

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони
здоров'я України

04.04.2018 № 615

Реєстраційне посвідчення

№ UA/16652/01/01

UA/16652/01/02

Заявник, країна Pfizer H. C. P. Corporation, USA /
Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США

Виробник (и), країна Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany /
Пфайзер Менюфектуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
(Пакування, контроль якості та випуск серії)

Excella GmbH & Co. KG /
Екселла ГмбХ & Ко. КГ
(Виробництво, контроль якості)

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника (**Повна інструкція для медичного застосування та Інформація для пацієнта**).

Bosulif®

Бозуліф

таблетки по 100 мг або по 500 мг



ОСНОВНІ МОМЕНТИ ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

Наведені основні моменти не включають всієї інформації необхідної для ефективного та безпечного застосування препарату БОЗУЛІФ. Див. повну інструкцію для застосування препарату БОЗУЛІФ.

БОЗУЛІФ (бозутиніб) таблетки для перорального застосування
Перша реєстрація у США: 2012

-----ОСТАННІ СУТТЄВІ ЗМІНИ-----

Показання до застосування, вперше діагностований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (1) 12/2017

Спосіб застосування та дози (2.1, 2.2, 2.3) 12/2017
Особливі вказівки та застереження при застосуванні (5.1, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6) 12/2017

-----ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ-----

Бозуліф є інгібітором кінази показаним для лікування дорослих з:

- вперше діагностованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі. Це показання затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показників молекулярної та цитогенетичної відповіді (див. «Клінічні дослідження» (14.1)). Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та підтвердження клінічної користі у довготривалому випробуванні, що наразі продовжується); (1, 14)
- хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії. (1)

-----СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ-----

- Вперше діагностований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі: 400 мг препарату перорально один раз на день під час прийому їжі. (2.1)

- Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії: 500 мг препарату перорально один раз на день під час прийому їжі. (2.1)
- Розглянути підвищення дози з інкрементом у 100 мг один раз на день, максимум до 600 мг один раз на день, у пацієнтів, у яких не досягалась або не підтримувалась повна гематологічна, цитогенетична або молекулярна відповідь, та у яких не спостерігалися побічні реакції ступеня тяжкості 3 або вище. (2.2)
- Змінити дозування у разі розвитку токсичності та порушенні функції органів (2)

-----ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА СИЛИ-----

12/2017
Таблетки: 100 мг, 400 мг, та 500 мг. (3)

-----ПРОТИПОКАЗАННЯ-----

Гіперчутливість до препарату БОЗУЛІФ. (4)

----- ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ -----

- Явища шлунково-кишкової токсичності: Слід спостерігати за станом пацієнта та діяти за рекомендаціями. Тимчасово або повністю припинити застосування або зменшити дозу препарату БОЗУЛІФ. (2.3, 5.1)
- Мієлосупресія: Проводити аналіз крові та діяти за рекомендаціями. (2.4, 5.2)
- Печінкова токсичність: Виконувати печінкові проби щонайменше 1 раз на місяць протягом перших 3 місяців та за необхідності. Тимчасово або повністю припинити застосування або зменшити дозу препарату БОЗУЛІФ. (2.3, 5.3)
- Затримка рідини: Слід спостерігати за станом пацієнта та діяти відповідно до рекомендацій стандартного лікування. Тимчасово або повністю припинити застосування або зменшити дозу препарату БОЗУЛІФ. (2.3, 5.4)
- Ниркова токсичність: проводити моніторинг функції нирок як на початку так і під час лікування препаратом БОЗУЛІФ. (5.5)
- Ембріофетальна токсичність: Застосування препарату БОЗУЛІФ може завдати шкоди



плоду. Пацієнтам слід повідомити про потенційний ризик для плоду та рекомендувати користуватися ефективними засобами контрацепції. (5.6)

-----ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ-----

Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ (частота $\geq 20\%$) є діарея, нудота, тромбоцитопенія, висип, підвищення рівня аланінамінотрансферази, біль у животі, підвищення рівня аспаратамінотрансферази. (6)

Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії (частота $\geq 20\%$) є діарея, нудота, біль у животі, висип, тромбоцитопенія, блювання, анемія, втома, гарячка, кашель, головний біль, підвищення рівня аланінамінотрансферази, набряк. (6)

Для повідомлення про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ слід контактувати з Пфайзер Інк. за телефоном 1-800-438-1985 або FDA - 1-800-FDA-1088 або www.fda.gov/medwatch.

-----МІЖЛІКАРСЬКА

ВЗАЄМОДІЯ-----

- Сильні або помірні інгібітори СYP3A: Уникати одночасного застосування з препаратом БОЗУЛІФ. (7.1)
- Сильні інгібітори СYP3A: Уникати одночасного застосування з препаратом БОЗУЛІФ. (7.1)
- Інгібітори протонної помпи: застосовувати антациди короткої дії або блокатори H₂-гістамінових рецепторів, як альтернатива інгібіторам протонної помпи. (7.1)

-----ОСОБЛИВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ -----

- Годування груддю: Рекомендувати жінкам припинити грудне вигодовування. (8.2)

Див п. 17 для інформації щодо рекомендацій для пацієнта та інформації для пацієнта затвердженої FDA.

Оновлено: 12/2017

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ: ЗМІСТ*

- 1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ
- 2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ
 - 2.1 Рекомендована доза
 - 2.2 Підвищення дози
 - 2.3 Коригування дози за наявності негематологічних побічних реакцій
 - 2.4 Коригування дози при міелосупресії
 - 2.5 Рекомендовані початкові дози для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок
- 3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СИЛА ДІЇ
- 4 ПРОТИПОКАЗАННЯ
- 5 ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ
 - 5.1 Явища шлунково-кишкової токсичності
 - 5.2 Міелосупресія
 - 5.3 Печінкова токсичність
 - 5.4 Затримка рідини
 - 5.5 Ниркова токсичність
 - 5.6 Ембріофетальна токсичність

- 6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
 - 6.1 Досвід клінічних досліджень
 - 6.2 Досвід післяреєстраційного застосування препарату
- 7 МІЖЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ
 - 7.1 Вплив інших лікарських засобів на БОЗУЛІФ
- 8 ОСОБЛИВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ
 - 8.1 Вагітність



- 8.2 Годування груддю
- 8.3 Репродуктивний потенціал у жінок і чоловіків
- 8.4 Діти
- 8.5 Літні люди
- 8.6 Порушення функції нирок
- 8.7 Порушення функції печінки

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- 12.1 Механізм дії
- 12.2 Фармакодинаміка
- 12.3 Фармакокінетика

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 14.1 Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосомою у хронічній фазі (ХФ Ph+) діагностований вперше
- 14.2 Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у фазі акселерації, фазі бластного кризу та хронічній фазі при непереносимості або неефективності іматинібу

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ З ПРЕПАРАТОМ

- 16.1 Форма випуску
- 16.2 Зберігання
- 16.3 Використання та утилізація

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

* Розділи чи підрозділи вилучені з повної інструкції для застосування не зазначені.



ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Бозуліф показаний для лікування дорослих з:

- вперше діагностованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі (показання затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показників молекулярної та цитогенетичної відповіді (див. «Клінічні дослідження» (14.1)). Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та підтвердження клінічної користі у довготривалому випробуванні, що наразі продовжується);
- хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії.

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Рекомендована доза

Рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. Таблетку слід проковтувати цілою, не розламуючи. Лікування препаратом Бозуліф продовжують до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії.

Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, цю дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня.

Вперше діагностований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі

Рекомендована доза складає 400 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі.

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

Рекомендована доза складає 500 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі.

2.2 Підвищення дози

У клінічних дослідженнях за участі дорослих пацієнтів з Ph+ ХМЛ дозу препарату підвищували на 100 мг один раз на день, максимум до 600 мг один раз на день, у пацієнтів, у яких не досягалась або не підтримувалась гематологічна, цитогенетична або молекулярна відповідь, та у яких не спостерігалися побічні реакції ступеня тяжкості 3 або вище при застосуванні початкової рекомендованої дози.

2.3 Коригування дози за наявності негематологічних побічних реакцій

Підвищення рівня печінкових трансаміназ: у разі підвищення рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми (ВМН), прийнятій у медичній установі, лікування препаратом БОЗУЛІФ 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, застосування препарату БОЗУЛІФ слід повністю припинити. У разі підвищення рівня трансаміназ до $3 \times \text{ВМН}$ або більше, що супроводжується збільшенням рівня білірубину до $2 \times \text{ВМН}$ або більше та рівнем лужної фосфатази менше $2 \times \text{ВМН}$ (відповідність закону Хая), лікування препаратом БОЗУЛІФ слід припинити [див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.3)].

Діарея: у разі появи діареї 3-4 ступеня тяжкості згідно з загальними критеріями оцінки ступеня тяжкості небажаних явищ Національного інституту раку (NCI CTC) (збільшення частоти випорожнень до 7 епізодів на добу або більше відносно вихідного рівня/періоду до початку лікування), застосування препарату БОЗУЛІФ слід тимчасово припинити. Після зменшення ступеню тяжкості явища до 1 або нижче терапію препаратом БОЗУЛІФ можна відновити у дозі 400 мг на добу [див. розділ «Особливі



застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.1)].

У разі появи інших клінічно значущих явищ негематологічної токсичності помірного або тяжкого ступеня застосування препарату Бозуліф необхідно тимчасово припинити. Після зникнення такого явища терапію можна відновити у дозі меншій на 100 мг один раз на день. Якщо клінічно допустимо, слід розглянути можливість підвищення дози препарату Бозуліф до застосування початкової дози один раз на добу. Пацієнтам застосовували препарат у дозах менше 300 мг/день, проте ефективність не була встановлена.

2.4 Коригування дози при мієлосупресії

Нижче наведені інструкції до зменшення дози для пацієнтів з тяжкою або стійкою нейтропенією або тромбоцитопенією (Таблиця 1).

Таблиця 1:
Коригування дози для пацієнтів з нейтропенією і тромбоцитопенією

АЧН ^a менше 1000x10 ⁶ /л або рівень тромбоцитів нижче 50 000x10 ⁶ /л	<p>Застосування препарату БОЗУЛІФ слід тимчасово припинити до моменту підвищення показника АЧН на рівень 1000x10⁶/л або більше, а також рівня тромбоцитів до 50 000x10⁶/л або більше.</p> <p>У випадку нормалізації показників впродовж 2 тижнів терапію слід відновити із застосуванням попередньої дози препарату БОЗУЛІФ. Якщо число зазначених елементів крові залишається низьким довше 2 тижнів, після нормалізації показників терапію слід відновити із 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, проте ефективність не була встановлена.</p>
---	--

^aАбсолютне число нейтрофілів.

2.5 Рекомендовані початкові дози для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок

Таблиця 2:
Коригування дози для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок

	Рекомендована початкова доза	
	Вперше діагностований Ph+ ХМЛ в хронічній фазі	Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії
Нормальна функція нирок та печінки	400 мг на добу	500 мг один раз на добу
Порушення функції нирок		
Кліренс креатиніну 30–50 мл/хв	300 мг на добу	400 мг на добу
Кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв	200 мг на добу	300 мг на добу



Порушення функції печінки		
Легка (клас А за Чайлд-Пью), помірна (клас В за Чайлд-Пью) або тяжка (клас С за Чайлд-Пью)	200 мг на добу ^a	200 мг на добу ^a

[див. розділ «Особливі групи пацієнтів»(8.6, 8.7) та «Клінічна фармакологія» (12.3)].

Абревіатури: ХМЛ – хронічний мієлолейкоз, Ph+ - наявність філадельфійської хромосоми

^a Клінічні дані щодо ефективності застосування дози 200 мг один раз на добу пацієнтам з ХМЛ відсутні

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СИЛА ДІЇ

Таблетки по 100 мг: жовті, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «100» – на іншій.

Таблетки по 400 мг: помаранчеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «400» – на іншій.

