

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2019 № 464
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17245/01/01
UA/17245/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2021 № 301

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
БОЗУЛІФ
(BOSULIF®)

Склад:

діюча речовина: бозутиніб;

1 таблетка по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що еквівалентно 100 мг бозутинібу;

1 таблетка по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що еквівалентно 500 мг бозутинібу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, полоксамер 188, повідон, магнію стеарат;

оболонка таблетки по 100 мг: Опадрай II жовтий 85F12390 (спирт полівініловий, титану діоксид, макрогол/поліетиленгліколь 3350, тальк, заліза оксид жовтий (E 172));

оболонка таблетки по 500 мг: Опадрай II червоний 85F15642 (спирт полівініловий, титану діоксид, макрогол/поліетиленгліколь 3350, тальк, заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 100 мг:

жовті, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «Pfizer» на одній стороні та «100» – на іншій;

таблетки по 500 мг:

червоні, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «Pfizer» на одній стороні та «500» – на іншій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E14.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Бозутиніб належить до фармакологічного класу лікарських засобів інгібіторів кіназ. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток хронічного мієлолейкозу (ХМЛ); також бозутиніб є інгібітором кіназ родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб має мінімальну інгібувальну активність відносно рецепторів PDGF і c-Kit.

У дослідженнях *in vitro* бозутиніб інгібує проліферацію та виживаність встановлених клітинних ліній ХМЛ, клітинних ліній Ph⁺ гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) та

виділені у пацієнтів первинних примітивних клітин ХМЛ. Крім того, бозутиніб інгібував 16 із 18 резистентних до іматинібу форм BCR-ABL, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. На тлі терапії бозутинібом відзначалося зменшення розмірів пухлини (ХМЛ) у безтимусних мишей, а також інгібування в мишей росту мієлоїдних пухлин, що експресують резистентні до іматинібу форми BCR-ABL. Бозутиніб також інгібує рецептори тирозинкіназ c-Fms, EphA і B рецептори, кінази сімейства Trk, кінази сімейства Axl, кінази сімейства Tec, ряд представників сімейства ErbB, безрецепторну тирозинкіназу Csk, серин/треонін кінази сімейства Ste20 і дві кальмодулінзалежні кінази.

Фармакодинаміка

У ході аналізу експозиція – відповідь щодо ефективності в клінічних дослідженнях спостерігалася залежність між експозицією препарату та вищою імовірністю відповіді. Аналіз експозиція – відповідь в клінічних дослідженнях щодо безпеки показав зв'язок між експозицією препарату та вищою імовірністю розвитку побічних реакцій.

Електрофізіологія серця

При застосуванні перорально однієї дози 500 мг препарату Бозуліф в комбінації з кетоконазолом (сильним інгібітором CYP3A) Бозуліф клінічно значуще не подовжує інтервал QT.

Клінічні дослідження

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосомою у хронічній фазі (ХФ Ph+), діагностований вперше

Ефективність препарату Бозуліф у пацієнтів із вперше діагностованим ХФ Ph+ ХМЛ було оцінено у дослідженні BFORE (відкритому багатоцентровому дослідженні фази 3 за участю дорослих пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі у порівнянні з застосуванням іматинібу).

Дослідження BFORE є подвійним відкритим рандомізованим багатоцентровим дослідженням, проведеним для оцінки ефективності та безпеки монотерапії препаратом Бозуліф у дозі 400 мг один раз добу у порівнянні з монотерапією іматинібом у дозі 400 мг один раз добу за участю дорослих пацієнтів з первинно діагностованим ХФ Ph+ХМЛ. У дослідженні було рандомізовано 536 пацієнтів (268 пацієнтів у кожній групі) з Ph+ або Ph-ХФ ХМЛ, діагностованим вперше (популяція intent-to-treat [ITT]), включаючи 487 пацієнтів з Ph+ ХМЛ, у яких перед початком дослідження спостерігалася експресія транскриптів b2a2 та/або b3a2 та кількість копій BCR-ABL >0 (модифікована популяція intent-to-treat [mITT]).

Рандомізацію було стратифіковано за шкалою Sokal та географічним регіоном. Усі пацієнти отримували лікування та/або знаходились під наглядом до 5 років. Ефективність була оцінена у популяції mITT. Основним показником ефективності була велика молекулярна відповідь (ВМВ) на 12-й місяць дослідження, визначена як рівень BCR-ABL $\leq 0,1\%$ за міжнародною шкалою (відповідає логарифмічному зменшенню ≥ 3 порівняно зі стандартизованим початковим рівнем) з оцінкою щонайменше 3000 ABL транскриптів центральною лабораторією. Додатково результати ефективності включали повну цитогенетичну відповідь (ПЦВ) через 12 місяців, визначену як відсутність Ph+ метафаз при аналізі ≥ 20 метафаз фарбованих хромосом, отриманих з пунктату кісткового мозку, або ВМВ у разі відсутності достатнього цитогенетичного оцінювання.

57% популяції mITT у даному дослідженні становили чоловіки, 77% були європеїдної раси, 19% – віком від 65 років. Медіана віку – 53 роки. Після щонайменше 12 місяців нагляду, 77,6% з 246 пацієнтів, які отримували бозутиніб, та 72,4% з 239 пацієнтів, які отримували іматиніб, продовжували лікування. Медіана тривалості лікування становила 14,3 місяця для препарату Бозуліф та 13,8 місяця для іматинібу.

Результати щодо ефективності, отримані в дослідженні BFORE, наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Зведені дані щодо великої молекулярної відповіді (ВМВ) на 12-й місяць та повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ) через 12 місяців по групам лікування у популяції mITT

	Бозутиніб	Іматиніб	2-бічне
--	-----------	----------	---------

Відповідь	N=246 n (%)	N=241 n (%)	p-значення
ВМВ на 12-й місяця (95% ДІ)	116 (47,2) (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	0,0200*
ПЦВ через 12 місяців (95% ДІ)	190 (77,2) (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	0,0075*

* Отримане за тестом КМХ, стратифіковане за географічним регіоном та шкалою Sokal при рандомізації.

ПЦВ – повна цитогенетична відповідь; ДІ – довірчий інтервал; тест КМХ – тест Кохрана–Мантеля–Хензеля; ВМВ – велика молекулярна відповідь; N/n – кількість пацієнтів.

Рівень ВМВ на 12-й місяць для всіх рандомізованих пацієнтів (популяція ІТТ) відповідав рівню у популяції mITT (46,6% [95% ДІ: 40,7; 52,6] у групі лікування бозутинібом та 36,2% [95% ДІ: 30,4; 41,9] у групі лікування іматинібом; співвідношення шансів 1,57 [95% ДІ: 1,10; 2,22]). Через щонайменше 12 місяців терапії у 5 пацієнтів з групи застосування бозутинібуму та 7 пацієнтів з групи застосування іматинібуму відбувся перехід до фази акселерації або бластного кризу ХМЛ.

