

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бозутиниб.

Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На изломе ядро от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета, допускаются вкрапления.

Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На изломе ядро от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета, допускаются вкрапления.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ показан для лечения взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с:

- впервые диагностированным хроническим миелолейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе;
- хроническим миелолейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предыдущей терапии хотя бы одним из

ингибиторов тирозинкиназ, включая иматиниб, нилотиниб или дазатиниб.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения пациентов с ХМЛ.

Режим дозирования

Впервые диагностированный ХМЛ Ph+ в хронической фазе

Рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ составляет 400 мг 1 раз в сутки.

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

Рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ составляет 500 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность терапии

Терапию препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимости к терапии.

Пропуск дозы

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

Повышение дозы

Доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ может быть повышена на 100 мг в сутки до максимума 600 мг 1 раз в сутки у пациентов, у которых в течение терапии не достигнуты полные гематологические, цитогенетические или молекулярные ответы, а также у которых не отмечаются тяжелые (≥ 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 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 препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ. При повышении активности аминотрансфераз в ≥ 3 раза относительно ВГН, сопровождающейся повышением концентрации билирубина в >2 раза относительно ВГН и активности щелочной фосфатазы в <2 раза относительно ВГН, терапию препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ следует отменить (см. раздел 4.4).

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 препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ; после разрешения нежелательного явления до уровня, соответствующего ≤ 1 степени, возможно возобновление приема препарата в дозе 400 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.4).

При развитии других видов клинически значимой негематологической токсичности средней или тяжелой степени тяжести необходимо приостановить прием препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ; 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 Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, 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. Изменение дозы препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ 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.
--	--

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Для лиц пожилого возраста нет необходимости в рекомендации специальной дозы. В связи с ограниченной информацией по применению бозутиниба у лиц пожилого возраста следует проявлять осторожность в отношении этих пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Впервые диагностированный ХМЛ Ph+ в хронической фазе

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин по формуле Кокрофта — Голта) рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ составляет 300 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин по формуле Кокрофта — Голта) рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ составляет 200 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Повышение дозы бозутиниба до 400 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, а также до 300 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести возможно рассматривать только в том случае, 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 Кокрофта — Голта) рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ составляет 400 мг один раз в сутки (см. раздел 4.4 и 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин по формуле Кокрофта — Голта) рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ составляет 300 мг один раз в сутки (см. раздел 4.4 и 5.2).

Повышение дозы бозутиниба до 500 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, а также до 400 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести возможно рассматривать только в том случае, 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.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с ранее существующим нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней тяжести рекомендуемая доза препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ

составляет 200 мг один раз в сутки. Клинические данные, касающиеся эффективности бозутиниба в дозе 200 мг 1 раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени при ХМЛ отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность бозутиниба у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ предназначен для приема внутрь 1 раз в сутки, во время приема пищи (см. раздел 5.2). Прописанную дозу препарата необходимо принимать каждый день в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бозутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции печени

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

Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ до уровня в ≥ 3 раза относительно ВГН и повышение концентрации общего билирубина в ≥ 2 раза относительно ВГН с активностью щелочной фосфатазы в < 2 раза относительно ВГН наблюдалось менее чем у 0,1 % пациентов при отсутствии альтернативных причин (см. разделы 4.2 и 4.8). 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 aminotransferаз возможны временное прекращение терапии препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы 4.2 и 4.8).

Диарея/рвота

Лечение бозутинибом связано с диареей и рвотой, следовательно, пациенты с недавно перенесенными или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны

желудочно-кишечного тракта должны применять препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ с осторожностью и только после тщательной оценки соотношения пользы и риска, поскольку соответствующие пациенты были исключены из клинических исследований. Лечение пациентов с диареей и рвотой следует проводить с применением стандартов ухода, включая применение противодиарейных или противорвотных лекарственных средств и/или восстановление объема потерянной жидкости. Кроме того, при диарее и рвоте также возможны временная приостановка терапии препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, снижение его дозы и/или прекращение терапии препаратом (см. разделы 4.2 и 4.8).

Противорвотное средство домперидон может удлинять интервал QT (QTc) и вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Таким образом, следует избегать одновременного применения бозутиниба с домперидоном. Данный препарат должен применяться только в том случае, если другие лекарственные препараты не эффективны. В таких ситуациях индивидуальная оценка соотношения пользы и риска является обязательной, а за пациентами следует вести наблюдение на предмет удлинения интервала QTc.