Таблетки по 500 мг: червоні, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «500» – на іншій.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

БОЗУЛІФ протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до препарату. Серед реакцій на застосування препарату БОЗУЛІФ спостерігали анафілаксію. У клінічних дослідженнях препарату БОЗУЛІФ у вигляді протиракової монотерапії анафілактичний шок був зафіксований у менше ніж 0,2% пацієнтів, які отримували лікування.

5 ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ

5.1 Явища шлунково-кишкової токсичності

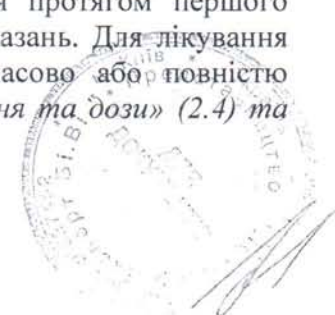
Під час застосування препарату БОЗУЛІФ у хворих спостерігається діарея, нудота, блювання та біль у животі. Спостереження стану і лікування пацієнтів слід проводити відповідно до стандарту терапії, включаючи призначення протиблювотних і протидіарейних препаратів, відновлення об'єму втраченої рідини.

У рандомізованому клінічному дослідженні за участі пацієнтів з вперше діагностованим Ph+ ХМЛ медіана часу до початку діареї (будь-якого ступеня тяжкості) становила 3 дні, медіана тривалості кожної події складала 3 дні.

Серед 546 пацієнтів неконтрольованого клінічного дослідження у пацієнтів з ХМЛ та непереносимістю або неефективністю попередньої терапії медіана часу до початку діареї (будь-якого ступеня тяжкості) становила 2 дні, медіана тривалості кожної події складала 2 дні. У пацієнтів, які перенесли діарею, медіана кількості епізодів на одного пацієнта під час лікування препаратом БОЗУЛІФ становила 3 (діапазон: 1–268). Для лікування явищ шлунково-кишкової токсичності відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3) та «Побічні реакції» (6)].

5.2 Мієлосупресія

Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів розвивається тромбоцитопенія, анемія та нейтропенія. Розгорнутий аналіз крові рекомендується виконувати щотижня протягом першого місяця терапії, а згодом – один раз на місяць або відповідно до клінічних показань. Для лікування мієлосупресії відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.4) та «Побічні реакції» (6)].



5.3 Печінкова токсичність

Бозутиніб може спричиняти підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові (аланінамінотрансферази [АЛТ], аспартатамінотрансферази [АСТ]).

У дослідженні комбінованого застосування препарату БОЗУЛІФ і летрозолу був зафіксований один випадок медикаментозного ураження печінки (що визначалося як одночасне підвищення рівнів АЛТ чи АСТ до $3 \times \text{VMH}$ або більше з рівнем загального білірубину більше $2 \times \text{VMH}$ та рівнем лужної фосфатази менше $2 \times \text{VMH}$). Стан пацієнта повністю відновився після припинення застосування препарату БОЗУЛІФ. Поміж 1611 пацієнтів, які приймали участь у клінічних дослідженнях препарату БОЗУЛІФ, був зафіксований лише 1 такий випадок.

Серед 268 пацієнтів популяції дослідження безпеки у рандомізованому клінічному дослідженні у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у групі застосування препарату Бозуліф частота випадків підвищення рівню АЛТ становила 31%, підвищення рівня АСТ – 23%. Серед усіх випадків підвищення рівня трансаміназ будь-якого ступеня тяжкості, у 79% пацієнтів це явище було вперше зафіксоване впродовж перших 3 місяців терапії. Медіана часу до початку підвищення рівнів АЛТ та АСТ становила 32 і 43 дні відповідно; медіана тривалості кожного явища складала 20 та 15 днів відповідно.

Серед 546 пацієнтів непорівняльного клінічного дослідження у пацієнтів з ХМЛ та непереносимістю або неефективністю попередньої терапії частота підвищення рівня АЛТ складала 18%, рівня АСТ – 15%. Підвищення рівня АЛТ або АСТ спостерігалось у 20% пацієнтів. Підвищення рівнів трансаміназ найчастіше виникало саме на початку лікування. Серед усіх випадків підвищення рівня трансаміназ будь-якого ступеня тяжкості у більше ніж 80% пацієнтів це явище було вперше зафіксоване впродовж перших 3 місяців терапії. Медіана часу до початку підвищення рівнів АЛТ та АСТ становила 35 і 33 днів відповідно; медіана тривалості кожного явища складала 21 день.

Протягом перших трьох місяців терапії препаратом БОЗУЛІФ, а також відповідно до клінічних показань рекомендується виконувати печінкові проби. У пацієнтів з підвищенням рівня трансамінази печінкові проби слід проводити частіше. Відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3) та «Побічні реакції» (6)].

5.4 Затримка рідини

Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів відбувається затримка рідини. Це може проявлятися у вигляді перикардіального випоту, плеврального випоту, набряку легень та/або периферичних набряків.

У рандомізованому клінічному дослідженні з 268 пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у групі застосування препарату Бозуліф у одного пацієнта (0.4%) була відмічена тяжка затримка рідини у вигляді перикардіального випоту 3 ступеня тяжкості.

Серед 546 пацієнтів непорівняльного клінічного дослідження у пацієнтів з ХМЛ та непереносимістю або неефективністю попередньої терапії затримка рідини 3 або 4 ступеня тяжкості спостерігалася у 26 пацієнтів (5%). У деяких пацієнтів було зафіксовано більше одного явища затримки рідини. А саме, у 21 пацієнта зафіксовано плевральний випіт 3 або 4 ступеня тяжкості, у 7 пацієнтів – перикардіальний випіт 3 або 4 ступеня тяжкості, у 6 пацієнтів – набряк 3 ступеня тяжкості.

Лікування та спостереження за станом пацієнтів слід виконувати відповідно до стандартів терапії. Згідно з ситуацією рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3) та «Побічні реакції» (6)].

5.5 Ниркова токсичність

Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів спостерігалось зменшення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). У Таблиці 3 показана зміна розрахованої швидкості



клубочкової фільтрації (рШКФ) від вихідного рівня до найменшого значення у пацієнтів глобальних досліджень лейкозу з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) під час лікування препаратом БОЗУЛІФ. У цих випробуваннях медіана тривалості терапії препаратом БОЗУЛІФ становила приблизно 17 місяців (діапазон: від 0,03 до 95).

Таблиця 3:

Зміна рШКФ від показника вихідного рівня до найменшого значення серед пацієнтів популяції з оцінки безпеки в клінічних дослідженнях (n=1272)*

Вихідний рівень		Контрольне спостереження					
Стан функції нирок	n	Норма (%)	Легке порушення (%)	Порушення від легкого до середнього ступеня тяжкості (%)	Порушення від середнього до важкого ступеня (%)	Тяжкі порушення (%)	Ниркова недостатність (%)
Норма	468	102 (21.8)	298 (63.7)	46 (9.8)	16 (3.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
Легке порушення	639	11 (1.7)	266 (41.6)	250 (39.1)	83 (13.0)	21 (3.3)	3 (0.5)
Порушення від легкого до середнього ступеня тяжкості	128	0	8 (6.3)	45 (35.2)	57 (44.5)	18 (14.1)	0
Порушення від середнього до важкого ступеня	32	0	1 (3.1)	1 (3.1)	9 (28.1)	17 (53.1)	3 (9.4)
Тяжкий	1	0	0	0	0	0	1 (100)
Усього	1268	113 (8.9)	573 (45.2)	342 (27.0)	165 (13.0)	58 (4.6)	9 (0.7)

рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, N/n – кількість пацієнтів
 Примітки: класифікація відповідно до методу модифікації дієти при захворюваннях нирок (MDRD).
 Класифікація KDIGO (Захворювання нирок: покращення глобальних результатів лікування) на основі показників рШКФ: норма: більше або дорівнює 90; легкі порушення: від 60 до менше 90; порушення від легкого до середнього ступеня тяжкості: від 45 до менше 60; порушення від середнього до важкого ступеня: від 30 до менше 45; важкі порушення: від 15 до менше 30; ниркова недостатність: менше 15 мл/хв/1,73 м².
 *У 9 з 1272 пацієнтів значення рШКФ було відсутнє на початку або під час лікування. На вихідному рівні ниркової недостатності не було у жодного пацієнта.

Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ рекомендується проводити моніторинг функції нирок як на вихідному рівні, так і під час лікування, приділяючи особливу увагу пацієнтам, які ще до початку терапії мали порушення функції нирок або фактори ризику дисфункції нирок. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок, що були присутні на вихідному рівні або з'явилися під час лікування, слід розглянути необхідність коригування дози [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].

5.6 Ембріофетальна токсичність

За результатами дослідження на тваринах та враховуючи механізм дії застосування препарату Бозуліф у вагітних жінок може завдати шкоди плоду. У дослідженні репродуктивної токсичності на тваринах, проведених на кролях та щурах, пероральне застосування бозутинібу мало негативний вплив на розвиток плоду. Застосування бозутинібу щурам перед заплідненням до 7-го гестаційного



дня спричиняло підвищення частоти резорбції ембріонів при експозиції бозутинібу в материнському організмі (AUC) на рівні 0,5 та 0,4-кратному рівню експозиції у людини при застосуванні рекомендованої дози 400 або 500 мг/день, відповідно, а також зменшення імплантації та скорочення числа життєздатних ембріонів при експозиції бозутинібу в материнському організмі на рівні 1,8 та 1,3-кратному рівню експозиції у людини при застосуванні рекомендованої дози 400 або 500 мг/день, відповідно. Застосування бозутинібу вагітним кролицям під час органогенезу спричиняло аномалії плоду (злиття сегментів груднини; 2 плоди мали різні вісцеральні порушення) та близько 6% зменшення маси плоду при експозиції бозутинібу в материнському організмі (AUC) на рівні 2,3 та 1,7-кратному рівню експозиції у людини при застосуванні рекомендованої дози 400 або 500 мг/день, відповідно. Вагітним жінкам слід повідомити про потенційний ризик для плоду. Жінкам дітородного віку слід користуватися ефективними засобами контрацепції під час лікування препаратом Бозуліф, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози [див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.1, 8.3) та Клінічна Фармакологія (12.1)].

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

В інших розділах інструкції до медичного застосування препарату детальніше описані наступні побічні реакції:

- Шлунково-кишкова токсичність [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3) та «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.1)].
- Мієлосупресія [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.4) та «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.2)].
- Печінкова токсичність [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5) та «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.3)].
- Затримка рідини [див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.4)].
- Ниркова токсичність [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.3) та «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.5)].

6.1 Досвід клінічних досліджень

Різні умови проведення клінічних досліджень унеможливають пряме порівняння частоти побічних реакцій, зафіксованих у клінічних випробуваннях цього та іншого препарату. Тому ці дані можуть не відображати справжню частоту побічних реакцій, що спостерігається в медичній практиці.

Були зафіксовані наступні серйозні побічні реакції: анафілактичний шок [див. розділ «Протипоказання» (4)], мієлосупресія, шлунково-кишкова токсичність (діарея), затримка рідини, печінкова токсичність та висип.

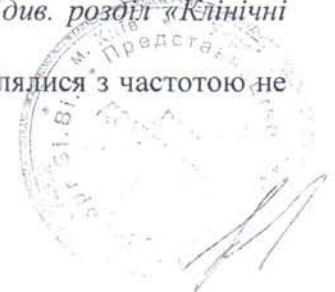
Побічні реакції у пацієнтів з вперше діагностованим Rh+ ХМЛ в хронічній фазі

У клінічному дослідженні було рандомізовано 533 пацієнти з вперше діагностованим Rh+ ХМЛ в хронічній фазі, які отримували у якості монотерапії препарат Бозуліф у дозуванні 400 мг на день або 400 мг іматинібу на день (див. розділ «Фармакодинаміка»). Популяція для оцінки безпеки (отримала хоча б одну дозу препарату Бозуліф) включала:

- 268 пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ в хронічній фазі з медіаною тривалості лікування препаратом Бозуліф – 14,1 місяця (від 0,3 до 24,7 місяця) та медіаною інтенсивності дози – 391,8 мг/день.