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у фазі акселерації, бластному кризі та хронічній фазі у разі непереносимості або неефективності іматинібуму

Дослідження 200 (NCT00261846) – непорівняльне, відкрите, багатоцентрове дослідження за участю пацієнтів з ХМЛ з резистентністю або інтолерантністю до попередньої терапії – було проведено з метою оцінки ефективності та безпеки застосування дози препарату Бозуліф 500 мг один раз на добу пацієнтам з ХМЛ, у яких виявлено непереносимість або неефективність терапії іматинібом. Випробування включало окремі групи пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації, бластному кризі або хронічній фазі, які раніше отримували один інгібітор тирозинкінази (ІТК) (іматиніб) або декілька ІТК (застосування дазатинібуму та/або нілотинібуму після іматинібуму). Неефективність іматинібуму визначали як нездатність досягти або підтримувати будь-яке покращення гематологічних показників протягом 4 тижнів; неможливість отримати повну гематологічну відповідь (ПГВ) після 3 місяців терапії, цитогенетичну відповідь після 6 місяців терапії або велику цитогенетичну відповідь (ВЦВ) після 12 місяців терапії; прогресування захворювання після отримання попередньої цитогенетичної або гематологічної відповіді або наявність генетичної мутації в гені BCR-ABL, що пов'язана зі стійкістю до іматинібуму. Непереносимість іматинібуму визначали як нездатність переносити лікування іматинібом через явища токсичності, прогресування хвороби на фоні терапії або неможливість отримувати вищі дози препарату через явища токсичності. Визначення неефективності або непереносимості дазатинібуму та нілотинібуму є аналогічними до відповідних формулювань для іматинібуму. Після залучення у випробування 396 пацієнтів до протоколу дослідження було внесено поправку з метою виключення пацієнтів з відомою мутацією T315I.

Кінцевими точками ефективності для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували один ІТК (іматиніб), були швидкість досягнення ВЦВ до 24 тижня терапії та тривалість ВЦВ. Кінцевими точками ефективності для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували іматиніб і хоча б 1 додатковий ІТК, були кумулятивна швидкість досягнення ВЦВ до 24 тижня терапії та тривалість ВЦВ. Кінцевими точками ефективності для хворих на ХМЛ у фазі акселерації та бластного кризу, які раніше отримували лікування, були підтверджена повна гематологічна відповідь (ПГВ) та загальна гематологічна відповідь (ЗГВ).

У випробуванні взяли участь 546 хворих на ХМЛ у фазі акселерації, бластному кризі або хронічній фазі. 73% учасників дослідження були резистентними до іматинібуму, 27% – мали непереносимість іматинібуму. У цьому дослідженні 53% пацієнтів були чоловічої статі,

65% – європеїдної раси, 20% мали вік від 65 років. 506 пацієнтів з 546, які отримували лікування, вважалися придатними для проведення оцінки цитогенетичної або гематологічної ефективності терапії. Придатними для такої оцінки були пацієнти, що отримали принаймні одну дозу препарату Бозуліф та мали достовірну оцінку ефективності на вихідному рівні. Серед придатних для оцінки пацієнтів 262 особи були хворими на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували один ІТК (імаїніб); 112 осіб – хворі на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували імаїніб і хоча б 1 додатковий ІТК; 132 особи – хворі на прогресуючий ХМЛ, які раніше отримували хоча б один ІТК.

Медіана тривалості лікування препаратом Бозуліф становила 26 місяців для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували один ІТК (імаїніб); 9 місяців – для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували імаїніб і хоча б 1 додатковий ІТК; 10 місяців – для хворих на ХМЛ у фазі акселерації, які раніше отримували хоча б імаїніб; та 3 місяці – для хворих на ХМЛ при бластному кризі, які раніше отримували хоча б імаїніб.

Результати ефективності терапії впродовж 24 тижнів та ВЦВ у будь-який час наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати ефективності терапії у хворих на ХМЛ з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у хронічній фазі, у яких виявлено непереносимість або неефективність терапії імаїнібом

Показник ефективності	Попереднє лікування лише імаїнібом (можна оцінити; N=262) n (%)	Попереднє лікування імаїнібом, дазатинібом або нілотинібом (можна оцінити; N=112) n (%)
24 тиждень лікування ВЦВ (95% ДІ)	105 (40,1) (34,1; 46,3)	29 (25,9) (18,1; 35,0)
ВЦВ у будь-який час	156 (59,5) (53,3; 65,5)	45 (40,2) (31,0; 49,9)

ДІ – довірчий інтервал, ВЦВ – велика цитогенетична відповідь, N/n – кількість пацієнтів.

Аналіз даних довготривалого спостереження здійснювали на основі даних моніторингу тривалістю мінімум 60 місяців для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували один ІТК (імаїніб), та мінімум 48 місяців – для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували імаїніб і хоча б 1 додатковий ІТК. У 59,5% хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували один ІТК (імаїніб) та досягли ВЦВ у будь-який час, не було визначено медіани тривалості ВЦВ. У 65,4% та 42,9% таких хворих ВЦВ тривала щонайменше 18 та 54 місяці відповідно. У 40,2% хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували імаїніб і хоча б 1 додатковий ІТК та досягли ВЦВ у будь-який час, не було визначено медіани тривалості ВЦВ. Серед цих пацієнтів у 64,4% та 35,6% хворих ВЦВ тривала щонайменше 9 та 42 місяці відповідно. Із 403 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі, які отримували лікування, 20 пацієнтів мали підтверджений перехід хвороби у фазу акселерації або бластного кризу під час терапії препаратом Бозуліф.

Результати ефективності 48-тижневої терапії у пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації або бластному кризі, які раніше отримували хоча б імаїніб, наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати ефективності терапії у хворих на ХМЛ у фазі акселерації або бластному кризі, які раніше отримували принаймні імаїніб

Показник ефективності	ХМЛ у фазі акселерації (можна оцінити; N=72) n (%)	ХМЛ у фазі бластного кризу (можна оцінити; N=60) n (%)

ПГВ ^a на 48 тижні лікування (95% ДІ)	22 (30,6) (20,2; 42,5)	10 (16,7) (8,3; 28,5)
ЗГВ ^a на 48 тижні лікування (95% ДІ)	41 (56,9) (44,7; 68,6)	17 (28,3) (17,5; 41,4)

ДІ – довірчий інтервал, ЗГВ – загальна гематологічна відповідь, ПГВ – повна гематологічна відповідь, N/n – кількість пацієнтів

^a Загальна гематологічна відповідь (ЗГВ) – велика гематологічна відповідь (повна гематологічна відповідь + відсутність ознак лейкозу) або повернення до хронічної фази.

Усі відповіді підтверджували після 4 тижнів терапії.