Повышение активности липазы в плазме крови

Наблюдалось повышение активности липазы в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае, если повышение активности липазы сопровождается абдоминальными симптомами, то лечение препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ следует прервать и рассмотреть соответствующие диагностические мероприятия для того, чтобы исключить возможность панкреатита (см. раздел 4.2).

Инфекции

Бозутиниб может вызывать предрасположенность пациентов к бактериальным, грибковым, вирусным или протозойным инфекциям.

Проаритмический потенциал

Отмечались случаи удлинения интервала QTc, зарегистрированные на ЭКГ, без признаков аритмии. Пациентам с предрасположенностью к удлинению интервала QTc в анамнезе, у которых наблюдались неконтролируемые или значимые заболевания сердца, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию или пациентам, принимающим лекарственные средства, о которых известно, что они удлиняют интервал QTc (например, антиаритмические лекарственные препараты и другие вещества, которые могут удлинять интервал QTc (см. раздел 4.5)), препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ

следует применять с осторожностью. Наличие у пациента гипокалиемии и гипомagneмии может в дальнейшем усилить этот эффект.

Рекомендуется проводить мониторинг на предмет влияния на QTc, а исходную электрокардиограмму (ЭКГ) рекомендуется проводить до начала лечения препаратом Бозутиниб и по клиническим показаниям. Необходимо провести коррекцию гипокалиемии или гипомagneмии до начала терапии препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ и периодически проводить их мониторинг во время лечения. 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.

Тяжелые кожные реакции

Бозутиниб может вызвать тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Применение препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ должно быть полностью прекращено для пациентов, у которых наблюдаются тяжелые кожные реакции во время лечения.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие возможного возникновения синдрома лизиса опухоли коррекция клинически значимого обезвоживания и лечение в связи с увеличением содержания мочевой кислоты рекомендуется до начала лечения препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ (см. раздел 4.8).

Миелосупрессия

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

Пациентам с ХМЛ Ph⁺, получавшим ранее противоопухолевую терапию, на фоне приема препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ 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.

Пациентам с впервые диагностированным ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе необходимо выполнение развернутого анализа крови 1 раз в неделю в течение первых 3 месяцев терапии или при наличии соответствующих клинических показаний.

При развитии миелосупрессии возможны временное прекращение терапии препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы 4.2 и 4.8).

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 препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы 4.2 и 4.8).

Ингибиторы изофермента цитохром Р-450 (СYP)3A

При одновременном приеме с ингибиторами изофермента СYP3A возможно повышение значений экспозиции бозутиниба. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A (см. раздел 4.5).

Индукторы изофермента СYP3A

При одновременном приеме с индукторами изофермента СYP3A возможно снижение значений экспозиции бозутиниба. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента СYP3A (см. раздел 4.5).

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 тяжести (при исходном обследовании) рекомендуется применение препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ в меньшей начальной дозе (см. разделы 4.2 и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов, получающих терапию бозутинибом, отмечали постепенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

Лечение бозутинибом может привести к клинически значимому снижению функции почек у пациентов с ХМЛ. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших бозутиниб, с течением времени наблюдалось снижение pСКФ. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное отклонение pСКФ от исходного уровня составило 11,1 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,1 мл/мин/1,73 м² через 5 лет для пациентов на фоне терапии. У пациентов с ХМЛ, ранее не получавших лечение, принимавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение pСКФ составило 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,0 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 16,6 мл/мин/1,73 м² через 10 лет на фоне терапии. У ранее леченных пациентов с ХФ и поздней стадией ХМЛ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение pСКФ составило 7,6 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,3 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 15,9 мл/мин/1,73 м² через

10 лет для пациентов на фоне терапии. У пациентов с Rn+ ХМЛ, ранее получавших лечение одним или более ингибитором тирозинкиназ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение рСКФ от исходного уровня составило 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,5 мл/мин/1,73 м² через 4 года на фоне терапии.

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 степеней тяжести (при исходном обследовании) рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы 4.2 и 5.2).

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.

