, toplam tek seferde doğan yavru kaybı insidansı artmış ve 70 mg/kg/gün dozunda doğumdan sonra yavruların büyümesinde azalma gerçekleşmiştir. Yan etki gelişmesi gözlemlenmeyen doz (10 mg/kg/gün), 400 mg ve 500 mg klinik dozlarda insanlarda görülenin sırasıyla 1,3 katına ve 1 katına eşit maruz kalmayla sonuçlanmıştır (ilgili türlerde bağlı olmayan EAA değerine dayalı olarak). Tavşanlar üzerinde yapılan bir toksisite çalışmasında anneler için toksik dozda fetüs anomalileri gözlemlenmiş (birleşik sternebra ve iki fetüste farklı viseral gözlemler bulunması) ve fetüs vücut ağırlığında hafif bir düşüş olmuştur. Tavşanlarda test edilen en yüksek dozda (10 mg/kg/gün) fetüs üzerinde advers etkilere neden olmayan maruziyet, 400 mg ve 500 mg dozlarda insanlarda görülenin sırasıyla 0,9 ve 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.

Karsinogenesisite

Bosutinib, 2 yıllık sıçan ve 6 aylık rasH2 fare karsinogenesisite çalışmalarında karsinogenik bulunmamıştır.

Fototoksisite

Bosutinib, UV-B ve UV-A aralığında ışık absorbe etme yetisi göstermiş ve pigmentli sıçanların cildine ve gözün damarlı orta tabakasına dağıtmıştır. Ancak bosutinib ile, 400 ve 500 mg klinik dozlarla insanlarda oluşan maruziyetin sırasıyla 2 ve 3 katına kadar olan maruziyetlerde UV radyasyon bulunurken bosutinibe maruz kalmış pigmentli sıçanlarda ciltte veya gözlerde fototoksisite potansiyeli göstermemiştir (ilgili türlerde bağlanmamış C_{maks} 'a göre).

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)
Sarı 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) veya 112 tablet (paket başına 8 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.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/106

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.02.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