

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

Бозулиф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бозулиф, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бозутиниб.

Бозулиф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бозулиф, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бозулиф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «100» - на другой стороне.

Бозулиф, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

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

Бозутиниб показан для лечения:

- впервые диагностированного хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе (ХФ) у взрослых;
- 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, 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 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.

Терапию бозутинибом 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; необходимо принять обычную назначенную дозу на следующий день.

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 (≥ 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 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 бозутинибом; 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 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.
---	--

Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Пациенты 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Бозулиф у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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.

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 aminотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) в сыворотке крови.

Повышение активности aminотрансфераз обычно происходило на ранней стадии лечения (среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности aminотрансфераз любой степени, более чем у 80 % пациентов первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых 3 месяцев). Пациенты, получающие бозутиниб, должны сдать анализы на биохимические показатели функции печени перед началом лечения, а затем ежемесячно в течение первых 3-х месяцев лечения и по клиническим показаниям.

Пациентам при повышении активности аминотрансфераз следует временно приостановить прием бозутиниба (с последующим снижением дозы после восстановления показателей до 1 степени тяжести или исходного уровня) и/или прекратить прием бозутиниба. Повышение активности аминотрансфераз, особенно при условии одновременного повышения концентрации билирубина, может быть ранним показателем лекарственного поражения печени, при этом лечение этих пациентов следует проводить соответствующим образом (см. разделы 4.2 и 4.8).

Диарея/рвота

На фоне терапии бозутинибом возможно развитие диареи и рвоты, следовательно, пациенты с недавними или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта должны применять данный лекарственный препарат с осторожностью и только после тщательной оценки соотношения польза-риск, поскольку соответствующие пациенты были исключены из клинических исследований. Лечение пациентов с диареей и рвотой проводится с применением стандартной терапии, в том числе противодиарейными или противорвотными лекарственными препаратами, и/или восстановлением объема потерянной жидкости. Дополнительно диарею и рвоту можно контролировать временным прекращением терапии бозутинибом, снижением его дозы и/или полной отменой препарата (см. разделы 4.2 и 4.8). Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT (QTc) и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes); следовательно, следует избегать одновременного применения бозутиниба и домперидона. Его возможно применять только в случае, если другие лекарственные препараты не эффективны. В этих ситуациях индивидуальная оценка соотношения польза-риск является обязательной, а за пациентами следует вести наблюдение на предмет удлинения интервала QTc.

Миелосупрессия

Терапия бозутинибом связана с развитием миелосупрессии, которая определяется как анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Необходимо выполнение 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 необходимо/может назначаться временное прекращение терапии бозутинибом, 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 выпота, плеврального выпота, отека легких и/или периферических отеков. Необходимо проведение соответствующего мониторинга пациентов и проведение стандартной терапии. Дополнительно к этому задержку жидкости можно контролировать временным прекращением терапии бозутинибом, снижением его дозы и/или полной отменой препарата (см. разделы 4.2 и 4.8).

Липаза в сыворотке крови

Наблюдалось повышение значений сывороточной липазы. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение активности липазы наблюдается в сочетании с абдоминальными симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести соответствующие диагностические мероприятия с целью исключения панкреатита (см. раздел 4.2).

Инфекции

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

Проаритмический потенциал

При использовании автоматизированного прибора для измерения было отмечено удлинение интервала QTc без признаков аритмии. Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с удлинением интервала QTc в анамнезе или с факторами, predisposing к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечными заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные препараты, о которых известно, что они удлиняют интервал QTc (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QTc (см. раздел 4.5)). Наличие гипокалиемии и гипомagneмии может усугублять этот эффект.

Рекомендуется проводить мониторинг влияния приема препарата на QTc, а до начала терапии бозутинибом и по клиническим показаниям рекомендуется сделать исходную электрокардиограмму (ЭКГ). Необходимо провести коррекцию гипокалиемии или гипомagneмии до применения бозутиниба и периодически проводить их мониторинг во время терапии.

Нарушение функции почек

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 расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF). У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное отклонение pCKF 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 pCKF 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 для пациентов на фоне терапии. У ранее леченных пациентов с ХФ и поздней стадией ХМЛ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение pCKF 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 ХМЛ Ph+, ранее получавших лечение одним или более ингибиторами тирозинкиназ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение pCKF 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 для пациентов на фоне терапии.