Монголоидная раса

По данным популяционного фармакокинетического анализа у представителей монголоидной расы наблюдались более низкие значения клиренса, что приводило к нарушению экспозиции. Поэтому, этих пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития нежелательных реакций, особенно в случае повышения дозы.

Фоточувствительность

Следует избегать или минимизировать воздействие прямых солнечных лучей или ультрафиолетового (УФ) излучения в связи с риском развития фоточувствительности на фоне терапии бозутинибом. Пациентам следует рекомендовать использовать такие средства защиты от солнца, как ношение защитной одежды или применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб

Ингибиторы изофермента CYP3A

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

Следует с осторожностью применять препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A.

Также рекомендуется подбор альтернативных вариантов сопутствующей терапии, характеризующихся отсутствием ингибирующего влияния или минимальным ингибирующим влиянием на ферменты CYP3A.

При необходимости одновременного применения бозутиниба с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A следует рассмотреть возможность приостановки терапии препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ или снижения дозы бозутиниба.

При одновременном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) пятикратно в дозе 400 мг в сутки с бозутинибом в дозе 100 мг натошак кетоконазол увеличил значение $C_{\max}$ бозутиниба в 5,2 раза, а значение AUC бозутиниба увеличилось в 8,6 раза по сравнению с монотерапией бозутинибом.

При одновременном применении апрепитанта (умеренного ингибитора изофермента CYP3A) однократно в дозе 125 мг с бозутинибом в дозе 500 мг однократно

после еды отмечалось повышение значений $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза и AUC бозутиниба в 2 раза по сравнению с монотерапией бозутинибом.

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ 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.

При одновременном применении рифампицина шестикратно в дозе 600 мг в сутки с бозутинибом в дозе 500 мг однократно отмечалось повышение значений $C_{\max}$ и бозутиниба до 14 % и AUC бозутиниба — до 6 % от соответствующих значений при приеме бозутиниба после приема пищи в монотерапии.

Следует с осторожностью применять препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ одновременно со слабыми индукторами изофермента CYP3A.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ следует применять с осторожностью при одновременном 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). Растворимость бозутиниба в воде *in vitro* зависит от pH. При однократном приеме бозутиниба внутрь в дозе 400 мг одновременно с многократным приемом лансопризола внутрь в дозе 60 мг (оба препарата принимались натощак) 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 лекарственные препараты

При одновременном применении бозутиниба однократно в дозе 500 мг и дабигатрана этексилата мезилата однократно в дозе 150 мг (субстрата P-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 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 OCT 2, но может иметь потенциал ингибировать BCRP в желудочно-кишечном тракте и OCT1.

Антиаритмические лекарственные препараты и другие средства, которые могут увеличить интервал QT

Пациентам, у которых наблюдается или может развиваться удлинение интервала QT, включая пациентов, которые принимают антиаритмические лекарственные препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные препараты, которые могут привести к удлинению интервала QT, такие как хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин (см. раздел 4.4), препарат Бозутиниб-ДЖИЭФСИ следует применять с осторожностью.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Бозутиниб-ДЖИЭФСИ и в течение не менее 1 месяца после приема последней дозы препарата. Кроме того, пациентам следует сообщать, что рвота или диарея может снизить эффективность пероральных контрацептивов, предотвращая полное всасывание.

Беременность

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.

Не рекомендуется применение препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ в период беременности, а также у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацептивы.

Лактация

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

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния бозутиниба на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводилось. Пациенты, у которых на фоне приема препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ отмечается развитие головокружения, утомляемости, нарушений зрения или других нежелательных эффектов (см. раздел 4.8), 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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов в соответствии с Медицинским словарем нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения нежелательных реакций определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В таблице 2 представлены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы при применении бозутиниба в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде.