У не менше ніж 20% пацієнтів дослідження лікування вперше діагностованого ХМЛ в хронічній фазі спостерігали наступні побічні реакції: діарея (70%), нудота (35%), тромбоцитопенія (35%), висип (34%), підвищення АЛТ (31%), біль у животі (25%), підвищення АСТ (23%) [див. розділ «Клінічні дослідження» (14)].

У таблиці 4 наведені побічні реакції будь-якого ступеня тяжкості, які траплялися з частотою не



нижче 10%, та побічні реакції ступеня тяжкості 3 або 4 (3/4) у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з популяції дослідження безпеки фази 3.

Таблиця 4. Побічні реакції (частота 10% або більше), що були зафіксовані у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у дослідженні застосування бозутинібу у дозі 400 мг

Побічна реакція	Бозутиніб 400 мг ХМЛ у хронічній фазі N=268		Іматиніб 400 мг ХМЛ у хронічній фазі N=265	
	Усі ступені тяжкості (%)	3/4 ступені тяжкості (%)	Усі ступені тяжкості (%)	3/4 ступені тяжкості (%)
Діарея	70	8	34	<1
Нудота	35	0	38	0
Тромбоцитопенія ^a	35	14	20	6
Висип ^b	34	1	21	2
Підвищення АЛТ	31	19	6	2
Біль у животі ^b	25	2	15	<1
Підвищення АСТ	23	10	6	2
Анемія ^г	19	3	19	5
Головний біль	19	1	13	1
Втома ^д	19	<1	19	0
Блювання	18	1	16	0
Підвищення рівня ліпази ^е	13	10	8	5
Гарячка	13	<1	8	0
Інфекції дихальних шляхів ^е	12	<1	12	<1
Нейтропенія ^ж	11	7	21	12
Артралгія	11	<1	13	0
Астенія	11	0	6	0
Зниження апетиту	10	<1	6	0

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; N/n – кількість пацієнтів.

^aРеакція «тромбоцитопенія» об'єднує наступні визначені терміни: зменшення числа тромбоцитів, тромбоцитопенія.

^bРеакція «висип» об'єднує наступні визначені терміни: акне, дерматит, акнеподібний дерматит, алергічний дерматит, ексfolіативний дерматит, реакції з еозинофілією та системними симптомами, реакції фоточутливості, висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип, сверблячий висип, кропив'янка.

^вРеакція «біль у животі» об'єднує наступні визначені терміни: дискомфорт у животі, біль у животі, біль у нижній частині живота, біль у верхній частині живота, болісна чутливість в ділянці живота, болі в шлунку і кишечнику.

^гРеакція «анемія» об'єднує наступні визначені терміни: анемія, зниження рівня гемоглобіну.

^дРеакція «втома» об'єднує наступні визначені терміни: втома, слабкість.

^еРеакція «підвищення рівня ліпази» об'єднує наступні визначені терміни: гіперліпаземія, підвищення рівня ліпази.

^жРеакція «інфекції дихальних шляхів» об'єднує наступні визначені терміни: інфекція нижніх дихальних шляхів, інфекція дихальних шляхів, вірусна інфекція дихальних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів.



*Реакція «нейтропенія» об'єднує наступні визначені терміни: нейтропенія, зменшення числа нейтрофілів.

У рандомізованому дослідженні серед пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ в хронічній фазі у одного пацієнта з групи застосування препарату Бозуліф спостерігалось подовження інтервалу QTc ступеня 3 (>500 мсек). Пацієнти з неконтрольованими або суттєвими серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з подовженням інтервалу QTc згідно протоколу не включалися в дослідження.

У таблиці 5 наведені значимі або тяжкі відхилення результатів лабораторних тестів ступеня 3/4 у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з популяції дослідження безпеки фази 3.

Таблиця 5. Кількість пацієнтів (%) з клінічно значущими відхиленнями результатів лабораторних аналізів або ступеня тяжкості 3/4, у пацієнтів популяції безпеки з вперше діагностованим ХМЛ у дослідженні застосування бозутинібу у дозі 400 мг

	Бозутиніб ХМЛ у хронічній фазі N=268 n(%)	Іматиніб ХМЛ у хронічній фазі N=265 n(%)
Гематологічні показники		
Кількість тромбоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$ (низький рівень)	38 (14,2)	17 (6,4)
Абсолютне число нейтрофілів менше $1 \times 10^9/\text{л}$	24 (9,0)	49 (18,5)
Рівень гемоглобіну менше 80 г/л (низький показник)	19 (7,1)	15 (5,7)
Кількість білих кров'яних тілець менше $2 \times 10^9/\text{л}$ (низький рівень)	15 (5,6)	20 (7,5)
Біохімічні показники		
СГПТ/АЛТ більше $5,0 \times \text{ВМН}$	62 (23,1)	7 (2,6)
СГОТ/АСТ більше $5,0 \times \text{ВМН}$	32 (11,9)	8 (3,0)
Рівень ліпази більше $2 \times \text{ВМН}$	35 (13,1)	16 (6,0)
Рівень фосфору менше 0,6 ммоль/л (низький рівень)	12 (4,5)	45 (17,0)
Рівень загального білірубину більше $3,0 \times \text{ВМН}$	3 (1,1)	2 (0,8)
Рівень амілази більше $2 \times \text{ВМН}$	6 (2,2)	4 (1,5)
Рівень креатиніну більше $3,0 \times$ вихідний рівень; більше $3,0 \times \text{ВМН}$	0	2 (0,8)

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; СГПТ – сироваткова глутамат-піруват трансаміназа; СГОТ – сироваткова глутамат-оксалоацетат трансаміназа; N/n – кількість пацієнтів; ВМН – верхня межа норми.

Побічні реакції у хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською



хромосоною (Ph+) у фазі акселерації, фазі бластного кризу або хронічній фазі при непереносимості або неефективності іматинібу

У непорівняльне клінічне дослідження були залучені хворі на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосоною (Ph+) у фазі акселерації, фазі бластного кризу або хронічній фазі при непереносимості або неефективності попередньої терапії (див. розділ «Клінічні дослідження (14)»). Популяція для оцінки безпеки включала 546 пацієнтів з ХМЛ (які отримали щонайменше 1 дозу препарату Бозуліф):

- 284 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували лише іматиніб, мали медіану тривалості лікування препаратом Бозуліф 26 місяців і медіану інтенсивності дози 442 мг/день.
- 119 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували іматиніб та принаймні 1 додатковий інгібітор тирозинкінази (ІТК), мали медіану тривалості лікування препаратом Бозуліф 9 місяців і медіану інтенсивності дози 442 мг/день.
- 143 пацієнти з прогресуючим ХМЛ, серед яких були 79 пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації та 64 пацієнти з ХМЛ у фазі бластного кризу. У пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації та фазі бластного кризу медіана тривалості лікування препаратом Бозуліф складала 10 місяців і 3 місяці відповідно. У пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації та фазі бластного кризу медіана інтенсивності дози становила 425 мг/день та 456 мг/день відповідно.

У непорівняльному клінічному дослідженні у більше ніж 20% пацієнтів з ХМЛ в хронічній фазі популяції дослідження безпеки при непереносимості або неефективності попередньої терапії (n=546) спостерігали наступні побічні реакції з будь-яким ступенем токсичності: діарея (85%), нудота (47%), біль у животі (42%), висип (42%), тромбоцитопенія (40%), блювання (37%), анемія (27%), втома (26%), гарячка (23%), кашель (22%), головний біль (21%), підвищення рівня АЛТ (20%) та набряк (20%)(див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)).

В таблиці 6 наведені побічні реакції будь-якого ступеня тяжкості, які траплялися з частотою не нижче 10%, та побічні реакції ступеня тяжкості 3 або 4 у пацієнтів з ХМЛ у популяції дослідження безпеки фази 1/2 протягом довготривалої терапії.

Таблиця 6. Побічні реакції, що були зафіксовані у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії у непорівняльному дослідженні* (частота 10% або більше)

	ХМЛ у хронічній фазі N=403		Прогресуючий ХМЛ N=143	
	Усі ступені тяжкості (%)	3/4 ступені тяжкості (%)	Усі ступені тяжкості (%)	3/4 ступені тяжкості (%)
Діарея	85	9	76	4
Нудота	47	1	48	2
Біль у животі ^a	42	2	31	6
Висип ^b	42	9	38	5
Тромбоцитопенія ^b	40	26	45	39
Блювання	37	3	43	3
Анемія ^f	27	11	38	27
Втома ^d	26	2	21	5
Гарячка	23	<1	37	2



Кашель	22	0	22	0
Головний біль	21	<1	17	4
Підвищення АЛТ	20	8	10	5
Нейтропенія ^е	18	12	22	20
Артралгія	17	<1	14	0
Підвищення АСТ	16	3	11	3
Набряк ^е	20	1	17	2
Інфекції дихальних шляхів ^ж	15	<1	10	0
Зниження апетиту	14	<1	13	0
Біль у спині	13	<1	8	1
Назофарингіт	13	0	6	0
Астенія	13	2	10	<1
Плевральний випіт	12	4	9	4
Задишка	12	2	20	6
Свербіж	12	<1	7	0
Запаморочення	11	0	13	<1
Лейкопенія ^з	10	4	15	12
Підвищення рівню креатиніну в крові	10	<1	6	<1
Грип	10	<1	3	0
Біль у грудях ^і	7	1	12	1

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; N/n – кількість пацієнтів.

*Дані отримані за період терапії тривалістю щонайменше 48 місяців.

До групи прогресуючого ХМЛ входили пацієнти з ХМЛ у фазі акселерації та фазі бластного кризу.

^аРеакція «біль у животі» об'єднує наступні визначені терміни: дискомфорт у животі, біль у животі, біль у нижній частині живота, біль у верхній частині живота, болісна чутливість в ділянці живота, болі в шлунку і кишечнику.

^бРеакція «висип» об'єднує наступні визначені терміни: акне, дерматит, акнеподібний дерматит, алергічний дерматит, медикаментозний висип, ексфолювативний висип, реакції fotocутливості, висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип, сверблячий висип, кропив'янка.

^вРеакція «тромбоцитопенія» об'єднує наступні визначені терміни: зменшення числа тромбоцитів, тромбоцитопенія.

^гРеакція «анемія» об'єднує наступні визначені терміни: анемія, зниження рівня гемоглобіну.

^дРеакція «втома» об'єднує наступні визначені терміни: втома, слабкість.

^еРеакція «нейтропенія» об'єднує наступні визначені терміни: нейтропенія, зменшення числа нейтрофілів.

^єРеакція «набряк» об'єднує наступні визначені терміни: набряк, периферичний набряк, набряк обличчя, локалізований набряк.

^жРеакція «інфекції дихальних шляхів» об'єднує наступні визначені терміни: інфекція нижніх дихальних шляхів, інфекція дихальних шляхів, вірусна інфекція дихальних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів.

^зРеакція «лейкопенія» об'єднує наступні визначені терміни: лейкопенія, зменшення числа лейкоцитів.

^іРеакція «біль у грудях» об'єднує наступні визначені терміни: дискомфорт у грудях, біль у грудях.



У непорівняльному клінічному дослідженні серед пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії 1 (0,2%) пацієнт мав тривалість інтервалу QTcF (інтервал QT, скоригований за формулою Фредеріка) більше 500 мс. Відповідно до протоколу у дослідження не включали пацієнтів з неконтрольованими або значущими захворюваннями серцево-судинної системи, у тому числі подовженням інтервалу QT.

У Таблиці 7 показані відхилення результатів лабораторних аналізів, що мали 3/4 ступінь тяжкості або були значущими та спостерігалися серед популяції пацієнтів з оцінки безпеки у дослідженні пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії протягом тривалого періоду спостереження.