Важно, чтобы до начала лечения оценивалась функция почек, а в ходе лечения бозутинибом периодически проводился мониторинг функции почек. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у которых уже скомпрометирована функция почек или имеются факторы риска нарушения работы почек, включая сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать нефротоксичность, например, диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В исследовании нарушения функции 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 рекомендуется снижение дозы бозутиниба (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови, составляющим $> 1,5 \times \text{ВГН}$, были исключены из исследований ХМЛ. На основе популяционного фармакокинетического анализа было отмечено повышение показателей экспозиции (AUC) у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени в начале лечения во время исследования (см. разделы 4.2 и 5.2).

Клинические данные весьма ограничены ($n=3$) для пациентов с ХМЛ с нарушением функции почек средней степени, получающих увеличенную дозу 600 мг бозутиниба.

Монголоидная раса

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

Тяжелые кожные реакции

Бозутиниб может вызвать тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Применение бозутиниба должно быть окончательно прекращено для пациентов, у которых наблюдаются тяжелые кожные реакции во время терапии.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие возможного возникновения синдрома лизиса опухоли (СЛО) коррекция клинически значимого обезвоживания и лечение в связи с повышением уровня мочевой кислоты рекомендуются до начала терапии бозутинибом (см. раздел 4.8).

Реактивация вируса гепатита В

Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов, которые являются хроническими носителями вируса, возникшей у этих пациентов после применения ингибиторов 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 трансплантации печени или летальному исходу.

Следует проводить тестирование на инфекцию HBV у пациентов перед началом терапии бозутинибом. Необходимо получить консультацию врача, специализирующегося на заболеваниях печени и лечении гепатита В до начала терапии 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. 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 терапии (см. раздел 4.8).

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).

Ингибиторы изофермента цитохром Р-450 (СYP)3A

Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A, поскольку произойдет увеличение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел 4.5).

Рекомендуется, если возможно, подбирать альтернативные лекарственные препараты для совместного применения, не ингибирующие СYP3A или ингибирующие его незначительно.

Если имеется необходимость в применении мощного или умеренного ингибитора СYP3A во время терапии бозутинибом, то следует рассмотреть приостановку лечения бозутинибом или снижение дозы бозутиниба.

Индукторы изофермента СYP3A

Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента СYP3A, поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел 4.5).

Влияние приема пищи

Следует избегать употребления грейпфрутсодержащих продуктов, включая сок грейпфрута и другие продукты, которые являются известными ингибиторами СYP3A (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку дозировкой 100 мг или 500 мг, то есть по сути не содержит натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб

Ингибиторы изофермента СYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными ингибиторами изофермента СYP3A (включая, но не ограничиваясь, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, мибефрадил, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, телапревир, грейпфрутсодержащие продукты, включая грейпфрутовый сок) или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A (включая, но не ограничиваясь, флуконазол, ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, верапамил, ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир, апрепитант, кризотиниб, иматиниб), поскольку произойдет повышение концентрации бозутиниба в плазме крови.

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

Рекомендуется, если возможно, подбор альтернативных вариантов сопутствующей терапии, характеризующихся отсутствием ингибирующего влияния или минимальным ингибирующим влиянием на изофермент CYP3A.

При необходимости одновременного применения мощного или умеренного ингибитора изофермента CYP3A во время терапии бозутинибом следует рассмотреть вопрос о приостановке терапии бозутинибом или снижении дозы бозутиниба.

В исследовании у 24 здоровых пациентов, при совместном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) пятикратно, в дозе 400 мг в сутки, с бозутинибом в дозе 100 мг однократно натощак, кетоконазол увеличил значение $C_{\max}$ бозутиниба в 5,2 раза, и AUC бозутиниба в плазме крови – в 8,6 раза по сравнению с монотерапией бозутинибом.

В исследовании 20 здоровых участников, при совместном применении апрепитанта (умеренного ингибитора изофермента CYP3A) однократно в дозе 125 мг с бозутинибом в дозе 500 мг однократно после еды, апрепитант увеличивал значение $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза, и AUC бозутиниба в плазме крови – в 2 раза по сравнению с монотерапией бозутинибом.

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препараты травы зверобоя продырявленного) или умеренными индукторами изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин), поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови.

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 слабые индукторы изофермента CYP3A одновременно с бозутинибом.