Повна гематологічна відповідь (ПГВ) для ХМЛ у фазі акселерації або бластного кризу: кількість лейкоцитів менше або дорівнює верхній межі норми (ВМН), прийнятій у медичній установі; кількість тромбоцитів $100\ 000/\text{мм}^3$ або більше та менше $450\ 000/\text{мм}^3$; абсолютне число нейтрофілів (АЧН) $1,0 \times 10^9/\text{л}$ або більше; відсутність бластів або промієлоцитів у периферійній крові; менше 5% мієлоцитів та метамієлоцитів у кістковому мозку; менше 20% базофілів у периферійній крові; відсутність патологічного процесу за межами кісткового мозку. Відсутність ознак лейкозу: стан пацієнта відповідає усім іншим критеріям ПГВ; допускається наявність тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів $20\ 000/\text{мм}^3$ або більше та менше $100\ 000/\text{мм}^3$) та/або нейтропенії (АЧН $0,5 \times 10^9/\text{л}$ або більше та менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$). Повернення до хронічної фази: зникнення ознак фаз акселерації або бластного кризу зі збереженням характеристик хронічної фази.

Аналіз даних довготривалого спостереження здійснювали на основі даних моніторингу тривалістю мінімум 48 місяців для пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації або бластного кризу. Із 79 пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації, які отримували лікування, 3 пацієнти мали підтверджений перехід хвороби у бластну фазу під час терапії препаратом Бозуліф.

Фармакокінетика

Фармакокінетика бозутинібу була оцінена при пероральному застосуванні препарату з їжею, якщо не зазначене інше.

Бозутиніб демонстрував пропорційне дозі збільшення AUC та C_{max} при застосуванні перорально від 200 до 800 мг (від 0,33 до 1,3 кратної максимальної затвердженої рекомендованої дози 600 мг). Середнє (стандартне відхилення [СВ]) значення C_{max} становило 146 (20) нг/мл та середнє (СВ) значення AUC було 2720 (442) нг×год/мл після кількох пероральних застосувань препарату Бозуліф у дозі 400 мг у пацієнтів з ХМЛ; значення C_{max} становило 200 (12) нг/мл та AUC – 3650 (425) нг×год/мл після кількох пероральних застосувань препарату Бозуліф у дозі 500 мг у пацієнтів з ХМЛ.

Абсорбція

Після прийому однієї дози препарату Бозуліф 500 мг з їжею у пацієнтів з ХМЛ медіана (мінімум, максимум) часу до досягнення максимальної концентрації (t_{max}) лікарського засобу становила 6,0 (6,0; 6,0) годин. Абсолютна біодоступність у здорових добровольців становила 34%.

Під час прийому препарату разом з їжею, що містить багато жирів, у здорових добровольців спостерігалось збільшення значення C_{max} бозутинібу в 1,8 раза та AUC у 1,7 раза. Їжа, що містить багато жирів (800–1000 калорій), мала приблизно такий склад: білки (150 калорій), вуглеводи (250 калорій), жири (500–600 калорій).

Розподіл

Після введення разової дози 120 мг бозутинібу внутрішньовенно (0,2-кратна максимальна затверджена рекомендована доза 600 мг перорально) здоровим добровольцям середній (СВ) об'єм розподілу становив 2441 (796) л. Середній (СВ) уявний об'єм розподілу після прийому однієї дози препарату Бозуліф 500 мг пацієнтами з ХМЛ становив 6080 (1230) л.

Зв'язування з білками становить 94% *in vitro* та 96% *ex vivo* і не залежить від концентрації препарату.

Елімінація

Після введення разової дози 120 мг бозутинібу внутрішньовенно (0,2-кратна максимальна затверджена рекомендована доза 600 мг перорально) здоровим добровольцям середній (СВ) період напіввиведення у термінальній фазі ($t_{1/2}$) становив 35,5 (8,5) год, а середній (СВ) кліренс (СІ) – 63,6 (14,1) л/год. Після застосування однієї дози препарату Бозуліф перорально у пацієнтів з ХМЛ середній період $t_{1/2}$ становив 22,5 (1,7) години, середній (СВ) кліренс (СІ) – 189 (48) л/год.

Метаболізм

Бозутиніб первинно метаболізується за допомогою СYP3A4.

Екскреція

Після прийому однієї пероральної дози бозутинібу з радіоактивною міткою [^{14}C] без їжі, 91,3% дози препарату було виведено з калом, 3,3% – із сечею.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

При застосуванні однієї дози 200 мг препарату Бозуліф перорально (0,33-кратна максимальна затверджена рекомендована доза 600 мг) значення АUC бозутинібу підвищилося у 1,4 раза у суб'єктів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну (CL_{cr}) 30–50 мл/хв, розраховано за формулою Кокрофта–Голта (К–Г)) та підвищилося у 1,6 раза у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок (CL_{cr} менше 30 мл/хв) у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією нирок ($\text{CL}_{\text{cr}} > 80$ мл/хв, К–Г). У суб'єктів з легким порушенням функції нирок (CL_{cr} 51–80 мл/хв, К–Г) не спостерігали клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці бозутинібу.

Пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції нирок перед початком лікування слід зменшити початкову дозу препарату. Для пацієнтів у яких функція нирок погіршується при застосуванні препарату Бозуліф у початковій дозі 500 мг слід змінити дозу відповідно до рекомендацій щодо токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування препарату Бозуліф пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, не досліджувалось.

Порушення функції печінки

При застосуванні однієї дози 200 мг препарату Бозуліф перорально (0,33-кратна максимальна затверджена рекомендована доза у 600 мг) показник C_{max} бозутинібу підвищувався у 2,4, 2 та 1,5 раза і показник АUC збільшився у 2,3, 2 та 1,9 раза відповідно при порушенні функції печінки класів А, В, С за Чайлда–П'ю.

Пацієнти літнього віку

У непорівняльному клінічному дослідженні застосування препарату Бозуліф за участю пацієнтів з ХМЛ та інтолерантністю чи резистентністю до попередньої терапії, 20% хворих на ХМЛ з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph⁺) були віком від 65 років, 4% – віком від 75 років. Між пацієнтами літнього та молодшого віку не зафіксовано жодних загальних відмінностей щодо безпеки чи ефективності лікування. В інших звітах про досвід клінічного застосування препарату також не було знайдено різниці у терапевтичних відповідях пацієнтів літнього та молодшого віку. Однак не можна виключити можливість підвищеної чутливості до препарату в окремих осіб літнього віку.

Клінічні характеристики

Показання

Бозуліф показаний для лікування дорослих з:

- вперше діагностованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph⁺) в хронічній фазі;
- хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph⁺) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії.

Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Порушення функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливі заходи безпеки

Усі невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори CYP3A

Слід уникати одночасного застосування бозутинібу з потужними інгібіторами CYP3A, у тому числі з ітраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном, мібефрадилом, індинавіром, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, боцепревіром, талапревіром, продуктами, що містять грейпфрут, зокрема грейпфрутовим соком, або помірними інгібіторами CYP3A, у тому числі з флуконазолом, ципрофлоксацином, еритроміцином, дилтіаземом, верапамілом, ампренавіром, атазанавіром, дарунавіром/ритонавіром, фосампренавіром, апрепітантом, кризотинібом, іматинібом, оскільки це може призводити до підвищення концентрації бозутинібу в плазмі крові.

