

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

Бозутиниб Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бозутиниб Фармасинтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бозутиниб Фармасинтез, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бозутиниб.

Бозутиниб Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бозутиниб Фармасинтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

Бозутиниб Фармасинтез, 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 Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от светло-жёлтого до жёлтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Бозутиниб Фармасинтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от жёлтого до темно-жёлтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Бозутиниб Фармасинтез, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой красно-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Бозутиниб Фармасинтез показан к применению для лечения у взрослых от 18 лет с:

- впервые диагностированным хроническим миелолейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе (ХФ);
- хроническим миелолейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе (ХФ), фазе акселерации (ФА) и бластной фазе (БФ), которые предварительно получали терапию одним или несколькими ингибиторами тирозинкиназы и для которых схемы лечения с применением иматиниба, нилотиниба и дазатиниба не считаются приемлемыми вариантами терапии.

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 Фармасинтез 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 Фармасинтез составляет 500 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность терапии

Терапию препаратом Бозутиниб Фармасинтез 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 Фармасинтез; необходимо принять обычную назначенную дозу на следующий день.

Повышение дозы

Доза препарата Бозутиниб Фармасинтез 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 препарата Бозутиниб Фармасинтез 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 Фармасинтез. 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез; 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 Фармасинтез; 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 Фармасинтез, 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 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 Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба 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 Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба 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 Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба 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 Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба 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 бозутиниба 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.

Однако, на основании фармакокинетического моделирования предполагается, что суточная доза в 200 мг для пациентов с легкой, средней или тяжелой печеночной недостаточностью (класса А, В или С по классификации Чайлд-Пью, соответственно) приведет к значениям площади под кривой «концентрация-время (AUC) аналогичным показателям AUC, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени, получающих рекомендованную начальную дозу (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

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

Способ применения

Препарат Бозутиниб Фармасинтез 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 aminотрансфераз

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

Повышение активности аминотрансфераз обычно происходило на ранней стадии лечения (среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности аминотрансфераз любой степени тяжести, более чем у 80% пациентов первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых 3 месяцев терапии). 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, 4.8).

Диарея/рвота

На фоне терапии бозутинибом возможно развитие диареи и рвоты, следовательно, пациенты с недавно перенесенными или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта должны применять препарат Бозутиниб Фармасинтез с осторожностью и только после тщательной оценки соотношения польза-риск, поскольку соответствующие пациенты были исключены из клинических исследований. Лечение пациентов с диареей и рвотой следует проводить с применением стандартной терапии, включая применение противодиарейных или противорвотных лекарственных препаратов и/или восстановление объема потерянной жидкости. Дополнительно диарею и рвоту можно контролировать временным прекращением терапии бозутинибом, снижением его дозы и/или прекращением терапии бозутинибом (см. разделы 4.2 и 4.8). Противорвотный препарат домперидон может удлинять интервал QT (QTc) и вызывать 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 таких 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 применяться 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 при лечении пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае, если повышение активности липазы сопровождается абдоминальными симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести соответствующие диагностические мероприятия с целью исключения панкреатита (см. раздел 4.2).

Инфекции

Применение бозутиниба может предрасполагать 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, предрасполагающими к удлинению интервала QTc с неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца, 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 гипوماгнемии 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 гипوماгнемии 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 (pСКФ). У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ хронической формы, 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 ХМЛ Ph+, ранее получавших лечение одним или более ингибитором тирозинкиназ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение pСКФ 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.

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 ангиотензинпревращающего 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 степеней 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 когорты пациентов с ХМЛ и 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) коррекцию клинически значимого обезвоживания и повышение уровня мочевой кислоты рекомендуются проводить 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 рассмотреть тестирование на инфекцию HBV у пациентов перед началом 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 до начала 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 (CYP)3A

Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A, поскольку произойдет увеличение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел 4.5).

Рекомендуется, если возможно, подбирать альтернативные лекарственные препараты для совместного применения, не ингибирующие CYP3A или ингибирующие его незначительно. Если имеется необходимость в применении мощного или умеренного ингибитора CYP3A во время терапии бозутинибом, то следует рассмотреть приостановку лечения бозутинибом или снижение дозы бозутиниба.

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A, поскольку это приведет к снижению 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 CYP3A (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб

Ингибиторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (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 CYP3A (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 ферменты CYP3A.

При необходимости одновременного применения мощного или умеренного ингибитора изофермента CYP3A во время терапии бозутинибом следует рассмотреть возможность приостановки терапии бозутинибом или снижения 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, а значение AUC бозутиниба в плазме крови увеличилось 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 2,0 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). 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) 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. Клиническое исследование показывает, что бозутиниб не проявляет клинически значимых P-gp ингибирующих эффектов.