При однократном приеме бозутиниба одновременно с шестикратным приемом рифампицина в суточной дозе 600 мг у 24 здоровых пациентов после приема пищи экспозиция бозутиниба ($C_{\max}$ и AUC в плазме крови) снизилась на 14 % и 6 %, соответственно, по сравнению с аналогичными значениями при приеме бозутиниба в дозе 500 мг в качестве монотерапии.

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). Бозутиниб проявляет

pH зависимую растворимость в воде *in vitro*. При однократном приеме бозутиниба внутрь (в дозе 400 мг) одновременно с многократным приемом лансопризола внутрь (в дозе 60 мг) в исследовании у 24 здоровых пациентов натошак, отмечалось снижение значений C_{max} и AUC бозутиниба до 54 % и 74 %, соответственно, относительно значений, наблюдавшихся при монотерапии бозутинибом (в дозе 400 мг).

Влияние бозутиниба на другие препараты

В исследовании у 27 здоровых пациентов при одновременном применении бозутиниба однократно в дозе 500 мг и дабигатрана этаксилата мезилата (субстрата P-*gp*) однократно в дозе 150 мг после приема пищи, бозутиниб не увеличил значений C_{max} и AUC дабигатрана в плазме крови по сравнению с монотерапией дабигатраном этаксилатом мезилатом. Клинические исследования показывают, что бозутиниб не проявляет клинически значимых P-*gp* ингибирующих эффектов.

В исследование *in vitro* было показано, что маловероятно возникновение межлекарственных взаимодействий, вызванных терапевтическими дозами бозутиниба, которые индуцируют метаболизм лекарственных препаратов, являющихся субстратами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

В исследованиях *in vitro* было показано, что в клинических условиях маловероятны межлекарственные взаимодействия, вызванные терапевтическими дозами бозутиниба, которые ингибируют метаболизм препаратов, являющихся субстратами CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5.

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 и транспортера органических катионов (OCT)2, 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 препараты, которые могут приводить к удлинению интервала QT, такие как, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Не рекомендуется применение бозутиниба в период беременности, а также у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацептивы. Женщинам, способным к деторождению, следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения бозутинибом и в течение не менее 1 месяца после приема последней дозы препарата. Кроме того, пациентка должна быть проинформирована о том, что рвота или диарея могут снизить эффективность оральных контрацептивов путем предотвращения полного всасывания.

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.

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.

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 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В общей сложности 1372 пациента с лейкозом получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в качестве монотерапии. Медиана продолжительности лечения составила 26,30 месяца (диапазон: от 0,03 до 170,49 месяца). У этих пациентов был впервые диагностирован ХМЛ в ХФ, либо у них имелся ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе или острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (ОЛЛ Ph+) при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. Из этой группы 268 (начальная доза 400 мг) и 248 (начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований III фазы, ранее не получавшими терапию по поводу ХМЛ, 60 пациентов (начальная доза 400 мг) были пациентами из исследования II фазы, ранее не получавшими терапию по поводу ХМЛ, 570 пациентов и 63 пациента (II фаза: начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований I/II фазы, которые ранее получали терапию по поводу Ph+ лейкозов, и 163 (начальная доза 500 мг) пациента из исследования IV фазы, ранее получавшие терапию по поводу ХМЛ. Медиана продолжительности лечения составила 55,1 месяца (диапазон: от 0,2 до 60,05 месяца), 61,6 месяца (от 0,03 до 145,86 месяца), 15,3 месяца (диапазон: от 0,3 до 21,8 месяца), 11,1 месяцев (диапазон: от 0,03 до 170,49 месяца), 30,2 месяцев (диапазон: от 0,2 до 85,6 месяца) и 37,80 месяца (диапазон: от 0,16 до 50,0) соответственно. Анализ данных по безопасности включал данные из завершеного исследования продленного наблюдения.