Таблиця 7. Кількість пацієнтів (%) з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії, які мали відхиленнями результатів лабораторних аналізів, що мають 3/4 ступінь тяжкості або є значущими, у популяції з оцінки безпеки*

	ХМЛ у хронічній фазі N=403 n (%)	Прогресую чий ХМЛ N=143 n (%)	Усі хворі з ХМЛ у хронічній фазі та прогресуючим ХМЛ N=546 n (%)
Гематологічні показники			
Кількість тромбоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$ (низький рівень)	105 (26)	82 (57)	187 (34)
Абсолютне число нейтрофілів менше $1 \times 10^9/\text{л}$	65 (16)	55 (39)	120 (22)
Рівень гемоглобіну менше 80 г/л (низький показник)	51 (13)	54 (38)	105 (19)
Біохімічні показники			
СГПТ/АЛТ більше $5,0 \times \text{ВМН}$	43 (11)	8 (6)	51 (9)
СГОТ/АСТ більше $5,0 \times \text{ВМН}$	19 (5)	5 (4)	24 (4)
Рівень ліпази більше $2 \times \text{ВМН}$	42 (10)	9 (6)	51 (9)
Рівень фосфору менше 0,6 ммоль/л (низький рівень)	30 (7)	10 (7)	40 (7)
Рівень загального білірубину більше $3,0 \times \text{ВМН}$	3 (1)	4 (3)	7 (1)

* Дані отримані за період терапії тривалістю щонайменше 48 місяців.

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; СГПТ – сироваткова глутамат-піруват трансаміназа; СГОТ – сироваткова глутамат-оксалоацетат трансаміназа; N/n – кількість пацієнтів; ВМН – верхня межа норми.

Додаткові побічні реакції, що спостерігалися в багатьох клінічних дослідженнях

Далі наведені побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів клінічних досліджень препарату Бозуліф (у менше ніж 10% пацієнтів, які отримували Бозуліф). Ці дані характеризують побічні реакції, зафіксовані серед всіх 1272 хворих на лейкоз, які отримали хоча б 1 дозу препарату Бозуліф у формі монотерапії. Побічні реакції класифіковані за системами органів і частотою виникнення.



Явища були включені до цього переліку відповідно до їх клінічної значущості. У кожній категорії перелік представлений у порядку зменшення серйозності побічних реакцій.

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи: менше 0,01% – фебрильна нейтропенія, гранулоцитопенія.

Розлади з боку серця: 1% та менше 10% – перикардіальний випіт; 0,1% та менше 1% – перикардит.

Розлади з боку органу слуху та рівноваги: 1% та менше 10% – шум у вухах.

Розлади з боку судин: 1% та менше 10% – гіпертонія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: 1% та менше 10% – гастрит; 0,1% та менше 1% – панкреатит (включаючи гострий панкреатит), шлунково-кишкова кровотеча (анальна кровотеча, шлункова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кишкова кровотеча, кровотеча у нижньому відділі шлунково-кишкового тракту, ректальна кровотеча).

Загальні розлади та реакції в місці введення ін'єкції: 1% та менше 10% – біль.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: 1% та менше 10% – гепатотоксичність (включаючи гепатит, токсичний гепатит, розлади з боку печінки), порушення функції печінки (включаючи погіршення результатів функціональних проб печінки, підвищення рівня трансаміназ); 0,1% та менше 1% – ураження печінки (включаючи медикаментозне ураження печінки).

Розлади з боку імунної системи: 0,1% та менше 1% – анафілактичний шок, підвищена чутливість до препарату.

Інфекції та інвазії: 1% та менше 10% – пневмонія (включаючи атипічну пневмонію), грип, бронхіт.

Результати досліджень: 1% та менше 10% – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (включаючи подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, синдром подовженого інтервалу QT), підвищення рівня білірубину в крові (підвищення рівня білірубину, гіпербілірубінемія), підвищення рівня креатинін фосфокінази в крові, підвищення рівня амілази, підвищення рівня ГГТ.

Порушення травлення та метаболізму: 1% та менше 10% – гіпофосфатемія (включає гіпофосфатемію, підвищення рівня фосфору в крові), гіперкаліємія (включає гіперкаліємію, підвищення рівня калію в крові), зневоднення.

Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: 1% та менше 10% – міалгія.

Розлади з боку нервової системи: 1% та менше 10% – дисгевзія.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: 1% та менше 10% – гостре ураження нирок, порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність.

Розлади з боку системи дихання, органів грудної порожнини та середостіння: 0,1% та менше 1% – гострий набряк легень, дихальна недостатність, легенева гіпертензія.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: 0,1% та менше 1% – мультиформна еритема.

6.2 Досвід післяреєстраційного застосування препарату

Нижче наведені додаткові побічні реакції, що спостерігалися у періоді післяреєстраційного застосування препарату Бозуліф. Оскільки спонтанні повідомлення про небажані реакції надходили від популяції невизначеного розміру, не у всіх випадках можна достовірно оцінити частоту реакцій або визначити їх причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: синдром Стівенса-Джонсона.

7 МІЖЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ

7.1 Вплив інших лікарських засобів на БОЗУЛІФ

Сильні або помірні інгібітори СYP3A



Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними або помірними інгібіторами СYP3A підвищувало значення C_{\max} і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)], що може підвищувати ризик розвитку токсичності. Слід уникати одночасного застосування сильних або помірних інгібіторів СYP3A з препаратом Бозуліф.

Сильні індуктори СYP3A

Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними індукторами СYP3A знижувало значення C_{\max} і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)], що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. Слід уникати одночасного застосування сильних індукторів СYP3A з препаратом Бозуліф.

Інгібітори протонної помпи

Одночасне застосування препарату Бозуліф з інгібіторами протонної помпи знижувало значення C_{\max} і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)], що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. У якості альтернативи застосування інгібіторів протонної помпи, слід застосовувати антациди короткої дії або блокатори H₂-гістамінових рецепторів та розділити прийом у часі (більше 2 годин) з прийомом препарату Бозуліф.

8 ОСОБЛИВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Зведені дані щодо ризиків

Враховуючи результати дослідження на тваринах та механізм дії препарат БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду (див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.1)).

Даних щодо застосування вагітним жінкам недостатньо для визначення ризику пов'язаного із застосуванням препарату. У дослідженні репродуктивної токсичності на тваринах, проведених на кролях та щурах, пероральне застосування бозутинібу мало негативний вплив на розвиток плоду. Застосування бозутинібу щурам перед заплідненням до 7-го гестаційного дня спричиняло підвищення частоти резорбції ембріонів при експозиції бозутинібу в материнському організмі (AUC) на рівні 0,5 та 0,4-кратному рівню у людини при застосуванні рекомендованої дози 400 або 500 мг/день, відповідно, а також зменшення імплантації та скорочення числа життєздатних ембріонів при експозиції бозутинібу в материнському організмі на рівні 1,8 та 1,3-кратному рівню у людини при застосуванні рекомендованої дози 400 або 500 мг/день, відповідно. Застосування бозутинібу вагітним кролицям під час органогенезу спричиняло аномалії плоду (злиття сегментів груднини; 2 плоди мали різні вісцеральні порушення) та близько 6% зменшення маси плоду при експозиції бозутинібу в материнському організмі (AUC) на рівні 2,3 та 1,7-кратному рівню у людини при застосуванні рекомендованої дози 400 або 500 мг/день, відповідно (див. «Дані»). Вагітним жінкам слід повідомити про потенційний ризик для плоду.

Розрахунковий фоновий ризик значних вроджених вад та викидня у популяції, якій показане лікування, невідомий. Для будь-якої вагітності існує фоновий ризик розвитку вроджених вад, викидня або інших небажаних результатів. Для загальної популяції США розрахунковий фоновий ризик значних вроджених вад та викидня для клінічно підтверджених вагітностей становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

Дані

Дані щодо тварин

У дослідженні трансплацентарного проникнення препарату на вагітних щурах був показаний вплив радіоактивно міченого бозутинібу на плід. У окремому дослідженні вагітні самиці шурів отримували дози бозутинібу 1, 3 та 10 мг/кг/добу перорально під час періоду органогенезу. У цьому дослідженні вагітним самицям шурів вводили дозу, що не дозволяє повністю оцінити негативні наслідки застосування препарату.

У дослідженні ембріофетальної токсичності на кролях вагітні самиці отримували дози бозутинібу 3, 10 та 30 мг/кг/добу перорально під час періоду органогенезу. Після застосування дози



бозутинібу 30 мг/кг/добу, що є токсичною для материнського організму, спостерігалися патології (з'єднані сегменти груднини; 2 плоди мали різноманітні вісцеральні аномалії) та зменшення маси тіла плодів приблизно на 6%. Під час застосування дози 30 мг/кг/добу концентрація бозутинібу (AUC) була майже у 2,3 та 1,7 разів вищою порівняно з AUC, що спостерігається у людей після застосування рекомендованої дози 400 та 500 мг/день відповідно.

8.2 Годування груддю

Зведені дані щодо ризиків

Інформація щодо наявності бозутинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, впливу на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, чи на вироблення молока, відсутня. Проте відомо, що бозутиніб наявний у молоці лактуючих самиць щурів. Враховуючи можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, грудне вигодовування не рекомендоване під час лікування препаратом Бозуліф, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози.

Дані щодо тварин

Після введення однієї дози радіоактивно міченого бозутинібу лактуючим щурам радіоактивність препарату спостерігали в плазмі потомства, які отримували молоко цих самиць, ще впродовж 24–48 годин.

8.3 Репродуктивний потенціал у жінок і чоловіків

Вагітність

Враховуючи результати дослідження на тваринах БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду (див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.1)). Жінкам дітородного віку слід здати тест на вагітність перед початком застосування препарату БОЗУЛІФ.

Контрацепція

Жінки

Враховуючи результати дослідження на тваринах БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду (див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.1)). Жінкам дітородного віку слід користуватися ефективними засобами контрацепції (методи, які мають ефективність не нижче 99%) під час лікування, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози.

Інфертильність

Ризик розвитку безпліддя у жінок і чоловіків дітородного віку не досліджувався. Враховуючи результати досліджень на тваринах, препарат Бозуліф може знижувати фертильність у жінок і чоловіків дітородного віку. (див. розділ «Неклінічна токсикологія»(13.1))

8.4 Діти

Безпеку та ефективність застосування препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів віком менше 18 років не встановлено.

8.5 Літні люди

У непорівняльному клінічному дослідженні застосування препарату БОЗУЛІФ за участі пацієнтів з ХМЛ та інтолерантністю чи резистентністю до попередньої терапії серед хворих на ХМЛ з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) 20% пацієнтів були віком 65 років або старше, 4% – віком 75 років та старше. Між пацієнтами літнього та молодшого віку не зафіксовано жодних загальних відмінностей у безпеці 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.

8.6 Порушення функції нирок



Пацієнтам з помірним (кліренс креатиніну (Cl_{cr}): 30–50 мл/хв, розраховано за формулою Кокрофта-Голта (К-Г)) та тяжким (Cl_{cr} менше 30 мл/хв) 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 слід змінити дозу відповідно до рекомендацій по токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3, 2.5) та «Клінічна фармакологія» (12.3)). Застосування препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, не досліджувалось.

8.7 Порушення функції печінки

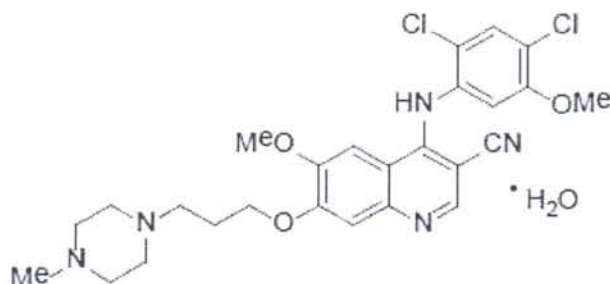
Пацієнтам з порушеннями функції печінки класів А, В, С за Чайлд-Пью слід зменшити початкову дозу препарату [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.3, 2.5) та «Клінічна фармакологія» (12.3)].