Слід з обережністю застосовувати бозутиніб одночасно зі слабкими інгібіторами CYP3A.

За можливості рекомендується призначати альтернативний супутній лікарський засіб без інгібуючого впливу на CYP3A або з мінімальним інгібуючим впливом.

Якщо є потреба в застосуванні потужного або помірного інгібітора CYP3A під час терапії бозутинібом, слід розглянути можливість тимчасового припинення терапії або зниження дози бозутинібу.

У дослідженні за участю 24 здорових добровольців, які отримували 5 добових доз 400 мг кетоконазолу (потужний інгібітор CYP3A) одночасно з однократною дозою 100 мг бозутинібу натще, було встановлено, що кетоконазол збільшує C_{max} бозутинібу в 5,2 раза і AUC бозутинібу в плазмі в 8,6 раза порівняно з монотерапією бозутинібом.

У дослідженні за участю 20 здорових добровольців, які отримували однократну дозу 125 мг апрепітанту (помірний інгібітор CYP3A) разом із однократною дозою 500 мг бозутинібу після прийому їжі, апрепітант збільшував C_{max} бозутинібу в 1,5 раза і AUC бозутинібу в плазмі в 2 рази порівняно з монотерапією бозутинібом.

Індуктори CYP3A

Слід уникати одночасного застосування бозутинібу з потужними індукторами CYP3A, у тому числі з карбамазепіном, фенітоїном, рифампіцином, звіробоем) або помірними індукторами CYP3A, в тому числі з босентаном, ефавіренцом, етравірином, модафінілом, нафциліном), оскільки це може призвести до зниження концентрації бозутинібу в плазмі.

Через сильне зниження експозиції бозутинібу, яке відбувається за одночасного застосування бозутинібу й рифампіцину, збільшення дози бозутинібу при супутньому застосуванні з потужними або помірними індукторами CYP3A, ймовірно, не дасть змоги достатньо компенсувати зниження показників експозиції.

Слід обережно застосовувати бозутиніб одночасно зі слабкими індукторами CYP3A.

Після одночасного застосування після прийому їжі однократної дози бозутинібу й 6 добових доз 600 мг рифампіцину у 24 здорових добровольців експозиція бозутинібу (C_{max} і AUC в плазмі) знижувалася до 14 % і 6 % відповідно від значень, отриманих у разі застосування 500 мг бозутинібу як монотерапії.

Інгібітори протонної помпи (ППП)

Бозутиніб слід застосовувати обережно в разі супутнього застосування ППП. Як альтернативу ППП слід розглянути антациди короткої дії, проте у всіх випадках, коли це можливо, необхідно приймати бозутиніб і антациди в різний час (тобто приймати бозутиніб вранці, а антациди — ввечері). Бозутиніб демонструє рН-залежну розчинність у воді *in vitro*. Коли однократну пероральну дозу бозутинібу (400 мг) застосовували натще одночасно з декількома пероральними дозами лансопразолу (60 мг) в дослідженні за участю 24 здорових

добровольців, C_{\max} і AUC бозутинібу знижувалися до 54 % і 74 % відповідно від значень, отриманих у разі застосування бозутинібу (400 мг) як монотерапії.

Дія бозутинібу на інші лікарські засоби

У дослідженні за участю 27 здорових добровольців, які отримували однократну дозу 500 мг бозутинібу одночасно з однократною дозою 150 мг дабігатрану етексилату мезилату (субстрат Р-глікопротеїну [P-gp]) після прийому їжі, бозутиніб не підвищував C_{\max} і AUC дабігатрану в плазмі порівняно з монотерапією дабігатрану етексилатом мезилатом. Результати дослідження показали, що бозутиніб не виявляв клінічно значущої інгібуючої дії на P-gp.

Дослідження *in vitro* показали, що взаємодія препаратів у терапевтичних дозах мало ймовірна в результаті впливу бозутинібу на метаболізм лікарських засобів, які є субстратами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4.

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що взаємодія препаратів у терапевтичних дозах мало ймовірна в результаті інгібування бозутинібом метаболізму лікарських засобів, які є субстратами CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або CYP3A4/5.

Протиаритмічні лікарські засоби та інші засоби, що подовжують інтервал QT

Слід з обережністю застосовувати бозутиніб пацієнтам, у яких наявне або може виникнути подовження інтервалу QT, зокрема у пацієнтів, які отримують протиаритмічні лікарські засоби, такі як аміодарон, дизопірамід, прокаїнамід, хінідин і соталол, або інші лікарські засоби, які можуть призводити до подовження інтервалу QT, наприклад хлорохін, галофантрин, кларитроміцин, домперидон, галоперидол, метадон і моксифлоксацин (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування

Порушення функції печінки

Під час лікування бозутинібом спостерігалось асоційоване підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові (аланінамінотрансферази [АЛТ], аспартатамінотрансферази [АСТ]).

Підвищення рівня трансаміназ спостерігалось в основному на початку курсу терапії (у >80% випадків підвищення рівня трансаміназ будь-якого ступеня перший епізод трапився протягом перших 3 місяців лікування). Пацієнтам, яким застосовують бозутиніб, необхідний моніторинг функції печінки перед початком терапії та 1 раз на місяць протягом перших 3 місяців терапії, а також за наявності відповідних клінічних показань.

У разі підвищення рівня трансаміназ можливі тимчасове припинення терапії бозутинібом (із урахуванням зниження дози після відновлення до 1 ступеня або вихідного рівня) і/або повна відміна застосування бозутинібу. Підвищення рівня трансаміназ, особливо у разі супутнього підвищення рівня білірубіну, може бути ранньою ознакою ураження печінки, спричиненого лікарським засобом. Такі пацієнти повинні отримувати належне лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Діарея та блювання

Під час застосування бозутинібу у пацієнтів може спостерігатись діарея і блювання, тому пацієнти з недавніми чи наявними клінічно значущими розладами з боку шлунково-кишкового тракту повинні застосовувати цей лікарський засіб обережно й лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, оскільки такі пацієнти не були включені в клінічні дослідження. Пацієнтам з діареєю та блюванням слід надавати стандартну терапію, в т. ч. протидіарейні, протиблювотні лікарські засоби та/або відновлення об'єму втраченої рідини. Також можливе тимчасове припинення терапії бозутинібом, зниження його дози та/або повна відміна препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Протиблювотний препарат домперидон може призводити до збільшення інтервалу QT (QTc) та індукувати шлуночкову аритмію типу «пірует» (torsade de pointes). У зв'язку з цим слід уникати одночасного застосування бозутинібу й домперидону. Його можна призначати тільки в тому разі, якщо інші препарати неефективні. У цій ситуації необхідно оцінити співвідношення користь/ризик для пацієнта, а також проводити моніторинг ЕКГ щодо подовження інтервалу QT.