Имеется сообщение по меньшей мере об одной нежелательной реакции любой степени токсичности у 1349 пациентов (98,3 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными у ≥ 20 % пациентов, были: диарея (80,4 %), тошнота (41,5 %), боль в животе (35,6 %), тромбоцитопения (34,4 %), рвота (33,7 %), сыпь (32,8 %), повышение активности АЛТ (28,0 %), анемия (27,2 %), пирексия (23,4 %), повышение активности АСТ (22,5 %), повышенная утомляемость (32,0 %) и головная боль (20,3 %). По меньшей мере 1 нежелательная реакция 3 или 4 степени тяжести была зарегистрирована у 943 пациентов (68,7 %). Нежелательными реакциями 3 или 4 степени тяжести, зарегистрированными у ≥ 5 % пациентов, были: тромбоцитопения (19,7 %), повышение активности АЛТ (14,6 %), нейтропения (10,6 %), диарея (10,6 %), анемия (10,3 %), повышение уровня липазы (10,1 %), повышение активности АСТ (6,7 %) и сыпь (5,0 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Имеются сообщения о следующих нежелательных реакциях у пациентов в рамках клинических исследований бозутиниба (таблица 2). Они представляют оценку данных по нежелательным реакциям, полученных при анализе группы из 1372 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, или с ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, или с ОЛЛ Ph+, получивших по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в виде монотерапии. Эти нежелательные реакции представлены по системно-органному классам (СОК) и частоте возникновения. Категории частоты определяются 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 ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции на бозутиниб

Системно-органный класс	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 ($< 1/10\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	Инфекция дыхательных путей (в том числе инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных	Пневмония (в том числе атипичная пневмония, пневмония бактериальная, пневмония грибковая, пневмония некротизирующая,				

	путей), назофарингит	пневмония стрептококк овая), грипп (в том числе грипп H1N1), бронхит				
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Синдром лизиса опухоли **			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов), нейтропения (в том числе снижение количества нейтрофилов), анемия (в том числе снижение гемоглобина, снижение количества эритроцитов)	Лейкопения (в том числе снижение количества лейкоцитов)	Фебрильная нейтропения, гранулоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы		Лекарственная гиперчувствительность	Анафилактический шок			
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Дегидратация, гиперкалиеми я (в том числе повышение уровня калия в крови), гипофосфатем ия (в том числе понижение уровня фосфора в крови)				
Нарушения	Головокружение,	Дисгевзия				

со стороны нервной системы	головная боль					
Нарушения со стороны органа зрения		Звон в ушах				
Нарушения со стороны сердца		Перикардиальный выпот	Перикардит			
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз)				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Плевральный выпот, диспноэ, кашель	Легочная гипертензия (в том числе легочная артериальная гипертензия, повышенное легочное артериальное давление), дыхательная недостаточность	Острый отек легких (в том числе отек легких)			Интерстициальная болезнь легких
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе (в том числе дискомфорт в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте)	Желудочно-кишечное кровоотечение (в том числе анальное кровоотечение, желудочное кровоотечение, кишечное кровоотечение, кровоотечение из нижних отделов желудочно-				

		кишечного тракта, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних отделов желудочно- кишечного тракта), панкреатит (в том числе острый панкреатит), гастрит				
Нарушения со стороны печени и желчевыводя- щих путей		Гепатотоксич- ность (в том числе гепатит, токсический гепатит, дисфункция печени), нарушение функции печени (в том числе повышение уровня печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфе- раз)	Повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени, гепатоцеллюля- рное повреждение)			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (в том числе макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь), кожный зуд	Реакция фоточувствитель- ности (включая полиморфную световую	Полиморфная эритема, эксфолиативна- я сыпь, лекарственная сыпь			Синдром Стивена- Джонсона **, токсический эпидермальный некролиз **

		сыпь), крапивница, акне				
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в суставах, боль в спине	Миалгия				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Острое поражение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек				
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, периферические отеки, периорбитальный отек), пирексия, утомляемость (в том числе астения, недомогание)	Боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль				
Лабораторные данные	Повышение активности липазы (в том числе гиперлипаземия), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в том числе отклонение от нормы показателей АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня креатинина крови	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT), повышение активности амилазы (в том числе гиперамилаземия), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови,				

		повышение активности гаммаглутами лтрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови (в том числе гипербилируб инемия, повышение концентрации конъюгирован ного билирубина, повышение концентрации неконъюгиров анного билирубина крови)				
--	--	--	--	--	--	--

** Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приведены описания, основанные на оценке безопасности в популяции, включавшей 1372 пациента, которые получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба и имели впервые диагностированный ХМЛ в ХФ или у которых наблюдалась неэффективность или непереносимость предшествующей терапии по поводу ХМЛ в ХФ, фазе акселерации или бластном кризе либо ОЛЛ Ph+.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Из числа 372 пациентов (27,1 %) с зарегистрированной нежелательной реакцией анемия у 6 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине анемии. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 95 пациентов (25,5 %), 2 степени тяжести — у 135 (36,3 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 113 пациентов (30,4 %) и 4 степени тяжести — у 29 пациентов (7,8 %). Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 29 дней (диапазон: от 1 до 3999 дней) и медиана продолжительности явления составляла 22 дня (диапазон: от 1 до 3682 дней).