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

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

11 ОПИС

Бозутиніб належить до класу інгібіторів кіназ. Хімічна назва бозутинібу моногідрату: 3-хінолінкарбонітрил, 4-[(2,4-дихлор-5-метоксифеніл)аміно]-6-метокси-7-[3-(4-метил-1-піперазиніл)пропокси]-, гідрат (1:1). Хімічна формула – $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$ (моногідрат); молекулярна маса – 548,46 (моногідрат), еквівалентна 530,46 (безводна речовина). Бозутинібу моногідрат має наступну хімічну структуру:



Бозутинібу моногідрат представляє собою порошок білого або жовтувато-коричневого кольору. Речовина демонструє рН-залежну розчинність у діапазоні фізіологічних показників рН. При рН 5 або нижче бозутинібу моногідрат є високорозчинною сполукою. При значенні рН більше 5 здатність бозутинібу моногідрату до розчинення швидко знижується.

Таблетки БОЗУЛІФ® (бозутиніб) для перорального застосування випускаються у двох дозуваннях: жовті, овальні, двоопуклі таблетки по 100 мг, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «100» – на іншій; і червоні, овальні, двоопуклі таблетки по 500 мг, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «500» – на іншій.

Кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 100мг бозутинібу; кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 500мг бозутинібу. Таблетки містять наступні неактивні речовини: мікрокристалічна целюлоза, кроскармелоза натрію, поллоксамер, повідон, стеарат магнію,



полівініловий спирт, діоксид титану, поліетиленгліколь, тальк, оксид заліза жовтий (у таблетках по 100 мг) та оксид заліза червоний (у таблетках по 500 мг).

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Бозутиніб є інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток ХМЛ; також бозутиніб є інгібітором кінази родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматинібу форм кінази Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T315I та V299L.

12.2 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 не подовжує інтервал QT у клінічно значущих межах.

12.3 Фармакокінетика

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

Бозутиніб демонстрував пропорційне дозі збільшення AUC та C_{max} при застосуванні перорально у дозі від 200 до 800 мг (від 0,33 до 1,3 кратної максимальної затвердженої рекомендованої дози у 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 застосування кількох доз препарату БОЗУЛІФ перорально по 400 мг у пацієнтів з ХМЛ; значення C_{max} становило 200 (12) нг/мл та AUC – 3650 (425) нг×год/мл після застосування кількох доз препарату БОЗУЛІФ перорально по 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 спостерігалася збільшення значення C_{max} бозутинібу в 1,8 разу та AUC у 1,7 разу. Їжа, що містить багато жирів (800-1000 калорій), мала приблизно наступний 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 у 600 мг перорально) здоровим добровольцям, середній (СВ) об'єм розподілу складав 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 складає 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 у 600 мг перорально) здоровим добровольцям середній (СВ) період напіввиведення у термінальній фазі ($t_{1/2}$) складав 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) годин, 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 у 600 мг) значення АUC бозутинібу підвищилося у 1,4 раза у суб'єктів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну (СІcr): 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 (СІcr менше 30 мл/хв) у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією нирок (СІcr > 80 мл/хв, К-Г). У суб'єктів з легким порушенням функції нирок (СІcr : 51–80 мл/хв, К-Г) не спостерігали клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці бозутинібу.

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 рази і показник АUC збільшився у 2,3, 2 та 1,9 рази відповідно при порушенні функції печінки класів А, В, С за Чайлд-Пью.

Міжлікарська взаємодія

Клінічні дослідження

Наступні взаємодії були оцінені у перехресних дослідженнях за участі здорових добровольців, якщо інше не зазначено.

Сильні та помірні інгібітори СYP3A

Одну дозу препарату Бозуліф 100 мг перорально (0,17-кратна максимальна затверджена рекомендована доза) застосовували окремо або з супутнім застосуванням кількох добових доз кетоконазолу по 400 мг (сильний інгібітор СYP3A) без їди. Кетоконазол підвищував C_{max} і АUC бозутинібу в 5,2 та 8,6 рази відповідно.

У іншому дослідженні одну дозу препарату Бозуліф 500 мг перорально застосовували окремо або в комбінації з 125 мг апрепітанту (помірний інгібітор СYP3A) з їжею. Апрепітант підвищував C_{max} і АUC бозутинібу в 1,5 та 2,0 рази відповідно.

Сильні індуктори СYP3A

Одну дозу препарату Бозуліф 500 мг застосовували окремо або з супутнім застосуванням кількох добових доз рифампіну по 600 мг з їжею. Рифампін спричинював зменшення C_{max} бозутинібу на 86% і АUC на 94%.



Інгібітори протонної помпи

В умовах *in vitro* розчинність препарату Бозуліф у воді залежить від показника рН. У перехресному дослідженні взаємодії з іншими лікарськими засобами одну дозу препарату Бозуліф 400 мг перорально застосовували натщесерце окремо або з супутнім застосуванням кількох добових доз лансопризолу 60 мг перорально. Лансопризол знижував *S*_{max} бозутинібу на 46% і АUC на 26%.

Субстрати глікопротеїну-Р

Одну дозу препарату Бозуліф 500 мг перорально застосовували у комбінації з однією дозою дабігатрану етексилату мезилату 150 мг (субстрат глікопротеїну Р). Застосування бозутинібу не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику дабігатрану.

Дослідження in vitro

Вплив бозутинібу на транспортери

Бозутиніб може мати потенціал щодо інгібування білка резистентності раку молочної залози (BCRP) у травному тракті, проте має слабкий потенціал щодо системного інгібування BCRP або органічних аніонних транспортних поліпептидів (OATP)1B1, OATP1B3, органічних аніонних транспортерів (OAT)1, OAT3, органічних катіонних транспортерів (OCT)1 та OCT2 у клінічно значущих концентраціях.

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

У дворічному дослідженні канцерогенності бозутинібу на щурах самці тварин отримували дози максимум 25 мг/кг/добу, самиці – 15 мг/кг/добу. Під час застосування високих доз було отримано експозицію препарату, що у 1,8 (самці) та 3,8 (самки) рази перевищує показник, який спостерігається при застосуванні рекомендованої дози бозутинібу 400 мг/добу, а також у 1,4 (самці) та 2,8 (самки) рази перевищує показник, який спостерігається при застосуванні рекомендованої дози бозутинібу 500 мг/добу у людей. У цьому дослідженні не отримано підтверджень канцерогенності препарату.

В результаті проведення групи аналізів, включаючи аналіз зворотної бактеріальної мутації (тест Еймса), аналіз *in vitro* з використанням лімфоцитів периферійної крові людини і тест мікроядер самців мишей, які отримували препарат перорально, не було виявлено мутагенних або кластогенних властивостей бозутинібу.

У дослідженні фертильності щурів самців, які отримували препарат, парували з нелікованими самицями, а нелікованих самців парували з самицями, що отримували препарат. Самиці отримували препарат до початку парування і завершили терапію на етапі раннього ембріонального розвитку. Застосування дози бозутинібу 70 мг/кг/добу призвело до зниження фертильності самців, про що свідчило зменшення кількості вагітностей на 16%. Ця доза не спричинювала патологічні зміни у репродуктивних органах самців. Під час застосування дози 70 мг/кг/добу експозиція бозутинібу (AUC) становила 1,5 кратну величину або відповідала показнику AUC, що спостерігається у людей після застосування рекомендованої дози препарату 400 мг/добу або 500 мг/добу, відповідно. Бозутиніб не впливав на фертильність (кількість вагітностей) самиць щурів. Однак, під час застосування дози бозутинібу 10 мг/кг/добу або більше (0,5 або 0,4 від експозиції препарату у людини після застосування рекомендованої дози препарату 400 мг/добу або 500 мг/добу) спостерігалось збільшення частоти резорбції ембріонів; під час застосування дози 30 мг/кг/добу (перевищення концентрації препарату у людини в 1,8 та 1,3 рази після застосування рекомендованої дози препарату 400 мг/добу або 500 мг/добу) було зафіксовано зменшення кількості імплантаций та життєздатних ембріонів.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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



Ефективність препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів з вперше діагностованим ХФ Ph+ ХМЛ було оцінено у дослідженні BFORE: відкритому багатоцентровому дослідженні фази 3 у дорослих пацієнтів з первинно діагностованим ХМЛ у хронічній фазі у порівнянні з застосуванням іматинібу [NCT02130557].

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 у 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 діагностований 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 (популяція modified 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, визначеної як відсутність Ph+ метафаз при аналізі ≥ 20 метафаз методом диференційного забарвлення хромосом отриманих з пунктату кісткового мозку або ВМВ, у разі відсутності достатнього цитогенетичного оцінювання.

Серед популяції mITT у даному дослідженні було 57% чоловіків, 77% були європеїдної раси, 19% - віком від 65 років. Медіана віку складала 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 отримувати лікування. Медіана тривалості лікування складала 14,3 місяців для препарату Бозутиніб та 13,8 місяців для іматинібу.

Результати щодо ефективності отримані в дослідженні BFORE наведені у Таблиці 8.

Таблиця 8. 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

Відповідь	Бозутиніб N=246 n (%)	Іматиніб N=241 n (%)	2-стороннє р-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; КМХ – Кохран–Мантель–Хензель; ВМВ – велика молекулярна відповідь; N/n – кількість пацієнтів.

Рівень ВМВ на 12-й місяць для всіх рандомізованих пацієнтів (популяція ITT) 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 бозутинібу та 7 пацієнтів з групи застосування іматинібу відбувся перехід до фази акселерації або бластного кризу ХМЛ.

14.2 Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у фазі акселерації, фазі бластного кризу та хронічній фазі при непереносимості або неефективності іматинібу

Дослідження 200 (NCT00261846): непорівняльне, відкрите, багатоцентрове дослідження серед
Контрольний ІН: 4083804



пацієнтів з ХМЛ, з резистентністю або інтолерантністю до попередньої терапії, було проведене з метою оцінки ефективності та безпеки застосування дози препарату БОЗУЛІФ 500 мг один раз на добу у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності іматинібу. Випробування включало окремі групи для пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації, фазі бластного кризу або хронічній фазі, які раніше отримували один інгібітор тирозинкінази (ІТК) (іматиніб) або декілька ІТК (застосування дазатинібу та/або нілотинібу після іматинібу). Неефективність іматинібу визначали як (1) нездатність досягти або підтримувати будь-яке покращення гематологічних показників протягом 4 тижнів; (2) 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; (3) прогресування захворювання після отримання попередньої цитогенетичної або гематологічної відповіді; або (4) наявність генетичної мутації в гені BCR-ABL, що пов'язана зі стійкістю до іматинібу. Непереносимість іматинібу 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 дазатинібу та нілотинібу є аналогічними до відповідних формулювань для іматинібу. Після залучення у випробування 396 пацієнтів до протоколу дослідження була внесена поправка 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).

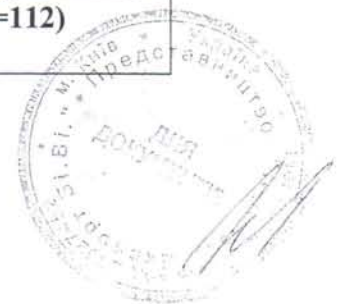
У випробуванні взяли участь 546 хворих на ХМЛ у фазі акселерації, фазі бластного кризу або хронічній фазі. Серед усієї популяції пацієнтів 73% хворих мали стійкість до іматинібу, 27% – непереносимість іматинібу. У цьому дослідженні 53% пацієнтів були чоловічої статі, 65% – білої європеїдної раси, 20% мали вік 65 років або старше. 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 (іматиніб); 112 осіб – хворі на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували іматиніб 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 (іматиніб); 9 місяців – для хворих на ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували іматиніб і хоча б 1 додатковий ІТК; 10 місяців – для хворих на ХМЛ у фазі акселерації, які раніше отримували хоча б іматиніб; та 3 місяці – для хворих на ХМЛ у фазі бластного кризу, які раніше отримували хоча б іматиніб.

