

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БОЗУЛИФ

Регистрационный номер: ЛП-002711**Торговое название:** Бозулиф**Международное (непатентованное) название (МНН):** бозутиниб**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой**Состав на 1 таблетку:****активное вещество:** бозутиниб – 100 мг, 500 мг (в виде бозутиниба моногидрата 103,40 мг, 516,98 мг)**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая 27,83 мг/139,17 мг, кроскармеллоза натрия 5,8 мг/28,99 мг, поллоксамер 188 4,35 мг/21,74 мг, повидон 2,90 мг/14,49 мг, магния стеарат 0,72 мг/3,63 мг.**Состав пленочной оболочки:****Дозировка 100 мг:** Опадрай II Желтый 85F12390 – 4,35 мг

(содержит: поливиниловый спирт 40,00%, титана диоксид 22,97%, макрогол 20,20%, тальк 14,80%, краситель железа оксид желтый 2,03%)

Дозировка 500 мг: Опадрай II Красный 85F15642 – 21,75 мг

(содержит: поливиниловый спирт 40,00%, титана диоксид 20,60%, макрогол 20,20%, тальк 14,80%, краситель железа оксид красный 4,40%)

Описание**Дозировка 100 мг:** желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «100» - на другой стороне. На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета.**Дозировка 500 мг:** от светло-красного с коричневатым оттенком до красного овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «500» - на другой стороне. На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бозутиниб принадлежит к классу ингибиторов киназ. Бозутиниб ингибирует патологическую киназу BCR-ABL, обуславливающую развитие хронического миелолейкоза (ХМЛ). Было показано, что бозутиниб связывается с киназным доменом Bcr-Abl. Бозутиниб также является ингибитором киназ семейства Src, в том числе Src, Lyn и Hck. Кроме того, бозутиниб обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и c-Kit.

В исследованиях *in vitro* бозутиниб ингибировал пролиферацию и выживаемость установившихся клеточных линий ХМЛ, Ph⁺ острого лимфобластного лейкоза и выделенных у пациентов первичных примитивных клеток ХМЛ. Кроме того, бозутиниб ингибировал 16 из 18 резистентных к иматинибу форм BCR-ABL, экспрессировавшихся в миелоидных клеточных линиях мышей. На фоне терапии бозутинибом отмечалось уменьшение размеров опухоли при ХМЛ у «голых» мышей, а также ингибирование роста миелоидных опухолей у мышей, экспрессирующих резистентные к иматинибу формы BCR-ABL. Бозутиниб также ингибирует рецепторы тирозинкиназ c-Fms, EphA и B, киназы семейства Trk, киназы семейства Axl, киназы семейства Tec, ряд представителей семейства ErbB, нерецепторную тирозинкиназу Csk, серин/треонин киназу семейства Ste20 и две киназы, связанные с кальмодулином.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного приема бозутиниба в дозе 500 мг, во время приема пищи абсолютная биодоступность составляла 34 %. Всасывание препарата было относительно медленным; медиана времени до достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляла 6 ч. Средние значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) составили 112 нг/мл и 2740 нг•ч/мл. Повышение значений AUC и C_{max} бозутиниба в диапазоне доз от 200 мг до 800 мг носило дозопропорциональный характер. Пища повышала значения C_{max} бозутиниба в 1,8 раза и AUC бозутиниба в 1,7 раза по сравнению с его приемом натощак. После 15 дней ежедневного приема таблеток бозутиниба в дозе 500 мг во время приема пищи у

пациентов с ХМЛ средние значения $C_{\max}$ составляли 200 нг/мл, а средние значения AUC – 3650 нг•ч/мл.

Растворимость бозутиниба в воде *in vitro* зависит от pH. Лансопризол приводил к снижению воздействия бозутиниба (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Распределение