Из числа 209 (15,2 %) пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией нейтропении у 19 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине нейтропении. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 19 пациентов (9,1 %), 2 степени тяжести — у 45 (21,5 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 95 (45,5 %) пациентов и 4 степени тяжести — у 50 (23,9 %) пациентов. Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 56 дней (диапазон: от 1 до 1769 дней) и медиана продолжительности явления составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 913 дней).

Из числа 472 (34,4 %) пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией тромбоцитопения у 42 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине

тромбоцитопении. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 114 (24,2 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 88 (18,6 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 172 (36,4 %) пациентов и 4 степени тяжести — у 98 (20,8 %) пациентов. Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 28 дней (диапазон: от 1 до 1688 дней), а медиана продолжительности явления составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 3921 дней).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Среди пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией повышения активности АЛТ или АСТ (все степени тяжести) медиана времени до возникновения составляла 29 дней с диапазоном возникновения от 1 до 3995 дней для АЛТ и АСТ. Медиана продолжительности явления составляла 17 дней (диапазон: от 1 до 1148 дней) и 15 дней (диапазон: от 1 до 803 дней) для АЛТ и АСТ соответственно.

Два случая, соответствующих критериям лекарственного поражения печени (определяемых как одновременное повышение АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВГН с общим билирубином $> 2 \times$ ВГН и щелочной фосфатазой $< 2 \times$ ВГН), произошли без альтернативных причин у 2/1711 (0,1 %) пациентов, получавших лечение бозутинибом.

Реактивация вируса гепатита В

Реактивация гепатита В была зарегистрирована в связи с приемом ингибиторов тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). Некоторые случаи привели к острой печеночной недостаточности или фульминантному гепатиту, которые вызвали необходимость пересадки печени или стали причиной летального исхода (см. раздел 4.4).

Желудочно-кишечные нарушения

Из числа 1103 (80,4 %) пациентов, у которых наблюдалась диарея, у 14 пациентов лечение бозутинибом было прекращено вследствие этого явления. Сопутствующие препараты были применены для лечения диареи у 756 (68,5 %) пациентов. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 575 (52,1 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 383 (34,7 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 144 (13,1 %) пациентов; у 1 пациента (0,1 %) наблюдалось явление 4 степени тяжести. Среди пациентов с диареей медиана времени до первого явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 2702 дней), а медиана продолжительности явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 4247 дней).

Среди 1103 пациентов с диареей 218 пациентам (19,8 %) было приостановлено лечение, из числа этих пациентов у 208 (95,4 %) было возобновлено лечение бозутинибом. Из числа пациентов, для которых было возобновлено лечение, у 201 (96,6 %) пациента не наблюдалось последующих явлений, или для них не было прекращено лечение бозутинибом вследствие последующего явления диареи.

Нарушения со стороны сердца

У 7 пациентов (0,5 %) наблюдалось удлинение интервала QTcF (более 500 мс). У 11 пациентов (0,8 %) наблюдалось увеличение интервала QTcF > 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Пациенты с неконтролируемыми или значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая удлинение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем, не были включены в клинические исследования.

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20, +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Тел. отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

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 протеинкиназы, 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 (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.

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 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.

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 (М6). Системное воздействие *N*-деметилированного метаболита составило 25 % от исходного вещества, оксидхлорированного 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.

Элиминация

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.

Нарушение 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 4.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{клиренс креатинина (КК)} \leq 50 \text{ мл/мин}$) 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 4.2).

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, 102)
Кроскармеллоза натрия
Полоксамер
Повидон К-25
Магния стеарат

Пленочная оболочка

Бозулиф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Макрогол (полиэтиленгликоль 3350)
Тальк
Краситель железа оксид желтый (E172)

Бозулиф, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Макрогол (полиэтиленгликоль 3350)
Тальк
Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При упаковке на производственной площадке Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия:

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/Аklar/ПВХ и алюминиевой фольги.
По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

При упаковке на производственной площадке ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:
По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Соединенные Штаты Америки
Пфайзер Инк.
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, USA
Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Пфайзер Инновации»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Электронная почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан
Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Республика Беларусь
Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь
Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403
Тел.: +375 (17) 309-38-00
Факс: +375 (17) 309-38-19
Электронная почта: belarusro@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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