Мієлосупресія

Під час лікування бозутинібом у пацієнтів може розвиватися мієлосупресія, а саме: анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Розгорнутий аналіз крові рекомендується виконувати щотижня протягом першого місяця терапії, а згодом – один раз на місяць або відповідно до клінічних показань. Для лікування мієлосупресії залежно від ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату Бозуліф (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Затримка рідини

Під час лікування бозутинібом у пацієнтів можлива затримка рідини у вигляді перикардіального випоту, плеврального випоту, набряку легень та/або периферичних набряків. Лікування та спостереження за станом пацієнтів слід виконувати відповідно до стандартів терапії. Додатково можна зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування бозутинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Підвищення рівня ліпази в сироватці крові

Були випадки підвищення рівнів ліпази в сироватці крові. Слід з обережністю застосовувати бозутиніб пацієнтам із панкреатитом в анамнезі. Якщо підвищення рівня ліпази спостерігається в поєднанні з абдомінальними симптомами, слід припинити прийом бозутинібу й провести діагностику з метою виключення панкреатиту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інфекції

Застосування бозутинібу може сприяти розвитку бактеріальних, грибкових, вірусних або протозойних інфекцій.

Проаритмічний потенціал

Відзначалися випадки зареєстрованого подовження інтервалу QTc без супутньої аритмії. Слід обережно застосовувати бозутиніб пацієнтам із подовженням інтервалу QTc в анамнезі або зі схильністю до цього, пацієнтам із неконтрольованими або тяжкими серцево-судинними захворюваннями, у т. ч. з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, застійною серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією або клінічно вираженою брадикардією, і пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QTc (наприклад протиаритмічні лікарські засоби та інші речовини, які можуть викликати подовження інтервалу QTc (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)). Гіпокаліємія та гіпомагніємія можуть посилювати цей ефект.

Рекомендується контроль впливу на подовження інтервалу QTc, а також дослідження ЕКГ перед початком терапії бозутинібом та за наявності клінічних показань. Гіпокаліємію та гіпомагніємію необхідно скоригувати до початку терапії бозутинібом і періодично відстежувати під час терапії.

Порушення функції нирок

Лікування бозутинібом може призвести до клінічно значущого зниження функції нирок у пацієнтів із ХМЛ. Під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували терапію бозутинібом, відзначали поступове зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). У пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ в хронічній фазі яким застосовували дозу 400 мг медіана зниження рівня рШКФ від початкового становила 4,9 мл/хв/1,73 м² через 3 місяці, 9,2 мл/хв/1,73 м² через 6 місяців і 11,1 мл/хв/1,73 м² через 12 місяців. Пацієнти з ХМЛ які не отримували попереднього лікування і застосовували 500 мг бозутинібу мали медіану зниження рівня рШКФ від початкового 5,1 мл/хв/1,73 м² через 3 місяці, 9,2 мл/хв/1,73 м² через 12 місяців і до 16,3 мл/хв/1,73 м² через 5 років. Попередньо ліковані пацієнти та пацієнти з прогресуючою стадією ХМЛ при застосуванні дози бозутинібу 500 мг мали медіану зниження рівня рШКФ 5,3 мл/хв/1,73 м² через 3 місяці, 7,6 мл/хв/1,73 м² через 12 місяців і до 10,9 мл/хв/1,73 м² через 4 роки лікування. У пацієнтів, які отримують терапію бозутинібом, слід проводити моніторинг функції нирок на початку терапії і періодично протягом курсу лікування; особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам, у яких уже порушена функція нирок або є фактори ризику порушення роботи нирок, у т. ч. одночасне застосування лікарських засобів із потенційною нефротоксичністю,

таких як діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

У дослідженні ниркової недостатності у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного та важкого ступенів спостерігалось підвищення експозиції бозутинібу. Пацієнтам із порушенням функції нирок помірного та важкого ступенів рекомендується зниження дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з рівнем креатиніну у сироватці крові $> 1,5 \times \text{ВМН}$ були виключені з досліджень ХМЛ. На підставі популяційного фармакокінетичного аналізу під час досліджень спостерігалось збільшення експозиції (AUC) у пацієнтів із помірним та тяжким порушеннями функції нирок на початку лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Існують дуже обмежені клінічні дані ($n = 3$) щодо пацієнтів із ХМЛ з помірним порушенням функції нирок, які отримують підвищену дозу бозутинібу 600 мг.

Тяжкі шкірні реакції

Бозутиніб може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Застосування бозутинібу слід припинити пацієнтам, у яких виникають тяжкі шкірні реакції під час лікування.

Синдром лізису пухлини

Через можливий розвиток синдрому лізису пухлини (СЛП) перед початком лікування бозутинібом рекомендується корекція клінічно значущого зневоднення та лікування високих рівнів сечової кислоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Реактивація гепатиту В

Реактивація гепатиту В (ВГВ) спостерігалася у пацієнтів, які були хронічними носіями цього вірусу, після прийому ІТК BCR-ABL. У деяких випадках спостерігалася гостра печінкова недостатність або фульмінантний гепатит, які вимагали трансплантації печінки або призводили до летального наслідку.

Перед початком лікування бозутинібом пацієнти повинні здати тест на наявність ВГВ. Перед початком лікування пацієнтам із позитивною серологічною реакцією на ВГВ (у т. ч. з тим, хто має активне захворювання) та пацієнтам із інфекцією ВГВ, виявленою під час лікування, слід звернутися до фахівців із хвороб печінки та лікування ВГВ для отримання рекомендацій. У носіїв ВГВ, які потребують лікування бозутинібом, слід ретельно контролювати симптоми активної інфекції ВГВ під час лікування та через кілька місяців після завершення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Інгібітори цитохрому P450 (CYP)3A

Слід уникати одночасного застосування бозутинібу з потужними або помірними інгібіторами CYP3A, оскільки це призведе до підвищення концентрації бозутинібу в плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо можливо, рекомендується призначати альтернативний супутній лікарський засіб без інгібуючого впливу на CYP3A або з мінімальним інгібуванням.

Якщо є потреба в застосуванні потужного або помірного інгібітора CYP3A під час терапії бозутинібом, слід розглянути можливість тимчасового припинення терапії або зниження дози бозутинібу.

Індуктори CYP3A

Слід уникати одночасного застосування бозутинібу з потужними або помірними індукторами CYP3A, оскільки це призведе до зниження концентрації бозутинібу в плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з їжею

Необхідно уникати вживання продуктів, що містять грейпфрут або грейпфрутовий сік, та інших продуктів, які інгібують CYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування в період вагітності та годування груддю

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні контрацептивні засоби під час лікування бозутинібом та протягом щонайменше 1 місяця після застосування останньої дози та уникати вагітності під час прийому бозутинібу. Крім того, пацієнтам слід повідомити, що блювання або діарея можуть знижувати ефективність пероральних контрацептивів внаслідок зменшення абсорбції.