После однократного приема бозутиниба в дозе 120 мг внутривенно средний объем распределения препарата составлял 2441 л, что свидетельствует об интенсивном распределении бозутиниба в экстравазальные ткани. Бозутиниб в значительной степени связывался с белками плазмы крови человека *in vitro* (на 94 %); данный показатель не зависел от концентрации препарата.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что бозутиниб (исходное вещество) у человека преимущественно подвергается метаболизму в печени. После однократного и многократного приема бозутиниба в дозах 400 мг или 500 мг у человека основными циркулирующими в кровотоке метаболитами являлись оксидехлорированный (M2) и N-деметилированный (M5) бозутиниб; в меньших количествах присутствовал бозутиниба N-оксид (M6). Системное воздействие N-деметилированного метаболита составило 25 % от исходного вещества, оксидехлорированного метаболита – 19 % от исходного вещества. На долю всех трех метаболитов приходилось ≤ 5 % активности бозутиниба при оценке свободной пролиферации Src-трансформированных фибробластов. В фекалиях бозутиниб и N-деметилбозутиниб являлись основными связанными с препаратом компонентами. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека было показано, что основным изоферментом цитохрома P450 (CYP), участвующим в метаболизме бозутиниба, является CYP3A4. Изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A5 не принимали участие в метаболизме бозутиниба. Флавиносодержащие монооксигеназы (FMO1, FMO3 и FMO5) способны метаболизировать бозутиниб с образованием его N-оксида.

Выведение

При применении бозутиниба однократно, внутривенно, в дозе 120 мг, среднее значение периода полувыведения в терминальной фазе ($t_{1/2}$) составляло 35,5 ч; средний клиренс (Cl) – 63,6 л/ч. У пациентов, получавших однократно перорально меченный радиоактивным изотопом [14 C] бозутиниб, в течение 9 дней в среднем выделялось 94,6 % общей введенной дозы меченого препарата. Основной путь выведения – через кишечник (91,3 % от введенной дозы); 3,29 % от введенной дозы выводится через почки. Экскреция

препарата была быстрой: 75 % от введенной дозы выводилось через 96 ч. Экскреция неизмененного бозутиниба через почки была низкой, приблизительно 1 % от введенной дозы.

Применение в особых популяциях

Пациенты с нарушением функции печени

Было показано, что значения $C_{\max}$ бозутиниба у пациентов с нарушением функции печени классов А, В и С по классификации Чайлд-Пью возрастали в 2,4 раза, 2 раза и 1,5 раза, соответственно, а значения AUC бозутиниба в плазме крови – в 2,3 раза, 2 раза и 1,9 раза, соответственно. Кроме того, у пациентов с нарушением функции печени отмечалось удлинение значений $t_{1/2}$ бозутиниба.

Согласно результатам моделирования фармакокинетики предполагается, что прием бозутиниба у пациентов с нарушением функции печени в суточной дозе 200 мг обеспечивает значения AUC, аналогичные таковым у пациентов, имеющих нормальную функцию печени и получающих препарат в дозе 500 мг в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{клиренс креатинина (КК)} < 50 \text{ мл/мин}$) и тяжелой ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) степени отмечалось повышение значений AUC на 35 % и 60 %, соответственно. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени не отмечалось изменений в воздействии препарата.

Согласно результатам моделирования фармакокинетики, предполагается, что прием препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени в суточной дозе 300 мг обеспечивает значения AUC аналогичные таковым у пациентов, имеющих нормальную функцию почек и получающих препарат в дозе 500 мг в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Значения периода полувыведения бозутиниба у пациентов с нарушением функции почек соответствуют нормальным показателям.

Показания к применению

Бозутиниб показан для лечения впервые диагностированного хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе (ХФ) у взрослых.

Бозутиниб показан для лечения хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе у взрослых при непереносимости или неэффективности предыдущей

терапии хотя бы одним из ингибиторов тирозинкиназ, включая иматиниб, nilотиниб или дазатиниб.

Противопоказания

- гиперчувствительность к бозутинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности).

С осторожностью

Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A, субстратами Р-гликопротеина (Р-gp), ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)), а также у пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (недавние состояния или острые).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Согласно результатам доклинических исследований, бозутиниб способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у человека.

Беременность

Не рекомендуется применение бозутиниба в период беременности, а также у женщин с репродуктивным потенциалом, не использующих контрацептивы. Опыт применения бозутиниба в период беременности ограничен. Адекватных и хорошо контролируемых

исследований бозутиниба в этот период не проводилось. При применении бозутиниба в период беременности либо наступлении беременности на фоне терапии бозутинибом необходимо проинформировать пациентку о потенциальном риске препарата для плода.

Лактация

Женщины, получающие бозутиниб, не должны кормить грудью и давать грудное молоко детям. Поскольку многие лекарственные средства экскретируются в грудное молоко, нельзя исключить потенциальный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Рекомендуется принимать бозутиниб внутрь, 1 раз в сутки, во время приема пищи. Прописанную дозу препарата необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Терапию бозутинибом следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимости к терапии.