Результати ефективності терапії впродовж 24 тижнів та ВЦВ у будь-який час наведені у Таблиці 9.

Таблиця 9. Результати ефективності терапії у хворих на ХМЛ з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у хронічній фазі при непереносимості або неефективності іматинібу

	Попереднє лікування лише іматинібом (можливо оцінити: N=262) n (%)	Попереднє лікування іматинібом, дазатинібом або нілотинібом (можливо 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)

Скорочення: 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 отримано медіани тривалості ВЦВ. Серед цих пацієнтів у 65,4% та 42,9% 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 отримано медіани тривалості ВЦВ. Серед цих пацієнтів у 64,4% та 35,6% хворих ВЦВ тривала щонайменше 9 та 42 місяці відповідно. Серед 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 бластного кризу, які раніше отримували хоча б імаїніб, наведені у Таблиці 10.

Таблиця 10. Результати ефективності терапії у хворих на ХМЛ у фазі акселерації або бластного кризу, які раніше отримували принаймні імаїніб

	ХМЛ у фазі акселерації (можливо оцінити: N=72) n (%)	ХМЛ у фазі бластного кризу (можливо 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)

Скорочення: 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 ВМН, прийнятій у медичній установі; кількість тромбоцитів більше або дорівнює $100\ 000/\text{мм}^3$ та менше $450\ 000/\text{мм}^3$; абсолютне число нейтрофілів (АЧН) більше або дорівнює $1,0 \times 10^9/\text{л}$; 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 більше або дорівнює $20\ 000/\text{мм}^3$ та менше $100\ 000/\text{мм}^3$) та/або нейтропенії (АЧН більше або дорівнює $0,5 \times 10^9/\text{л}$ та менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$). Повернення до хронічної фази: зникнення ознак фаз акселерації або бластного кризу із 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. Серед 79 пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації, які отримували лікування, 3 пацієнти мали підтверджений перехід хвороби у бластну фазу під час терапії препаратом БОЗУЛІФ.

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ З ПРЕПАРАТОМ

16.1 Форма випуску

Таблетки препарату БОЗУЛІФ (бозутиніб) для перорального застосування випускаються у двох дозуваннях: жовті, овальні, двоопуклі таблетки по 100 мг, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «100» – на іншій; помаранчеві, овальні, двоопуклі таблетки по 400 мг, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «400» – на іншій; і червоні, овальні, двоопуклі таблетки по 500 мг, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «500» – на іншій. Таблетки препарату БОЗУЛІФ (бозутиніб) випускаються у наступних упаковках (Таблиця 11):

Таблиця 11:
Упаковка таблеток

Таблетки препарату БОЗУЛІФ			
Тип упаковки	Дозування таблеток (мг)	NDC (Національний код лікарських засобів)	Опис таблеток
120 таблеток у флаконі	100 мг	0069-0135-01	Жовті, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «100» – на іншій.
30 таблеток у флаконі	400 мг	0069-0193-01	Помаранчеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «400» – на іншій.
30 таблеток у флаконі	500 мг	0069-0136-01	Червоні, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» на одній стороні та «500» – на іншій.

16.2 Зберігання

Зберігати при температурі від 20°C до 25°C (від 68°F до 77°F); допускаються коливання температур в межах 15–30°C (59–86°F) [див. розділ «Контрольована кімнатна температура» у Фармакопеї США].

16.3 Використання та утилізація

Необхідно дотримуватись процедур із належної утилізації протиракових препаратів. Слід уникати контакту з розламаними чи роздавленими таблетками. Усі невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог або програм повернення препаратів.



17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Пацієнту рекомендується прочитати інструкцію до медичного застосування лікарського засобу (*інформацію для пацієнта*), що затверджена FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США).

● Спосіб застосування та дози

Пацієнту рекомендується приймати препарат БОЗУЛІФ у визначений час, уникаючи змін дози або припинення лікування без попередніх вказівок лікаря. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, цю дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти наступну призначену дозу у звичайний час. Не слід приймати подвоєну дозу, щоб компенсувати будь-яку пропущену дозу. Пацієнту рекомендується приймати препарат БОЗУЛІФ разом із їжею. Пацієнт має отримати наступні вказівки: «Уникати роздавлювання, розлому чи розрізання таблеток. Не торкатися і не брати в руки роздавлені або розломлені таблетки».

● Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Пацієнту слід повідомити про можливість діареї, нудоти, блювання, болю в животі або появи крові у випорожненнях під час застосування препарату БОЗУЛІФ, а також про необхідність негайно звернутися до лікаря у разі появи перелічених симптомів [*див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.1)*].

● Зменшення кількості клітин крові

Пацієнту слід повідомити про ризик зменшення кількості клітин крові та необхідність негайно інформувати лікаря про появу лихоманки, будь-яких ознак або симптомів інфекції, кровотечі або легкого утворення синців [*див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.2)*].

● Розлади з боку печінки

Пацієнту слід повідомити про можливість розладів функції печінки та необхідність негайно інформувати лікаря про появу жовтяниці [*див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.3)*].

● Затримка рідини

Пацієнту слід повідомити про можливість затримки рідини (набряків, збільшення маси тіла або задишки) та необхідність негайно звернутися до лікаря у разі появи перелічених симптомів [*див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.4)*].

● Розлади з боку нирок

Пацієнту слід повідомити про можливість розладів функції нирок та необхідність негайно інформувати лікаря про підвищення частоти сечовипускання, поліурію або олігоурію [*див. розділ «Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні» (5.5)*].

● Інші побічні реакції

Пацієнту слід повідомити, що під час застосування препарату БОЗУЛІФ можлива поява інших побічних реакцій, наприклад, інфекцій дихальних шляхів, висипу, втоми, втрати апетиту, головного болю, запаморочення, болю в спині, артралгії або сверблячки, а також порадити негайно звернутися до лікаря, якщо перелічені симптоми є значущими. Існує ризик анафілактичного шоку [*див. розділ «Протипоказання» (4) та «Побічні реакції» (6)*].



• **Ембріофетальна токсичність**

Жінкам слід проінформувати їхнього лікаря про свою вагітність чи настання вагітності. Жінкам слід повідомити про ризики для плоду та про можливу втрату вагітності. [див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.1)].

Жінкам дітородного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції під час застосування, а також впродовж 1 місяця після застосування останньої дози препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.1, 8.3)].

Жінкам, які годують груддю, слід рекомендувати припинити грудне вигодовування під час застосування, а також впродовж 1 місяця після застосування останньої дози препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.2)].

Пацієнткам слід повідомити про необхідність негайно звернутися до лікаря у разі настання вагітності під час лікування. Пацієнтки мають уникати застосування препарату БОЗУЛІФ під час вагітності або годування груддю [див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.1 та 8.2)]. Пацієнткам слід повідомити, що у разі бажання відновити годування груддю після завершення терапії спершу необхідно проконсультуватися з лікарем стосовно правильного часу для початку цієї дії [див. розділ «Особливі групи пацієнтів» (8.2)].

• **Міжлікарська взаємодія**

Пацієнтам слід повідомити, що препарат БОЗУЛІФ та деякі інші лікарські засоби, включаючи безрецептурні препарати або рослинні добавки (наприклад, звіробій), можуть взаємодіяти між собою та впливати на ефективність препарату БОЗУЛІФ [див. розділ «Міжлікарська взаємодія»(7)].



Дистрибутор:

Pfizer Labs

Відділення Pfizer Inc., штат Нью-Йорк, Нью-Йорк 10017

LAB-0443-10.0



**Інструкція про застосування лікарського
засобу або інформація про застосування
лікарського засобу, затверджена згідно з
нормативними вимогами країни Заявника**



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BOSULIF safely and effectively. See full prescribing information for BOSULIF.

BOSULIF® (bosutinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Newly-diagnosed chronic phase Ph+ CML (1)	12/2017
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)	12/2017
Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6)	12/2017

INDICATIONS AND USAGE

BOSULIF is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with

- Newly-diagnosed chronic phase Ph+ chronic myelogenous leukemia (CML). This indication is approved under accelerated approval based on molecular and cytogenetic response rates. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and confirmation of clinical benefit in an ongoing long-term follow up trial. (1, 14)
- Chronic, accelerated, or blast phase Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Newly-diagnosed chronic phase Ph+ CML: 400 mg orally once daily with food. (2.1)
- Chronic, accelerated, or blast phase Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy: 500 mg orally once daily with food. (2.1)
- Consider dose escalation by increments of 100 mg once daily to a maximum of 600 mg daily in patients who do not reach complete hematologic, cytogenetic, or molecular response and do not have Grade 3 or greater adverse reactions. (2.2)
- Adjust dosage for toxicity and organ impairment (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 100 mg, 400 mg, and 500 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to BOSULIF. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Gastrointestinal Toxicity: Monitor and manage as necessary. Withhold, dose reduce, or discontinue BOSULIF. (2.3, 5.1)
- Myelosuppression: Monitor blood counts and manage as necessary. (2.4, 5.2)
- Hepatic Toxicity: Monitor liver enzymes at least monthly for the first 3 months and as needed. Withhold, dose reduce, or discontinue BOSULIF. (2.3, 5.3)
- Fluid Retention: Monitor patients and manage using standard of care treatment. Withhold, dose reduce, or discontinue BOSULIF. (2.3, 5.4)
- Renal Toxicity: Monitor patients for renal function at baseline and during therapy with BOSULIF. (5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity: BOSULIF can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions in patients with newly-diagnosed CML (incidence $\geq 20\%$) are diarrhea, nausea, thrombocytopenia, rash, increased alanine aminotransferase, abdominal pain, increased aspartate aminotransferase. (6)

Most common adverse reactions in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy (incidence $\geq 20\%$) are diarrhea, nausea, abdominal pain, rash, thrombocytopenia, vomiting, anemia, fatigue, pyrexia, cough, headache, alanine aminotransferase, and edema. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong and Moderate CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use with BOSULIF. (7.1)
- Strong CYP3A Inducers: Avoid concomitant use with BOSULIF. (7.1)
- Proton Pump Inhibitors: Use short-acting antacids or H2 blockers as an alternative to proton pump inhibitors. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosing
- 2.2 Dose Escalation
- 2.3 Dose Adjustments for Non-Hematologic Adverse Reactions
- 2.4 Dose Adjustments for Myelosuppression
- 2.5 Dose Adjustments for Renal Impairment or Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Gastrointestinal Toxicity
- 5.2 Myelosuppression
- 5.3 Hepatic Toxicity
- 5.4 Fluid Retention
- 5.5 Renal Toxicity
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on BOSULIF

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

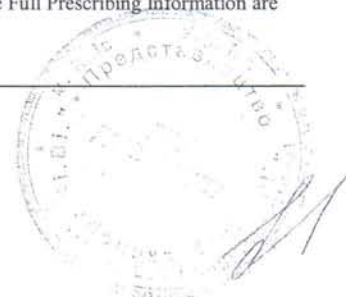
- 14.1 Newly-Diagnosed CP Ph+ CML
- 14.2 Imatinib-Resistant or -Intolerant Ph+ CP, AP, and BP CML

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage
- 16.3 Handling and Disposal

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.



FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BOSULIF is indicated for the treatment of adult patients with:

- Newly-diagnosed chronic phase (CP) Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia (Ph+ CML). This indication is approved under accelerated approval based on molecular and cytogenetic response rates [see *Clinical Studies (14.1)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and confirmation of clinical benefit in an ongoing long-term follow up trial.
- Chronic phase, accelerated phase (AP), or blast phase (BP) Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dose is taken orally once daily with food. The tablet is to be swallowed whole and should not be broken or cut. Continue treatment with BOSULIF until disease progression or intolerance to therapy.

If a dose is missed beyond 12 hours, the patient should skip the dose and take the usual prescribed dose on the following day.

Newly-Diagnosed CP Ph+ CML

The recommended dose of BOSULIF is 400 mg orally once daily with food.