Вагітність

Існують обмежені дані про застосування бозутинібу вагітним жінкам. У ході досліджень на тваринах була виявлена репродуктивна токсичність. Бозутиніб не рекомендується застосовувати вагітним жінкам або жінкам репродуктивного віку, які не використовують контрацептивні засоби. Якщо бозутиніб застосовують під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому бозутинібу, пацієнтку слід попередити про потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється бозутиніб або його метаболіти в грудне молоко. У дослідженні [¹⁴C]-міченого бозутинібу у щурів було виявлено зв'язану з бозутинібом радіоактивність у грудному молоці. Не можна виключити потенційний ризик для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Під час лікування бозутинібом годування груддю слід припинити.

Фертильність

З огляду на доклінічні дані бозутиніб може погіршувати репродуктивну функцію та фертильність у людей. Тому чоловікам рекомендується звернутися за консультацією щодо консервації сперми до початку застосування препарату Бозуліф з огляду на можливість зниження фертильності при застосуванні бозутинібу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Препарат Бозуліф не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Проте якщо у пацієнта з'являються запаморочення, втомлюваність, порушення зору або інші побічні реакції з потенційним впливом на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, пацієнту слід утримуватись від керування на час прояву таких реакцій.

Спосіб застосування та дози

Терапію має розпочинати лікар, який має досвід у діагностиці та лікуванні пацієнтів з ХМЛ.

Спосіб застосування

Рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, цю дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня.

Дозування

Вперше діагностований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі

Рекомендована доза становить 400 мг бозутинібу один раз на день.

Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластному кризі у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії

Рекомендована доза становить 500 мг бозутинібу один раз на день.

У клінічних дослідженнях для обох показань лікування бозутинібом продовжували до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії.

Коригування дози

У клінічному дослідженні фази I та II пацієнтам з ХМЛ і непереносимістю або неефективністю попередньої терапії, у разі можливості дозу підвищували з 500 мг до 600 мг один раз на день під час прийому їжі, якщо не досягалась повна гематологічна відповідь (ПГВ) на 8-й тиждень або повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) на 12-й тиждень та не спостерігались побічні реакції ступеня 3 або тяжчі як можливий наслідок застосування

досліджуваного препарату. У свою чергу, у дослідженні фази III у пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, яким застосовували 400 мг бозутинібу, підвищення дози з кроком 100 мг до максимальної 600 мг один раз на день під час прийому їжі дозволялося, якщо у пацієнтів не відзначалось значення транскриптів BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-й місяць та не спостерігались побічні реакції ступеня 3 або 4 на момент підвищення дози, а усі негематологічні побічні реакції ступеня 2 були скореговані щонайменше до рівня 1.

У клінічному дослідженні фази I та II за участю пацієнтів з ХМЛ і непереносимістю або неефективністю попередньої терапії та початком лікування з дози ≤ 500 мг, 93 (93 з 558; 16,7 %) пацієнтам дозу підвищували до 600 мг на день.

У дослідженні фази III за участю пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, яким починали терапію з дози 400 мг бозутинібу, загалом 46 пацієнтам (17,2 %) підвищували дозу до 500 мг. Окрім цього, 5,6 % пацієнтам у подальшому збільшували дозу до 600 мг.

Дозування понад 600 мг на день не вивчалось, і відповідно, такі дози не слід застосовувати.

Коригування дози за наявності побічних реакцій

Негематологічні побічні реакції

У разі розвитку клінічно значущої негематологічної токсичності помірного або тяжкого ступеня необхідно припинити прийом бозутинібу; після зникнення проявів токсичності можливе відновлення застосування препарату в дозі, зменшеній на 100 мг, 1 раз/день. Якщо це прийнятно з клінічних міркувань, слід розглянути повторне підвищення дози до рівня перед зменшенням (див. розділ «Особливості застосування»). Дози менше ніж 300 мг на день застосовувались пацієнтам, проте ефективність цих доз не встановлена.

Підвищення рівня печінкових трансаміназ: у разі підвищення рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів від референтного значення верхньої межі норми (ВМН) лікування бозутинібом слід тимчасово припинити; після зниження показника до $2,5 \times \text{ВМН}$ або менше терапію відновлюють у дозі 400 мг один раз на добу. Якщо показник не зменшується протягом 4 тижнів, слід розглянути повну відміну застосування бозутинібу. У разі підвищення рівня трансаміназ до $3 \times \text{ВМН}$ або більше, що супроводжується збільшенням рівня білірубіну до $2 \times \text{ВМН}$ або більше та рівнем лужної фосфатази менше $2 \times \text{ВМН}$, лікування бозутинібом слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Діарея: у разі появи діареї 3–4 ступеня тяжкості згідно з загальними критеріями оцінки ступеня тяжкості небажаних явищ Національного інституту раку (NCI CTC), застосування бозутинібу слід тимчасово припинити. Після зменшення ступеня тяжкості до 1 або нижче терапію бозутинібом можна відновити у дозі 400 мг на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Гематологічні побічні реакції

Інструкції щодо зменшення дози для пацієнтів з тяжкою або стійкою нейтропенією або тромбоцитопенією наведені нижче (таблиця 4).

Таблиця 4. Коригування дози для пацієнтів з нейтропенією і тромбоцитопенією

<p>АЧН^a менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$</p> <p>та/або</p> <p>рівень тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$</p>	<p>Застосування бозутинібу слід тимчасово припинити до підвищення показника АЧН до рівня $1 \times 10^9/\text{л}$ або більше, <u>а також</u> рівня тромбоцитів до $50 \times 10^9/\text{л}$ або більше.</p> <p>У разі нормалізації показників впродовж 2 тижнів терапію слід відновити із застосуванням попередньої дози бозутинібу. Якщо число зазначених елементів крові залишається низьким довше 2 тижнів, після нормалізації показників терапію слід відновити зі зменшенням дози препарату на 100 мг.</p> <p>У разі рецидиву цитопенії слід дочекатися нормалізації показників і відновити терапію зі зменшенням дози препарату ще на 100 мг.</p> <p>Пацієнтам застосовували препарат у дозах менше 300 мг/день,</p>
---	--

^a Абсолютне число нейтрофілів.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Особливих рекомендацій щодо дозування для пацієнтів літнього віку немає. Оскільки наявні лише обмежені дані щодо застосування літнім пацієнтам, слід з обережністю проводити терапію цій групі пацієнтів.

Порушення функції нирок

Пацієнти з рівнем креатиніну вище $1,5 \times \text{ВМН}$ не були включені в дослідження ХМЛ. У випробуваннях спостерігалось підвищення експозиції (AUC) у пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функції нирок.

Вперше діагностований Rh+ ХМЛ у хронічній фазі

Для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну $[\text{Cl}_{\text{cr}}]$ 30–50 мл/хв за формулою Кокрофта – Голта) рекомендована доза бозутинібу становить 300 мг на день під час їди (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Для пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$ мл/хв за формулою Кокрофта–Голта) рекомендована доза бозутинібу становить 200 мг на день під час їди (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Підвищення дози бозутинібу до 400 мг на день під час прийому їжі пацієнтам із помірним порушенням функції нирок, а також до 300 мг на день пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок можна розглядати лише тоді, коли в них не відзначається серйозних або стійких помірних побічних реакцій і не досягаються необхідні гематологічні, цитогенетичні або молекулярні відповіді.