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении бозутиниба в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекционные заболевания дыхательных путей (в том числе инфекции нижних дыхательных путей,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
		вирусные инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей) Назофарингит
	Часто	Пневмония (в том числе атипичная пневмония, пневмония, пневмония бактериальная, пневмония грибковая, пневмония некротизирующая, пневмония стрептококковая) Грипп (в том числе грипп H1N1, грипп) Бронхит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Синдром лизиса опухоли**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения (в том числе уменьшение количества тромбоцитов) Нейтропения (в том числе уменьшение количества нейтрофилов) Анемия (в том числе уменьшение содержания гемоглобина)
	Часто	Лейкопения (в том числе уменьшение количества лейкоцитов)
	Нечасто	Фебрильная нейтропения Гранулоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Анафилактический шок Лекарственная гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Дегидратация Гиперкалиемия Гипофосфатемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение Дисгевзия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Перикардальный выпот Удлинение интервала QT на ЭКГ (в том числе синдром удлиненного QT)
	Нечасто	Перикардит
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия (в том числе повышение артериального давления, повышение систолического артериального давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ Кашель
	Часто	Плевральный выпот
	Нечасто	Легочная гипертензия Дыхательная недостаточность Острый отек легких
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея Рвота Тошнота Боль в животе (в том числе дискомфорт в животе, боль в нижних отделах живота, боль в верхних отделах живота, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте)
	Часто	Гастрит Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кишечное кровотечение, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта)
	Нечасто	Панкреатит (в том числе острый панкреатит)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение активности аланин-аминотрансферазы Повышение активности аспартат-аминотрансферазы
	Часто	Гепатотоксичность (в том числе гепатит, токсический гепатит, токсическое поражение печени, дисфункция печени) Нарушение функции печени (в том числе отклонение от нормы показателей функции печени, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфераз) Увеличение содержания билирубина в крови (включая гипербилирубинемия) Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
	Нечасто	Повреждение печени (в том числе лекарственное поражение печени)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь (в том числе генерализованная сыпь, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь)
	Часто	Крапивница Акне Кожный зуд
	Нечасто	Эксфолиативная сыпь Лекарственная сыпь
	Редко	Полиморфная эритема
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса — Джонсона** Токсический эпидермальный некролиз**
Нарушения со стороны мышечной,	Очень часто	Боль в суставах Боль в спине

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Острое поражение почек Почечная недостаточность Нарушение функции почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия Утомляемость (в том числе недомогание, астения) Отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, отек, периферический отек, периорбитальный отек)
	Часто	Боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки) Боль
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение активности липазы (в том числе гиперлипаземия)
	Часто	Увеличение содержания креатинина крови Повышение активности амилазы Повышение активности креатинфосфокиназы в крови

Примечание: ** Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе пострегистрационного периода.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA04

Механизм действия

Бозутиниб принадлежит к классу ингибиторов киназ. Бозутиниб ингибирует патологическую киназу BCR-ABL, обуславливающую развитие хронического миелолейкоза. 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.

Фармакодинамические эффекты

Воздействие бозутиниба на скорректированные значения интервала QT при приеме в дозе 500 мг у здоровых добровольцев оценивали в ходе рандомизированного, двойного слепого с применением однократной дозы (в отношении бозутиниба), перекрестного исследования с контролем плацебо и моксифлоксацином в открытом режиме.

Данные этого исследования указывают на то, что бозутиниб не удлиняет интервал QT у здоровых добровольцев в рекомендуемой дозе 500 мг в сутки во время еды и в условиях, которые приводят к концентрациям в плазме крови, превышающим терапевтические.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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. Лансопразол приводил к снижению воздействия бозутиниба (см. раздел 4.5).

Распределение

После однократного приема бозутиниба в дозе 120 мг внутривенно средний объем распределения бозутиниба 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.

Биотрансформация

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-деметилованный (M5) бозутиниб; в меньших количествах присутствовал бозутиниба N-оксид (M6). Системное воздействие N-деметилованного 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 кале 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 изофермент 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.

Экскреция

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 бозутиниба. Основной путь выведения — через кишечник (91,3 % от введенной дозы); 3,29 % от введенной дозы выводится почками. Экскреция препарата была быстрой: 75 % от введенной дозы выводилось через 96 ч. Экскреция неизмененного бозутиниба почками была низкой, приблизительно 1 % от введенной дозы.

Особые группы пациентов

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 $T_{1/2}$ 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 бозутиниб в дозе 500 мг в сутки (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер

Повидон К-25

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной банке или контурной ячейковой упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой лакированной печатной и фольги алюминиевой ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.

По 2 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток или 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, дом 54А, пом. 1

Тел.: +7 (812) 779 30 27

e-mail: info@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, дом. 54А, пом. 1

Тел.: +7 (812) 779 30 27

e-mail: info@gphc.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бозутиниб-ДЖИЭФСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.