CP, AP, or BP Ph+ CML with Resistance or Intolerance to Prior Therapy

The recommended dose and schedule of BOSULIF is 500 mg orally once daily with food.

2.2 Dose Escalation

In clinical studies of adult Ph+ CML patients, dose escalation by increments of 100 mg once daily to a maximum of 600 mg once daily was allowed in patients who did not achieve or maintain a hematologic, cytogenetic, or molecular response and who did not have Grade 3 or higher adverse reactions at the recommended starting dosage.

2.3 Dose Adjustments for Non-Hematologic Adverse Reactions

Elevated liver transaminases: If elevations in liver transaminases greater than 5×institutional upper limit of normal (ULN) occur, withhold BOSULIF until recovery to less than or equal to 2.5×ULN and resume at 400 mg once daily thereafter. If recovery takes longer than 4 weeks, discontinue BOSULIF. If transaminase elevations greater than or equal to 3×ULN occur concurrently with bilirubin elevations greater than 2×ULN and alkaline phosphatase less than 2×ULN (Hy's law case definition), discontinue BOSULIF [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Diarrhea: For National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Grade 3-4 diarrhea (increase of greater than or equal to 7 stools/day over baseline/pre-treatment), withhold BOSULIF until recovery to Grade less than or equal to 1. BOSULIF may be resumed at 400 mg once daily [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

For other clinically significant, moderate or severe non-hematological toxicity, withhold BOSULIF until the toxicity has resolved, then consider resuming BOSULIF at a dose reduced by 100 mg taken once daily. If clinically appropriate, consider re-escalating the dose of BOSULIF to the starting dose taken once daily. Doses less than 300 mg/day have been used in patients; however, efficacy has not been established.

2.4 Dose Adjustments for Myelosuppression

Dose reductions for severe or persistent neutropenia and thrombocytopenia are described below (Table 1).



**Table 1:
Dose Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia**

ANC ^a less than 1000×10 ⁶ /L or Platelets less than 50,000×10 ⁶ /L	Withhold BOSULIF until ANC greater than or equal to 1000×10 ⁶ /L <u>and</u> platelets greater than or equal to 50,000×10 ⁶ /L.
	Resume treatment with BOSULIF at the same dose if recovery occurs within 2 weeks. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, upon recovery, reduce dose by 100 mg and resume treatment.
	If cytopenia recurs, reduce dose by an additional 100 mg upon recovery and resume treatment.
	Doses less than 300 mg/day have been used in patients; however, efficacy has not been established.

^a Absolute Neutrophil Count

2.5 Dose Adjustments for Renal Impairment or Hepatic Impairment

The recommended starting doses for patients with renal and hepatic impairment are described in Table 2 below.

**Table 2:
Dose Adjustments for Renal and Hepatic Impairment**

		Recommended Starting Dosage	
		Newly-diagnosed chronic phase Ph+ CML ²	Chronic, accelerated, or blast phase Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy
Normal renal and hepatic function		400 mg daily	500 mg daily
Renal impairment			
	Creatinine clearance 30 to 50 mL/min	300 mg daily	400 mg daily
	Creatinine clearance less than 30 mL/min	200 mg daily	300 mg daily
Hepatic impairment			
	Mild (Child-Pugh A), Moderate (Child-Pugh B) or Severe (Child-Pugh C)	200 mg daily ^a	200 mg daily ^a

[see Use in Specific Populations (8.6, 8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)].

Abbreviations: CML=chronic myelogenous leukemia; Ph+=Philadelphia chromosome-positive.

^a There are no clinical data for efficacy at the dose of 200 mg once daily in patients with CML.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg tablets: yellow, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with “Pfizer” on one side and “100” on the other.

400 mg tablets: orange, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with “Pfizer” on one side and “400” on the other.

500 mg tablets: red, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with “Pfizer” on one side and “500” on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

BOSULIF is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to BOSULIF. Reactions have included anaphylaxis. In the BOSULIF single-agent cancer studies, anaphylactic shock occurred in less than 0.2% of treated patients.



5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Gastrointestinal Toxicity

Diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal pain occur with BOSULIF treatment. Monitor and manage patients using standards of care, including antidiarrheals, antiemetics, and fluid replacement.

In the randomized clinical trial in patients with newly-diagnosed Ph+ CML, the median time to onset for diarrhea (all grades) was 3 days and the median duration per event was 3 days.

Among 546 patients in a single-arm study in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy, the median time to onset for diarrhea (all grades) was 2 days and the median duration per event was 2 days. Among the patients who experienced diarrhea, the median number of episodes of diarrhea per patient during treatment with BOSULIF was 3 (range 1-268).

To manage gastrointestinal toxicity, withhold, dose reduce, or discontinue BOSULIF as necessary [see *Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)*].

5.2 Myelosuppression

Thrombocytopenia, anemia and neutropenia occur with BOSULIF treatment. Perform complete blood counts weekly for the first month of therapy and then monthly thereafter, or as clinically indicated. To manage myelosuppression, withhold, dose reduce, or discontinue BOSULIF as necessary [see *Dosage and Administration (2.4) and Adverse Reactions (6)*].

5.3 Hepatic Toxicity

Bosutinib may cause elevations in serum transaminases (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST]).

One case consistent with drug induced liver injury (defined as concurrent elevations in ALT or AST greater than or equal to 3×ULN with total bilirubin greater than 2×ULN and alkaline phosphatase less than 2×ULN) occurred without alternative causes in a breast cancer (a disease for which BOSULIF is not indicated) trial of BOSULIF in combination with letrozole. The patient recovered fully following discontinuation of BOSULIF. This case represented 1 out of 1611 patients in BOSULIF clinical trials.

In the 268 patients from the safety population in the randomized clinical trial in patients with newly-diagnosed CML in the BOSULIF treatment group, the incidence of ALT elevation was 31% and AST elevation was 23%. Of patients who experienced transaminase elevations of any grade, 79% experienced their first event within the first 3 months. The median time to onset of increased ALT and AST was 32 and 43 days, respectively, and the median duration was 20 and 15 days, respectively.

Among the 546 patients in a single-arm study in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy, the incidence of ALT elevation was 18% and AST elevation was 15%. Twenty percent of the patients experienced an increase in either ALT or AST. Most cases of transaminase elevations in this study occurred early in treatment; of patients who experienced transaminase elevations of any grade, more than 80% experienced their first event within the first 3 months. The median time to onset of increased ALT and AST was 35 and 33 days, respectively, and the median duration for each was 21 days.

Perform hepatic enzyme tests monthly for the first 3 months of BOSULIF treatment and as clinically indicated. In patients with transaminase elevations, monitor liver enzymes more frequently. Withhold, dose reduce, or discontinue BOSULIF as necessary [see *Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)*].

5.4 Fluid Retention

Fluid retention occurs with BOSULIF and may manifest as pericardial effusion, pleural effusion, pulmonary edema, and/or peripheral edema.

In the randomized clinical trial of 268 patients with newly-diagnosed CML in the bosutinib treatment group, 1 patient (0.4%) experienced severe fluid retention of Grade 3 pericardial effusion. Among 546 patients in a single-arm study in patients with Ph+ CML who were resistant or intolerant to prior therapy, Grade 3 or 4 fluid retention was reported in 26 patients (5%). Some patients experienced more than one fluid retention event. Specifically, 21 patients experienced Grade 3 or 4 pleural effusions, 7 patients experienced Grade 3 or Grade 4 pericardial effusions, and 6 patients experienced Grade 3 edema.

Monitor and manage patients using standards of care. Interrupt, dose reduce or discontinue BOSULIF as necessary [see *Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)*].



5.5 Renal Toxicity

An on-treatment decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) has occurred in patients treated with BOSULIF. Table 3 identifies the shift from baseline to lowest observed eGFR during BOSULIF therapy for patients in the pooled leukemia studies regardless of line of therapy. The median duration of therapy with BOSULIF was approximately 14 months (range, 0.03 to 123) for patients in these studies.

Table 3:
Shift From Baseline to Lowest Observed eGFR Group During Treatment
Safety Population in Clinical Studies
(N=1272)*

Baseline		Follow-Up					
Renal Function Status	N	Normal n (%)	Mild n (%)	Mild to Moderate n (%)	Moderate to Severe n (%)	Severe n (%)	Kidney Failure n (%)
Normal	468	102 (21.8)	298 (63.7)	46 (9.8)	16 (3.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
Mild	639	11 (1.7)	266 (41.6)	250 (39.1)	83 (13.0)	21 (3.3)	3 (0.5)
Mild to Moderate	128	0	8 (6.3)	45 (35.2)	57 (44.5)	18 (14.1)	0
Moderate to Severe	32	0	1 (3.1)	1 (3.1)	9 (28.1)	17 (53.1)	3 (9.4)
Severe	1	0	0	0	0	0	1 (100)
Total	1268	113 (8.9)	573 (45.2)	342 (27.0)	165 (13.0)	58 (4.6)	9 (0.7)

Abbreviations: eGFR=estimated glomerular filtration rate; N/n=number of patients.

Notes: Grading is based on Modification in Diet in Renal Disease method (MDRD).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Classification by eGFR: Normal: greater than or equal to 90, Mild: 60 to less than 90, Mild to Moderate: 45 to less than 60, Moderate to Severe: 30 to less than 45, Severe: 15 to less than 30, Kidney Failure: less than 15 ml/min/1.73 m².

* Among the 1272 patients, eGFR was missing in 9 patients at baseline or on-therapy. There were no patients with kidney failure at baseline.

Monitor renal function at baseline and during therapy with BOSULIF, with particular attention to those patients who have preexisting renal impairment or risk factors for renal dysfunction. Consider dose adjustment in patients with baseline and treatment emergent renal impairment [see *Dosage and Administration (2.5)*].

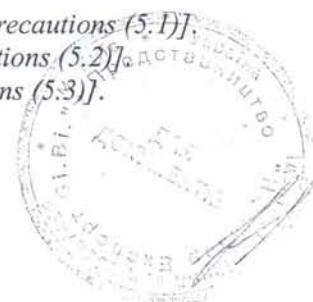
5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies conducted in rats and rabbits, oral administration of bosutinib caused adverse developmental outcomes. Administration of bosutinib to rats prior to fertilization until gestation day (GD) 7 caused increased embryonic resorptions at maternal exposures (AUC) approximately 0.5 and 0.4 times the human exposure at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively, and decreased implantations and reduced number of viable embryos at maternal exposures approximately 1.8 and 1.3 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively. Administration of bosutinib to pregnant rabbits during organogenesis caused fetal anomalies (fused sternebrae, and 2 fetuses had various visceral observations), and an approximate 6% decrease in fetal body weight at maternal exposures (AUC) approximately 2.3 and 1.7 times the human exposure at the recommended doses of 400 and 500 mg/day dose, respectively. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 1 month after the last dose [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Gastrointestinal toxicity [see *Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)*].
- Myelosuppression [see *Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.2)*].
- Hepatic toxicity [see *Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.3)*].



- Fluid retention [see Warnings and Precautions (5.4)].
- Renal toxicity [see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.5)].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Serious adverse reactions reported include anaphylactic shock [see Contraindications (4)], myelosuppression, gastrointestinal toxicity (diarrhea), fluid retention, hepatotoxicity and rash.

Adverse Reactions in Patients With Newly-Diagnosed CP CML

The clinical trial randomized and treated 533 patients with newly-diagnosed CP CML to receive BOSULIF 400 mg daily or imatinib 400 mg daily as single agents (Newly-Diagnosed CP CML Study) [see Clinical Studies (14.1)]. The safety population (received at least 1 dose of BOSULIF) included:

- two hundred sixty-eight (268) patients with newly-diagnosed CP CML had a median duration of BOSULIF treatment of 14.1 months (range: 0.3 to 24.7 months) and a median dose intensity of 391.8 mg/day.