В случае пропуска дозы более чем на 12 часов не следует принимать дополнительную дозу препарата; необходимо принять обычную назначенную дозу на следующий день.

Впервые диагностированный ХМЛ Ph+ в хронической фазе

Рекомендуемая доза бозутиниба составляет 400 мг внутрь, 1 раз в сутки, во время приема пищи.

ХМЛ Ph+ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предыдущей терапии

Рекомендуемая доза бозутиниба составляет 500 мг внутрь, 1 раз в сутки, во время приема пищи.

Повышение дозы

Доза бозутиниба может быть повышена на 100 мг в сутки до максимума 600 мг 1 раз в сутки у пациентов, у которых в течении терапии не достигнуты полные гематологические, цитогенетические или молекулярные ответы, а также у которых не отмечаются тяжелые ($\geq$ 3 степени) нежелательные реакции при рекомендуемой начальной дозе.

Изменение дозы при развитии нежелательных реакций

Негематологические нежелательные реакции

Повышение активности печеночных аминотрансфераз: при повышении активности печеночных аминотрансфераз более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы (ВГН) необходимо временно прекратить прием бозутиниба до снижения показателя до

$\leq 2,5$ раз выше ВГН, после чего возможно возобновление терапии в дозе 400 мг, 1 раз в сутки. Если восстановление занимает более 4 недель, следует рассмотреть вопрос об отмене бозутиниба. При повышении активности аминотрансфераз более чем в 3 раза относительно ВГН, сопровождающейся повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза относительно ВГН и активности щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза относительно ВГН, бозутиниб следует отменить (см. раздел «Особые указания»).

Диарея: при развитии диареи 3 – 4 степени (повышение количества дефекаций в сутки в ≥ 7 раз относительно исходного уровня до начала терапии) необходимо временно прекратить терапию бозутинибом; после разрешения нежелательного явления до уровня, соответствующего ≤ 1 степени, возможно возобновление приема препарата в дозе 400 мг, 1 раз в сутки (см. раздел «Особые указания»).

При развитии других видов клинически значимой негематологической токсичности средней или тяжелой степени необходимо приостановить прием бозутиниба; после разрешения проявлений токсичности возможно возобновление приема препарата 1 раз в сутки, снижая дозу на 100 мг. Если клинически это возможно следует рассмотреть вопрос о повторном повышении дозы до начальной дозы, 1 раз в сутки. Бозутиниб применялся в дозах менее 300 мг в сутки, тем не менее эффективность не установлена.

Гематологические нежелательные реакции

При развитии тяжелой или персистирующей нейтропении и тромбоцитопении рекомендуется снизить дозу препарата, как указано ниже. Может также потребоваться временное прекращение приема препарата и/или снижение его дозы при развитии гематологической токсичности (нейтропении, тромбоцитопении), не связанной с фоновым лейкозом (таблица 1).

Таблица 1. Изменения дозы при нейтропении и тромбоцитопении

Нейтрофилы $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановить прием бозутиниба до восстановления количества нейтрофилов до $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов до $> 50 \times 10^9/\text{л}$. Возобновить терапию бозутинибом в той же дозе при восстановлении показателей в течение 2 недель. Если показатели крови остаются низкими более 2 недель, необходимо при восстановлении снизить дозу на 100 мг и возобновить терапию. При рецидиве цитопении любого из упомянутых типов –
--	---

	снизить дозу дополнительно на 100 мг, дождаться восстановления показателей и возобновить терапию. Бозутиниб применялся в дозах менее 300 мг в сутки, тем не менее эффективность не установлена.
--	---

Применение у детей

Безопасность и эффективность бозутиниба у пациентов в возрасте младше 18 лет не оценивались.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени рекомендуемая доза бозутиниба составляет 200 мг в сутки. Клинические данные, касающиеся эффективности препарата в дозе 200 мг 1 раз в день у пациентов с нарушением функции печени при ХМЛ отсутствуют.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Впервые диагностированный ХМЛ Ph+ в хронической фазе

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин по формуле Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 300 мг в сутки во время приема пищи.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин по формуле Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 200 мг в сутки во время приема пищи.

Повышение дозы бозутиниба до 400 мг в сутки во время приема пищи у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, а также до 300 мг в сутки во время приема пищи у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек возможно рассматривать только если у них не отмечается развитие серьезных нежелательных реакций или устойчивых нежелательных реакций средней степени тяжести, и у которых в течение терапии не достигнуты адекватные гематологические, цитогенетические или молекулярные ответы.