Rh+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластного кризу у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії

Для пацієнтів із помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну $[\text{Cl}_{\text{cr}}]$ 30–50 мл/хв за формулою Кокрофта – Голта) рекомендована доза бозутинібу становить 400 мг на день (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Для пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$ мл/хв за формулою Кокрофта–Голта) рекомендована доза бозутинібу становить 300 мг на день (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Підвищення дози бозутинібу до 500 мг на день під час прийому їжі пацієнтам із помірним порушенням функції нирок, а також до 400 мг на день пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок можна розглядати лише тоді, коли в них не відзначається серйозних або стійких помірних побічних реакцій і не досягаються необхідні гематологічні, цитогенетичні або молекулярні відповіді.

Розлади з боку серця

У клінічні дослідження не були включені пацієнти з неконтрольованими або тяжкими захворюваннями серця (наприклад нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, застійною серцевою недостатністю або нестабільною стенокардією). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами з боку серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Нещодавні або наявні клінічно значущі розлади з боку шлунково-кишкового тракту

У клінічні дослідження не були включені пацієнти з нещодавніми чи наявними клінічно значущими розладами з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад сильним блюванням та/або діареєю). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із нещодавніми чи наявними клінічно значущими розладами з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату Бозуліф пацієнтам віком до 18 років не встановлено. Дані відсутні.

Передозування

У клінічних дослідженнях зафіксовано поодинокі випадки передозування препарату Бозуліф. Відсутні повідомлення про будь-які серйозні небажані явища, пов'язані з передозуванням. У разі передозування слід проводити відповідне підтримуюче лікування та спостереження.

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Усього 1272 пацієнти з лейкемією отримали щонайменше 1 дозу бозутинібу у вигляді монотерапії. Медіана тривалості лікування становила 13,8 місяця (діапазон 0,03–123,3 місяця).

До цих пацієнтів належали суб'єкти з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі або суб'єкти з Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластному кризі або Ph+ гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) і резистентністю чи непереносимістю попередньої терапії. Із них 268 (з початковою дозою 400 мг) та 248 (з початковою дозою 500 мг) суб'єктів брали участь у 2 дослідженнях III фази за участю пацієнтів, які раніше не отримували лікування ХМЛ; 570 і 63 були учасниками двох досліджень фази I та II за участю пацієнтів, які раніше отримували лікування Ph+ лейкемії, та 123 пацієнти були учасниками дослідження IV фази за участю попередньо лікованих пацієнтів. Медіана тривалості терапії становила 14,1 місяця (діапазон 0,3–24,7 місяця), 61,6 місяця (діапазон 0,03–99,6 місяця) і 11,1 місяця (діапазон 0,03–123,3 місяця), 30,2 місяця (діапазон 0,3–85,6 місяця) і 5,7 місяця (діапазон 0,07–17,8 місяця) відповідно. Аналіз даних з безпеки включає дані з продовжених досліджень, що тривають.

1240 (97,5 %) пацієнтів повідомили про щонайменше 1 побічну реакцію на лікарський засіб різного ступеня тяжкості. Найбільш поширеними побічними ефектами, зареєстрованими в ≥ 20 % пацієнтів, були діарея (78,1 %), нудота (40,8 %), тромбоцитопенія (34,9 %), біль у черевній порожнині (34,0 %), блювання (33,0 %), висип (31,5 %), анемія (25,6 %), лихоманка (21,8 %), втома (21,4 %) і підвищені рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) (25,0 %). У 814 (63,9 %) пацієнтів спостерігалася щонайменше 1 побічна реакція 3 або 4 ступеня тяжкості. Побічними ефектами 3 або 4 ступеня токсичності, зареєстрованими в ≥ 5 % пацієнтів, були: тромбоцитопенія (20,3 %), анемія (10,2 %), нейтропенія (10,5 %), підвищення рівня АЛТ (12,7 %), діарея (9,6 %), висип (5,0 %), підвищення рівня ліпази (8,2 %) і підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ) (5,8 %).

Перелік побічних реакцій у виді таблиці

Наведені нижче небажані явища були зареєстровані в пацієнтів у клінічних випробуваннях бозутинібу (таблиця 5). Вони являють собою оцінку побічних ефектів у 1272 пацієнтів (які отримали щонайменше 1 дозу бозутинібу як монотерапії) із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, а також з Ph + ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластному кризі або Ph+ ГЛЛ і резистентністю чи непереносимістю попередньої терапії. Ці побічні реакції наведено відповідно до класу системи органів та частоти виникнення. Категорії частоти визначаються так: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних). У кожній групі частоти небажані реакції представлено за зниженням їхньої тяжкості.

Таблиця 5. Побічні реакції при застосуванні бозутинібу

<i>Інфекції та інвазії</i>

Дуже часті	інфекції дихальних шляхів (включаючи: інфекцію нижніх дихальних шляхів, вірусну інфекцію дихальних шляхів, інфекцію верхніх дихальних шляхів, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів), назофарингіт
Часті	пневмонія (у т. ч. атипова), грип, бронхіт
<i>Доброякісні, злоякісні та невстановлені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)</i>	
Нечасті	синдром лізису пухлини**
<i>З боку крові і лімфатичної системи</i>	
Дуже часті	тромбоцитопенія (включаючи зменшення числа тромбоцитів), нейтропенія (включаючи зменшення числа нейтрофілів), анемія (включаючи зменшення рівня гемоглобіну)
Часті	лейкопенія (включаючи зменшення числа лейкоцитів)
Нечасті	фебрильна нейтропенія, гранулоцитопенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Нечасті	анафілактичний шок, гіперчутливість
<i>Розлади метаболізму та харчування</i>	
Дуже часті	зниження апетиту
Часті	зневоднення, гіперкаліємія, гіпофосфатемія
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часті	головний біль
Часті	запаморочення, дисгевзія
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	
Часті	шум у вухах
<i>З боку серця</i>	
Часті	перикардіальний випіт, подовження інтервалу QTc на ЕКГ (включаючи синдром подовженого QTc)
Нечасті	перикардит
<i>З боку судин</i>	
Часті	гіпертензія (включаючи підвищення кров'яного тиску, підвищення систолічного кров'яного тиску, есенціальну гіпертензію, гіпертензивний криз)
<i>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</i>	
Дуже часті	диспное, кашель
Часті	плевральний випіт
Нечасті	легенева гіпертензія, дихальна недостатність, гострий набряк легень
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часті	діарея, блювання, нудота, біль у черевній порожнині (включаючи дискомфорт у животі, біль у нижній частині живота, біль у верхній частині живота, чутливість живота, болі в шлунку і кишечнику)
Часті	гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (включаючи анальну кровотечу, шлункову кровотечу, кишкову кровотечу, кровотечу у нижньому відділі шлунково-кишкового тракту, ректальну кровотечу)
Нечасті	панкреатит (включаючи гострий панкреатит)
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	