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

В исследовании *in vitro* было показано, что в клинических условиях маловероятны межлекарственные взаимодействия, вызванные терапевтическими дозами бозутиниба, которые ингибируют метаболизм препаратов, являющихся субстратами изоферментов

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

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Бозутиниб Фармасинтез и в течение не менее 1 месяца после приема последней дозы препарата. Кроме того, пациентам следует сообщать, что рвота или диарея могут 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 Фармасинтез в период беременности, а также у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацептивы.

Лактация

Женщины, получающие бозутиниб, 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 бозутиниба отмечается развитие головокружения, утомляемости, нарушений зрения или других нежелательных реакций, 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 реакций.

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 ХФ, ФА 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, полученную при анализе группы из 1372 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, или с ХМЛ в ХФ, ФА 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-органным классам и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: 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 каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции на бозутиниб

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Инфекция дыхательных путей (в том числе инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции 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), бронхит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	

Нечасто	Синдром лизиса опухоли**
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Тромбоцитопения (в том числе понижение числа тромбоцитов), нейтропения (в том числе снижение числа нейтрофилов), анемия (в том числе снижение гемоглобина, снижение количества эритроцитов)
Часто	Лейкопения (в том числе снижение количества лейкоцитов)
Нечасто	Фебрильная нейтропения, гранулоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Лекарственная гиперчувствительность
Нечасто	Анафилактический шок
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Снижение аппетита
Часто	Дегидратация, гиперкалиемия (в том числе повышение уровня калия в крови), гипофосфатемия (в том числе понижение уровня фосфора в крови)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение, головная боль
Часто	Дисгевзия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Часто	Звон в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Перикардальный выпот
Нечасто	Перикардит
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Гипертензия (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Плевральный выпот, диспноэ, кашель
Часто	Легочная гипертензия (в том числе легочная артериальная гипертензия, повышенное легочное артериальное давление), дыхательная недостаточность

Нечасто	Острый отек легких (в том числе отек легких)
Частота неизвестна	Интерстициальная болезнь легких
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе (в том числе дискомфорт в животе, боль нижней части живота, боль в верхней части живота, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте)
Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочное кровотечение, кишечное кровотечение, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта), панкреатит (в том числе острый панкреатит), гастрит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Гепатотоксичность (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 aminотрансфераз)
Нечасто	Повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени, гепатоцеллюлярное повреждение)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Сыпь (в том числе макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь), кожный зуд
Часто	Реакции фоточувствительности (включая полиморфную световую сыпь), крапивница, акне
Нечасто	Полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственная сыпь
Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Боль в суставах, боль в спине
Часто	Миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Острое поражение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, отек, периферические отеки, периорбитальный отек), пирексия, утомляемость (в том числе астения, недомогание)
Часто	Боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	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
Часто	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 гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови (в том числе гипербилирубинемия, повышение концентрации конъюгированного билирубина, повышение концентрации неконъюгированного 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, ФА 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 тромбоцитопении 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).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 (см. раздел 5.1).

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 протеинкиназы; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA04

Механизм действия

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

Удлинение интервала QT (QTc)

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, плацебо- и открытого моксифлоксацин-контролируемого исследования.

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 90 (24) нг/мл и 2060 (448) нг•ч/мл после однократного приема бозутиниба в дозе 400 мг во время приема пищи у здоровых добровольцев и среднее значение $C_{\max}$ и AUC составили 112 (29) нг/мл и 2740 (790) нг•ч/мл после однократного приема бозутиниба в дозе 500 мг во время приема пищи у здоровых добровольцев, соответственно. 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 400 мг во время приема пищи у пациентов с ХМЛ средние значения $C_{\max}$ составляли 146 (20) нг/мл, а средние значения AUC – 2720 (442) нг•ч/мл и 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 (12) нг/мл, а средние значения AUC – 3650 (425) 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 $\leq 5\%$ 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 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.

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 бозутиниба. 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 почками была низкой, приблизительно 1 % от введенной дозы.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бозутиниб Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К30

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

Краситель железа оксид жёлтый (E172)

Бозутиниб Фармасинтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К30

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

Краситель железа оксид жёлтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Бозутиниб Фармасинтез, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К30

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской гигроскопичной. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2 контурных ячейковых упаковки № 14 или 4 контурных ячейковых упаковки № 7 вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачки

могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 1 банке вместе с листком вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачки могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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