ХМЛ Ph+ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предыдущей терапии.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин по формуле Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 400 мг в сутки во

время приема пищи. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин по формуле Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 300 мг в сутки во время приема пищи.

Повышение дозы бозутиниба до 500 мг в сутки во время приема пищи у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, а также до 400 мг в сутки во время приема пищи у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек возможно рассматривать только если у них не отмечается серьезных нежелательных реакций или устойчивых нежелательных реакций средней степени тяжести, и у которых в течение терапии не достигнуты адекватные гематологические, цитогенетические или молекулярные ответы.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые	$\geq 10\%$
Частые	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечастые	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редкие	$\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Очень редкие	$< 0,01\%$

Нарушения со стороны сердца: частые - перикардиальный выпот, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT, вентрикулярная тахикардия); нечастые - перикардит.

Нарушения со стороны сосудов: частые - гипертензия* (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частые - звон в ушах.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые - диарея, рвота, боль в животе (в том числе боль в верхних и нижних отделах живота, дискомфорт в животе, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте), тошнота; частые - гастрит; нечастые - панкреатит (в том числе острый панкреатит), желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочное кровотечение, кишечное кровотечение, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частые - гепатотоксичность (в том числе гепатит, токсический гепатит, дисфункция печени), нарушение функции

печени (в том числе отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфераз); *нечастые* - повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени).

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: *очень частые* - повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ); *частые* - повышение активности липазы, амилазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение концентрации билирубина (в том числе гипербилирубинемия) в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень частые* - тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения; *частые* - фебрильная нейтропения; *нечастые* - гранулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: *частые* - лекарственная гиперчувствительность; *нечастые* - анафилактический шок.

Инфекционные и паразитарные заболевания: *очень частые* - инфекционные заболевания (в том числе инфекции верхних и нижних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей); *частые* - пневмония (в том числе, атипичная пневмония), грипп, бронхит, назофарингит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень частые* - снижение аппетита; *частые* - гиперкалиемия (в том числе повышение уровня калия в крови), гипофосфатемия (в том числе понижение уровня фосфора в крови), дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень частые* - головная боль; *частые* - головокружение, дисгевзия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *очень частые* - кашель; *частые* - диспноэ, плевральный выпот; *нечастые* - острый отек легких, дыхательная недостаточность, легочная гипертензия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень частые* - сыпь (в том числе макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, генерализованная сыпь, папулезная сыпь, макулярная сыпь); *частые* - крапивница, кожный зуд, акне; *нечастые* - полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственный дерматит; *частота неизвестна* - синдром Стивена-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *частые* - почечная недостаточность; *нечастые* - острая почечная недостаточность, нарушение функции почек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень частые - боль в суставах, частые - боль в спине, миалгия.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечастые – синдром лизиса опухоли.

Прочие: очень частые - утомляемость (в том числе недомогание), пирексия, отеки (в том числе отек лица, локальный отек, периферические отеки); частые - астения, боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль.

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Передозировка

Опыт лечения передозировки бозутиниба в клинических исследованиях ограничен отдельными случаями. Сообщений о развитии серьезных нежелательных явлений, ассоциированных с передозировкой, не поступало. При передозировке бозутиниба необходимо наблюдение пациента и проведение соответствующей поддерживающей терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб

Ингибиторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (например, ритонавиром, индинавиром, боцепревиром, нелфинавиром, саквинавиром, телапревиром, кетоконазолом, лопинавиром/ритонавиром, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, тролсандомицином, кларитромицином, телитромицином, мибефрадилом, нефазодомом, кониваптаном) или умеренными (например, флуконазолом, дарунавиром/ритонавиром, эритромицином, дилтиаземом, атазанавиром, апрепитантом, ампренавиром, иматинибом, верапамиллом, продуктами, содержащими грейпфрут, ципрофлоксацином, кризотинибом, фосампренавиром), поскольку это может приводить к повышению концентрации бозутиниба в плазме крови.

Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A.

Также рекомендуется подбор альтернативных вариантов сопутствующей терапии, характеризующихся отсутствием ингибирующего влияния или минимальным ингибирующим влиянием на ферменты.

При необходимости одновременного применения бозутиниба с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A следует рассмотреть вопрос о снижении дозы бозутиниба.

При совместном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) пятикратно, в дозе 400 мг в сутки, с бозутинибом в дозе 100 мг однократно, отмечалось повышение значений $C_{\max}$ бозутиниба в 5,2 раза, и AUC бозутиниба – в 8,6 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба натощак в монотерапии.