Дуже часті	підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспаратамінотрансферази
Часті	гепатотоксичність (включаючи гепатит, токсичний гепатит, розлад з боку печінки), порушення функції печінки (включаючи погіршення результатів функціональних проб печінки, підвищення результатів функціональних проб печінки, підвищення рівня трансаміназ), підвищення рівня білірубіну в крові (включаючи гіпербілірубінемію), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази
Нечасті	ураження печінки (включаючи медикаментозне ураження печінки)
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	
Дуже часті	висип (включаючи генералізований висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип, сверблячий висип)
Часті	кропив'янка, акне, свербіж
Нечасті	ексfolіативний висип, медикаментозний висип
Рідкісні	мультиформна еритема
Невідомо	синдром Стівенса – Джонсона**, токсичний епідермальний некроліз**
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часті	артралгія, біль у спині
Часті	міалгія
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	
Часті	гостре ураження нирок, порушення функції нирок, ниркова недостатність
<i>Загальні порушення та реакції у місці введення</i>	
Дуже часті	лихоманка, астенія, набряк (включаючи набряк обличчя, локалізований набряк, периферичний набряк), втома (включаючи слабкість)
Часті	біль у грудях (включаючи дискомфорт), біль
<i>Дослідження</i>	
Дуже часті	підвищення рівня ліпази (включаючи гіперліпаземію)
Часті	Підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня амілази, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові

**Побічні реакції, ідентифіковані в постмаркетингових дослідженнях

Опис окремих побічних реакцій

Опис, наведений нижче, базується на даних, отриманих у популяції дослідження безпеки, що складається з 1272 пацієнта (які отримали щонайменше 1 дозу бозутинібу як монотерапію) у яких вперше діагностовано ХМЛ у хронічній фазі або які мали резистентність чи непереносимість попередньої терапії ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластному кризі або Ph+ ГЛЛ.

Розлади з боку крові і лімфатичної системи

З 297 (23 %) пацієнтів з анемією як побічною реакцією, 3 пацієнтів припинили прийом бозутинібу через анемію. У цій групі пацієнтів максимальна токсичність ступеня 1 або 2 була відзначена у 174 (58 %) осіб, ступеня 3 — у 96 осіб (32 %) та ступеня 4 — у 27 (9 %) осіб. Медіана часу до появи першого явища анемії становила 28 днів (діапазон 1–2633 дні), а медіана тривалості становила 15 днів (діапазон 1–1529 днів).

Зі 197 (15 %) пацієнтів з нейтропенією як побічною реакцією, 15 осіб припинили прийом бозутинібу через нейтропенію. Явища максимального ступеня тяжкості 1 або 2 спостерігалися у 63 (32 %) пацієнтів. Максимальна токсичність нейтропенії ступеня 3 спостерігалася у 90 (46 %) пацієнтів, ступеня 4 — у 44 (22 %) пацієнтів. Медіана часу до

появи першого явища нейтропенії становила 59 днів (діапазон: 27–505 днів), а медіана тривалості становила 15 днів (діапазон: 1–913 днів).

З 445 (35 %) пацієнтів з тромбоцитопенією як побічною реакцією, 41 (9 %) суб'єкт припинив прийом бозутинібу через тромбоцитопенію. Явища максимального ступеня тяжкості 1 або 2 спостерігалися у 186 (42 %) пацієнтів. Максимальна токсичність тромбоцитопенії ступеня 3 спостерігалася у 161 (36 %) пацієнта, ступеня 4 — у 98 (22 %) пацієнтів. У пацієнтів з реакціями тромбоцитопенії медіана часу до появи першого явища становила 28 днів (діапазон 1–1688 днів), а медіана тривалості явища становила 15 днів (діапазон 1–1762 дні).

Розлади з боку гепатобіліарної системи

У пацієнтів з підвищенням рівня АЛТ або АСТ (усіх ступенів) як побічною реакцією, медіана часу до виявлення цієї реакції становила 29 днів із діапазоном 1–2465 днів для АЛТ і АСТ. Медіана тривалості становила 18 днів (діапазон 1–775 днів) і 15 днів (діапазон 1–803 дні) для АЛТ та АСТ відповідно.

Протягом усієї програми досліджень одночасне підвищення рівня трансаміназ $\geq 3 \times \text{VMH}$ та білірубину $> 2 \times \text{VMH}$ з лужною фосфатазою $< 2 \times \text{VMH}$ відбувалося без очевидних причин у 1 з 1611 ($< 0,1\%$) пацієнтів, яким застосовували бозутиніб. Це явище спостерігалось у дослідженні застосування бозутинібу в комбінації з летрозолом у пацієнтки з метастатичним раком молочної залози.

Реактивація гепатиту В

Реактивація гепатиту В була зареєстрована та пов'язана із застосуванням ІТК BCR-ABL. У деяких випадках спостерігалася гостра печінкова недостатність або фульмінантний гепатит, які вимагали трансплантацію печінки або призводили до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

З 994 (78 %) пацієнтів, у яких розвинулася діарея, 10 осіб припинили прийом бозутинібу через це явище. Супутні лікарські засоби були призначені для лікування діареї у 662 (66 %) пацієнтів. Діарея максимального ступеня токсичності 1 або 2 була у 88 % пацієнтів, ступеня 3 — у 12 % пацієнтів; у 1 пацієнта ($< 1\%$) спостерігалось явище ступеня 4. У пацієнтів із діареєю медіана часу до появи першого явища діареї становила 2 дні (діапазон 1–2415 днів), а медіана тривалості діареї будь-якого ступеня тяжкості становила 2 дні (діапазон 1–2511 днів).

Із 994 пацієнтів з діареєю 180 пацієнтам (18 %) призупинили лікування з метою усунення цього побічного явища, з них 170 (94 %) пацієнтам повторно призначили бозутиніб. У 167 (98 %) пацієнтів із осіб, яким препарат було призначено повторно, не спостерігалось повторного виникнення діареї, або вони не припинили прийом бозутинібу через повторну появу діареї.

Розлади з боку серця

У 4 пацієнтів (0,3 %) спостерігалось подовження інтервалу QTcF (більше 500 мс). У 9 (0,8 %) пацієнтів спостерігалось збільшення інтервалу QTcF порівняно з вихідним рівнем на понад 60 мс. Пацієнти з неконтрольованим або серйозним серцево-судинним захворюванням, зокрема подовженням інтервалу QTc, перед дослідженням не були включені до клінічних випробувань (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Блістери. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Флакони. Зберігати при температурі від 20 до 25 °С. Допускається відхилення в межах від 15 до 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 100 мг: по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці; по 120 таблеток у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Таблетки по 500 мг: по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці; по 30 таблеток у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/

Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

Дата останнього перегляду. 22.02.2021