

 HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ	BOSUTINIB		
	Hasta Adı/ TC No:		
	KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ		
Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

Yeni tanı kronik faz KML:(sgk ödemesi yok)
Bosutinib 400 mg/gün yemekle beraber sürekli alınacak.

Akselere veya Blastik Fazlı KML, önceki tedaviye intolerans veya resistans varsa :

İlaç	Doz	Uygulama
Bosutinib	500 mg/gün	Yemekle beraber

Notlar:

*Bir dozun 12 saatten daha uzun süre atlanması durumunda, hasta dozu atlamalı ve ertesi gün olağan reçete edilen dozu almaya devam edin.

*8. haftaya kadar tam hematolojik yanıt(CHR) ve 12 haftaya kadar sitogenetik yanıt (CCyR) alınamayanlarda ve $G \geq 3$ advers reaksiyon olmayanlarda yemeklerle beraber, oral, 500 veya 600 mg doza yükseltmeyi düşünün.

* Karaciğer yetmezliği durumunda kullanımı: Hastalarda önceden var olan hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sırasıyla A, B ve C sınıfları), önerilen bosutinib dozu günlük 200 mg'dır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda 200 mg dozun günlük 500 mg alan normal karaciğer fonksiyonu hastalarla benzer (AUC) sistemik maruziyetle sonuçlanacağı

tahmin ediliyor. Ancak karaciğer yetmezliği ve KML olan hastalarda günlük bir kez 200 mg dozda etkinlik için klinik veri yoktur.

Tedavi Monitörizasyonu

1. CBC: Haftalık; Tam hematolojik yanıt sonrası her 2 haftada bir;

Tam sitogenetik yanıt elde edilmesi sonrasında her 4-6 haftada bir

2. Kan biyokimyası: Haftalık; Tam hematolojik yanıt elde edildikten sonra her 4-8 haftada bir

3. BCR-ABL için kantitatif RT-PCR periferik kan: MMR'ye ulaşılan kadar her 3 ayda bir, ulaşıldığında ise her 3-6 ayda bir

4. Kemik iliği sitogenetiği: Sitogenetik tam yanıt tamamlanana kadar her 3 ayda bir, daha sonra 12 ila 24 ay aralıklarla (yalnızca güvenilir qPCR testine erişim veya tarafından ölçülemeyen atipik transkriptlerin standart qPCR analizleri)

5. FISH (periferik kan): Tam sitogenetik yanıt elde edildikten sonra atipik transkript varlığında

6. EKG ve EKO yıllık

Tedavi Modifikasyonu

Advers Olay	Tedavi Modifikasyonu
AST/ALT >5X	AST/ALT $\leq$ 2,5X olana kadar bosutinib'e ara verin daha sonra 400 mg 1x1 kullanmaya devam edin.
AST/ALT >5X 4 haftadan uzun süreyle	Bosutinib'e devam etmeyin
AST/ALT $\leq$ 3X Eş zamanlı bilirubin yüksekliği >2X	Bosutinib'e devam etmeyin

Alkalinfosfataz <2X	
G3/4 ishal (≥ 7 dışkı/gün bazalin üzerinde/ tedavi öncesi)	$G \leq 1$ iyileşmeye kadar bosutinib'e ara verin ve 400 mg 1x1 devam edin
Diğer G3/4Non-hematolojiktoksosite	$G \leq 1$ iyileşmeye kadar bosutinib'e ara verin ve 400 mg 1x1 devam edin. Klinik olarak uygunsa, Bosutinib bir kez 500 mg'a yeniden arttırılmasını düşünün.
İlk epizod Nötrofil $<1000 \times 10^6/L$ veya Plt$<50.000 \times 10^6/L$ <2 hafta iyileşme olursa	Nötrofil $\geq 1000 \times 10^6/L$ ve trombositler $\geq 50.000 \times 10^6/L$ olana kadar kadar bosutinib'e ara verin. Bosutinib aynı dozda tedaviye devam etmeyi düşünün.
İkinci epizod Nötrofil $<1000 \times 10^6/L$ veya Plt$<50.000 \times 10^6/L$ <2 hafta iyileşme olursa	Nötrofil $\geq 1000 \times 10^6/L$ ve trombositler $\geq 50.000 \times 10^6/L$ olana kadar kadar bosutinib'e ara verin. Bosutinib daha önceki dozdan 100 mg azaltarak tedaviye devam etmeyi düşünün.
Nötrofil $<1000 \times 10^6/L$ veya Plt$<50.000 \times 10^6/L$ <2 hafta iyileşme olursa	Nötrofil $\geq 1000 \times 10^6/L$ ve trombositler $\geq 50.000 \times 10^6/L$ olana kadar kadar bosutinib'e ara verin. Bosutinib daha önceki dozdan 100 mg azaltarak tedaviye devam etmeyi düşünün.
Sıvı birikmesi (perikardiyalefüzyon, plevral efüzyon, akciğer ödem ve/veya periferik ödem)	Standart hasta bakım ilkelerini uygula. Gerekliyse yarıda kesin, dozu azaltın veya bosutinib'i bırakın.