При совместном применении апрепитанта (умеренного ингибитора изофермента CYP3A) однократно в дозе 125 мг с бозутинибом в дозе 500 мг однократно, отмечалось повышение значений $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза, и AUC бозутиниба – в 2 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба вместе с приемом пищи в монотерапии.

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, препаратами травы зверобоя продырявленного) или умеренными индукторами изофермента CYP3A (например, бозентаном, нафциллином эфавирензом, модафинилом, этравирином).

Ввиду резкого снижения значений экспозиции бозутиниба, зарегистрированного при его одновременном приеме с рифампицином, повышение дозы бозутиниба при сопутствующем применении с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A, вероятно, не позволит в достаточной степени компенсировать снижение значений экспозиции.

Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми индукторами изофермента CYP3A.

При однократном приеме бозутиниба в дозе 500 мг одновременно с шестикратным приемом рифампицина в суточной дозе 600 мг отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба в плазме крови на 14 % и 6 %, соответственно, по сравнению с аналогичными значениями при приеме бозутиниба в дозе 500 мг в монотерапии, после приема пищи.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Бозутиниб следует применять с осторожностью при сопутствующем применении ИПП. В качестве альтернативы ИПП следует рассмотреть антациды короткого действия, однако во

всех случаях, когда это возможно, необходимо принимать бозутиниб и антациды в разное время (т. е. принимать бозутиниб утром, а антациды – вечером). При однократном приеме бозутиниба внутрь в дозе 400 мг одновременно с многократным приемом лансопризола внутрь в дозе 60 мг (оба препарата принимались натошак) отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба относительно значений, наблюдавшихся при монотерапии бозутинибом в дозе 400 мг, до 54 % и 74 %, соответственно.

Влияние бозутиниба на другие препараты

При одновременном применении бозутиниба однократно в дозе 500 мг и дабигатрана этаксилата мезилата однократно в дозе 150 мг (субстрата Р-gp), не отмечалось повышения значений $C_{\max}$ и AUC дабигатрана в плазме крови по сравнению с монотерапией дабигатраном этаксилатом мезилатом после приема пищи. Клинические исследования показывают, что бозутиниб не является ингибитором Р-gp. В исследовании *in vitro* было показано, что клиническое лекарственное взаимодействие, обусловленное индукцией метаболизма субстратов изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 бозутинибом, является маловероятным.

В исследовании *in vitro* было также показано, что клиническое лекарственное взаимодействие, обусловленное ингибированием метаболизма субстратов изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 бозутинибом, маловероятно.

В исследованиях *in vitro* было показано, что бозутиниб в клинически релевантных концентрациях имеет слабый потенциал ингибирования белка резистентности к раку молочной железы (BCRP, системно), полипептида транспортировки органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT3, транспортера органических катионов (OCT)1 и OCT2, но может иметь потенциал ингибировать BCRP в желудочно-кишечном тракте и OCT1.

Антиаритмические препараты и другие средства, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT, включая пациентов, которые получают антиаритмические препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные средства, которые могут приводить к удлинению интервала QT (например, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин).

Особые указания

Нарушение функции печени

На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) в сыворотке крови. Среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности аминотрансфераз любой степени, более чем у 80 % больных первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых 3 месяцев терапии.

Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ до уровня более чем в 3 раза относительно ВГН и повышение концентрации общего билирубина более чем в 2 раза относительно ВГН без сопутствующего повышения активности щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза относительно ВГН наблюдалось у менее чем 0,1 % пациентов при отсутствии альтернативных причин (см. разделы «Способ применения и дозы», подраздел «Изменение дозы при негематологических нежелательных реакциях» и «Побочное действие»). Этот результат был получен в исследовании рака молочной железы при комбинировании бозутиниба с летрозолом.

У пациентов, получающих бозутиниб, в течение первых 3 месяцев терапии, а также при наличии соответствующих клинических показаний, необходим ежемесячный мониторинг функции печени. При повышении активности аминотрансфераз возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Диарея/рвота

На фоне терапии бозутинибом возможно развитие диареи, тошноты, рвоты и болей в области живота. При данных нежелательных реакциях проводится стандартная терапия, в том числе противодиарейными, противорвотными лекарственными средствами, и/или инфузионная терапия. Дополнительно к этому также возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes). В связи с этим следует избегать одновременного применения бозутиниба и домперидона. Его возможно применять только в случае, если другие препараты не эффективны. В этой ситуации следует оценить соотношение польза-риск для пациента, а также следует проводить мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT.

Миелосупрессия

Терапия бозутинибом может быть связана с развитием миелосупрессии (анемии, нейтропении и тромбоцитопении).

Пациентам с ХМЛ Ph+, получавшим ранее противоопухолевую терапию, на фоне приема бозутиниба необходимо выполнение развернутого анализа крови 1 раз в неделю в течение первого месяца терапии и далее 1 раз в месяц (или при наличии соответствующих клинических показаний).

При развитии миелосупрессии возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Задержка жидкости

Терапия бозутинибом может быть связана с развитием задержки жидкости, в том числе перикардального, плеврального выпотов, отека легких и/или периферических отеков. Необходимо проведение соответствующего мониторинга пациентов и, при необходимости, проведение стандартной терапии. Дополнительно к этому, при данных нежелательных явлениях возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Повышение липазы плазмы крови

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение липазы плазмы крови наблюдается в сочетании с клиническими симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести диагностический поиск с целью исключения панкреатита.

Инфекции

Применение бозутиниба может предрасполагать к развитию бактериальных, грибковых, вирусных инфекций или протозойных инфекций.

Проаритмический потенциал

Отмечались случаи удлинения интервала QTc, зарегистрированные на ЭКГ, без признаков аритмии.

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать

удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)). Гипокалиемия и гипомagneмия могут усугублять этот эффект.

Рекомендуется провести исследование ЭКГ перед началом терапии, а также периодически во время терапии на предмет удлинения интервала QTc. Гипокалиемию и гипомagneмию необходимо скорректировать до начала терапии, а во время терапии следует периодически проводить контроль концентрации калия и магния в плазме крови. Бозутиниб не удлиняет интервал QT при его приеме в рекомендуемой дозе (500 мг в сутки, во время приема пищи) и в условиях, приводящих к созданию супратерапевтических концентраций препарата в плазме крови. Случаев удлинения интервала QT > 450 мс или повышения данного показателя относительно исходного уровня на >30 мс у пациентов, принимающих бозутиниб или бозутиниб одновременно с кетоконазолом, не регистрировалось.

Ингибиторы изофермента цитохром P-450 (CYP)3A

При одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A возможно повышение значений экспозиции бозутинибу. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Индукторы изофермента CYP 3A

При одновременном приеме с индукторами изофермента CYP3A возможно снижение значений экспозиции бозутиниба. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени (при исходном обследовании), рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции почек

У пациентов, получающих терапию бозутинибом, отмечали постепенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Следует проводить мониторинг функции почек у пациентов, получающих терапию бозутинибом, в начале терапии и периодически в течение терапии. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у которых уже скомпрометирована функция почек или имеются факторы риска нарушения работы почек. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек

средней и тяжелой степени (при исходном обследовании) рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Реактивация вируса гепатита В

Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, которые являются носителями вируса и получают терапию другими ингибиторами тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). В некоторых случаях отмечалось развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к необходимости трансплантации печени или летальному исходу.

Следует рассмотреть возможность проведения тестирования на наличие вируса гепатита В (HBV) у пациентов, которым планируется проведение терапии бозутинибом. Для пациентов с положительным результатом тестирования на вирус гепатита В (включая пациентов с заболеванием в активной стадии) и для пациентов, у которых наблюдаются положительные результаты тестирования на инфекцию HBV в период терапии необходимо получить консультацию врача, специализирующегося на заболеваниях печени и лечении гепатита В. Состояние пациентов-носителей HBV, которым требуется лечение бозутинибом, должно тщательно контролироваться на предмет развития признаков или симптомов активации инфекции HBV в период терапии и в течение нескольких месяцев после завершения лечения.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами

Исследований влияния бозутиниба на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводилось. Пациенты, у которых на фоне приема бозутиниба отмечается развитие головокружения, утомляемости, нарушений зрения или других нежелательных эффектов, характеризующихся потенциальным влиянием на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами, должны воздерживаться от этих видов деятельности в течение всего периода сохранения данных нежелательных эффектов.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 500 мг.

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/Аклар/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

«Эксцелла ГмбХ», Германия

Нюрнбергер Штр. 12, 90537 Фойхт, Германия

Выпускающий контроль качества:

«Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации
инновационных препаратов



С.А. Осипова