İshal Yönetimi

- * Hastaların, özellikle tedavinin ilk birkaç günü veya haftalarında ishalin yaygın olduğu konusunda bilgilendirildiğinden emin olun.**
- * Bosutinib ile ilişkili olmayan ishal nedenlerini araştırın.**
- * İlk yönetim stratejileri oral hidrasyonu (günde 8-12 büyük bardak su, tuz ve şeker içeren berrak sıvı) ve diyet değişikliğini içermelidir.**
- * $\text{Grade} \geq 3$ ishal için sıvı replasman tedavisine devam edilmeli ve tedavi kesilmelidir. Uygun ishal önleyici ilaç uygulanmalıdır.**
- * $\text{Grade} \geq 3$ ishal olursa $G \leq 1$ iyileşmeye kadar bosutinib'e ara verin ve sonrasında 400 mg 1x1 devam edin (klinik olarak uygunsa doz arttırımı düşünülmeli)**

İlaç Etkileşimleri

- 1) Güçlü/orta derecede CYP3A4 indükleyicilerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, efavirenz, modafinil vb.) CYP3A4 indükleyicileri bosutinib maruziyetini önemli ölçüde azaltabileceğinden potansiyel olarak terapötik başarısızlık riskini artırır. Hafif CYP3A4 indükleyicileri konusunda dikkatli olun.**
- 2) Güçlü/orta derecede CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, posazonazol, vorikonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, diltiazem vb.) bosutinib maruziyetini arttırabilecekleri için mümkünse kaçınılmalıdır. Güçlü veya orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü tedavisi uygulanması gerekiyorsa bosutinib tedavisine ara verilir veya bosutinib dozunun azaltılması düşünülmelidir.**
- 3) Greyfurt ürünleri, greyfurt suyu ve CYP3A4 inhibe ettiği bilinen diğer gıdalar da dahil olmak üzere kaçınılmalıdır.**

4) Bosutinib, anti-aritmik veya diğ er tıbbi ürünleri alan hastalar dahil, tedavi s resinde QT’de uzama görülen veya gelişebilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.(Amiodaron, sotalol, klorokin, halofantrin gibi QT uzamasına yol açan ilaçlar, klaritromisin, domperidon, haloperidol, metadon ve moksifloksasin vb.)

5) Bosutinib maruziyetini azaltabilecekleri için proton pompası inhibitörleri veya H2 antagonistleri ile e  zamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kısa etkili antasitler bir alternatif olarak d    n lmeli ve uygulama süreleri ayrılmalıdır ( r. Mümkün olduğunca sabahları bosutinib ve akşamları antasitler).

Renal Yetmezlik	Karaciğer Yetmezliği
CrCl $\geq$ 50mL/dk: doz de�i�ikli�i yok CrCl 30 - 50mL/dk :400mg/gün/po Doz 500 mg/güne arttırılabilir. CrCl < 30mL/min : 300mg//gün/po Doz 400 mg/güne arttırılabilir. HD: bazal dozun %75’ini uygula.	Child-Pugh Evre A-C: 50% doz