Adverse reactions reported for greater than or equal to 20% of bosutinib patients with newly-diagnosed CML (N=268) were diarrhea (70%), nausea (35%), thrombocytopenia (35%), rash (34%), increased ALT (31%), abdominal pain (25%), and increased AST (23%) [see Clinical Studies (14.1)].

Table 4 identifies adverse reactions greater than or equal to 10% for All Grades and Grades 3 or 4 (3/4) for the Phase 3 CP CML safety population.

Table 4:
Adverse Reactions (10% or Greater) in Patients With Newly-Diagnosed CML in Bosutinib 400 mg Study

Adverse Reaction	Bosutinib 400 mg Chronic Phase CML N=268		Imatinib 400 mg Chronic Phase CML N=265	
	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)
Diarrhea	70	8	34	<1
Nausea	35	0	38	0
Thrombocytopenia ^a	35	14	20	6
Rash ^b	34	1	21	2
Alanine aminotransferase increased	31	19	6	2
Abdominal pain ^c	25	2	15	<1
Aspartate aminotransferase increased	23	10	6	2
Anemia ^d	19	3	19	5
Headache	19	1	13	1
Fatigue ^e	19	<1	19	0
Vomiting	18	1	16	0
Lipase increased ^f	13	10	8	5
Pyrexia	13	<1	8	0
Respiratory tract infection ^g	12	<1	12	<1
Neutropenia ^h	11	7	21	12
Arthralgia	11	<1	13	0



Adverse Reaction →	Bosutinib 400 mg Chronic Phase CML N=268		Imatinib 400 mg Chronic Phase CML N=265	
	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)
Asthenia	11	0	6	0
Appetite decreased	10	<1	6	0

Abbreviation: CML=Chronic myelogenous leukemia, N=number of patients.

^a Thrombocytopenia includes the following preferred terms: Platelet count decreased, Thrombocytopenia.

^b Rash includes the following preferred terms: Acne, Dermatitis, Dermatitis acneiform, Dermatitis allergic, Dermatitis exfoliative, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Photosensitivity reaction, Rash, Rash erythematous, Rash generalised, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic, Urticaria.

^c Abdominal pain includes the following preferred terms: Abdominal discomfort, Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness, Gastrointestinal pain.

^d Anemia includes the following preferred terms: Anemia, Hemoglobin decreased

^e Fatigue includes the following preferred terms: Fatigue, Malaise.

^f Lipase increased includes the following preferred terms: Hyperlipasemia, Lipase increased.

^g Respiratory tract infection includes the following preferred terms: Lower respiratory tract infection, Respiratory tract infection, Respiratory tract infection viral, Upper respiratory tract infection, Viral upper respiratory tract infection.

^h Neutropenia includes the following preferred terms: Neutropenia, Neutrophil count decreased.

In the randomized study in patients with newly-diagnosed CP CML, one patient in the group treated with BOSULIF experienced a Grade 3 QTc prolongation (>500 msec). Patients with uncontrolled or significant cardiovascular disease including QT interval prolongation were excluded by protocol.

Table 5 identifies the clinically relevant or severe Grade 3/4 laboratory test abnormalities for the Phase 3 newly-diagnosed CML safety population.

Table 5:
Number (%) of Patients With Clinically Relevant or Grade 3/4 Laboratory Test Abnormalities in Patients With Newly-Diagnosed CML in Bosutinib 400 mg Study, Safety Population

	Bosutinib Chronic Phase CML N=268 n (%)	Imatinib Chronic Phase CML N=265 n (%)
Hematology Parameters		
Platelet Count (Low) less than $50 \times 10^9/L$	38 (14.2)	17 (6.4)
Absolute Neutrophil Count less than $1 \times 10^9/L$	24 (9.0)	49 (18.5)
Hemoglobin (Low) less than 80 g/L	19 (7.1)	15 (5.7)
White Blood Cell Count (Low) less than $2 \times 10^9/L$	15 (5.6)	20 (7.5)
Biochemistry Parameters		
SGPT/ALT greater than $5.0 \times ULN$	62 (23.1)	7 (2.6)
SGOT/AST greater than $5.0 \times ULN$	32 (11.9)	8 (3.0)



	Bosutinib Chronic Phase CML N=268 n (%)	Imatinib Chronic Phase CML N=265 n (%)
Lipase greater than 2×ULN	35 (13.1)	16 (6.0)
Phosphorus (Low) less than 0.6 mmol/L	12 (4.5)	45 (17.0)
Total Bilirubin greater than 3.0×ULN	3 (1.1)	2 (0.8)
Amylase greater than 2×ULN	6 (2.2)	4 (1.5)
Creatinine greater than 3.0×baseline; greater than 3.0×ULN	0	2 (0.8)

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CML=chronic myelogenous leukemia; SGPT=serum glutamic-pyruvic transaminase; SGOT=serum glutamic-oxaloacetic transaminase; N/n=number of patients; ULN=upper limit of normal.

Adverse Reactions in Patients With Imatinib-Resistant or -Intolerant Ph+ CP, AP, and BP CML

The single-arm clinical trial enrolled patients with Ph+ CP, AP, or BP CML and with resistance or intolerance to prior therapy [see *Clinical Studies (14)*]. The safety population (received at least 1 dose of BOSULIF) included 546 CML patients:

- two hundred eighty-four (284) patients with CP CML previously treated with imatinib only who had a median duration of BOSULIF treatment of 26 months, and a median dose intensity of 442 mg/day.
- one hundred nineteen (119) patients with CP CML previously treated with both imatinib and at least 1 additional TKI who had a median duration of BOSULIF treatment of 9 months and a median dose intensity of 442 mg/day.
- one hundred forty-three (143) patients with advanced phase CML including 79 patients with AP CML and 64 patients with BP CML. In the patients with AP CML and BP CML, the median duration of BOSULIF treatment was 10 months and 3 months, respectively. The median dose intensity was 425 mg/day, and 456 mg/day, in the AP CML and BP CML cohorts, respectively.

Adverse reactions of any toxicity grade reported for greater than or equal to 20% of patients in the safety population of the single-arm trial in patients with CP CML (N=546) who were resistant or intolerant to prior therapy were diarrhea (85%), nausea (47%), abdominal pain (42%), rash (42%), thrombocytopenia (40%), vomiting (37%), anemia (27%), fatigue (26%), pyrexia (23%), cough (22%), headache (21%), ALT (20%), and edema (20%) [see *Clinical Studies (14.2)*].

Table 6 identifies adverse reactions greater than or equal to 10% for All Grades and Grades 3 or 4 for the Phase 1/2 CML safety population based on long-term follow-up.



Table 6:
Adverse Reactions (10% or Greater) in Patients With CML Who Were Resistant or Intolerant to Prior Therapy in Single-Arm Trial*

	Chronic Phase CML N=403		Advanced Phase CML N=143	
	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)
Diarrhea	85	9	76	4
Nausea	47	1	48	2
Abdominal Pain ^a	42	2	31	6
Rash ^b	42	9	38	5
Thrombocytopenia ^c	40	26	45	39
Vomiting	37	3	43	3
Anemia ^d	27	11	38	27
Fatigue ^e	26	2	21	5
Pyrexia	23	<1	37	2
Cough	22	0	22	0
Headache	21	<1	17	4
Alanine aminotransferase increased	20	8	10	5
Neutropenia ^f	18	12	22	20
Arthralgia	17	<1	14	0
Aspartate aminotransferase increased	16	3	11	3
Edema ^g	20	1	17	2
Respiratory tract infection ^h	15	<1	10	0
Decreased appetite	14	<1	13	0
Back pain	13	<1	8	1
Nasopharyngitis	13	0	6	0
Asthenia	13	2	10	<1
Pleural effusion	12	4	9	4
Dyspnea	12	2	20	6
Pruritus	12	<1	7	0
Dizziness	11	0	13	<1
Leukopenia ⁱ	10	4	15	12
Blood creatinine increased	10	<1	6	<1
Influenza	10	<1	3	0
Chest pain ^j	7	1	12	1

Abbreviations: CML=chronic myelogenous leukemia; N=number of patients.

*Based on a Minimum of 48 Months of Follow-up.

Advanced Phase CML includes patients with Accelerated Phase and Blast Phase CML.

^a Abdominal pain includes the following preferred terms: Abdominal discomfort, Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness, Gastrointestinal pain

^b Rash includes the following preferred terms: Acne, Dermatitis, Dermatitis acneiform, Dermatitis allergic, Drug eruption, Exfoliative rash, Photosensitivity reaction, Rash, Rash erythematous, Rash generalised, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic, Urticaria

^c Thrombocytopenia includes the following preferred terms: Platelet count decreased, Thrombocytopenia

^d Anemia includes the following preferred terms: Anemia, Hemoglobin decreased.

^e Fatigue includes the following preferred terms: Fatigue, Malaise.

^f Neutropenia includes the following preferred terms: Neutropenia, Neutrophil count decreased

^g Edema includes the following preferred terms containing: Edema, Edema peripheral, Face edema,



	Chronic Phase CML N=403		Advanced Phase CML N=143	
	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)

Localized edema.

^h Respiratory tract infection includes the following preferred terms: Lower respiratory tract infection, Respiratory tract infection, Respiratory tract infection viral, Upper respiratory tract infection, Viral upper respiratory tract infection.

ⁱ Leukopenia includes the following preferred terms: Leukopenia, White blood cell count decreased.

^j Chest pain included the following preferred terms: Chest discomfort, Chest pain.

In the single-arm study in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy, 1 patient (0.2%) experienced QTcF interval of greater than 500 milliseconds. Patients with uncontrolled or significant cardiovascular disease including QT interval prolongation were excluded by protocol.

Table 7 identifies the clinically relevant or severe Grade 3/4 laboratory test abnormalities for the safety population of the study in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy based on long-term follow-up.

**Table 7:
Number (%) of Patients With Clinically Relevant or Grade 3/4 Laboratory Test Abnormalities in the Safety Population of the Study of Patients With CML Who Were Resistant or Intolerant to Prior Therapy***

	Chronic Phase (CP) CML N=403 n (%)	Advanced Phase (AdvP) CML N=143 n (%)	All CP and AdvP CML N=546 n (%)
Hematology Parameters			
Platelet Count (Low) less than $50 \times 10^9/L$	105 (26)	82 (57)	187 (34)
Absolute Neutrophil Count less than $1 \times 10^9/L$	65 (16)	55 (39)	120 (22)
Hemoglobin (Low) less than 80 g/L	51 (13)	54 (38)	105 (19)
Biochemistry Parameters			
SGPT/ALT greater than $5.0 \times ULN$	43 (11)	8 (6)	51 (9)
SGOT/AST greater than $5.0 \times ULN$	19 (5)	5 (4)	24 (4)
Lipase greater than $2 \times ULN$	42 (10)	9 (6)	51 (9)
Phosphorus (Low) less than 0.6 mmol/L	30 (7)	10 (7)	40 (7)
Total Bilirubin greater than $3.0 \times ULN$	3 (1)	4 (3)	7 (1)

*Based on a Minimum of 48 Months of Follow-up.

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CML=chronic myelogenous leukemia; N/n=number of patients; SGPT=serum glutamate-pyruvate transaminase; SGOT=serum glutamate-oxaloacetate aminotransferase; ULN=upper limit of normal.

Additional Adverse Reactions From Multiple Clinical Trials

The following adverse reactions were reported in patients in clinical trials with BOSULIF (less than 10% of BOSULIF-treated patients). They represent an evaluation of the adverse reaction data from all 1272 patients with leukemia who received at least 1 dose of single-agent BOSULIF. These adverse reactions are presented by system organ class and are ranked by frequency. These adverse reactions are included based on clinical relevance and ranked in order of decreasing seriousness within each category.

Blood and Lymphatic System Disorders: less than 0.01% - Febrile neutropenia, Granulocytopenia

Cardiac Disorders: 1% and less than 10% - Pericardial effusion; 0.1% and less than 1% - Pericarditis



Ear and Labyrinth Disorders: *1% and less than 10%* - Tinnitus

Vascular Disorders: *1% and less than 10%* - Hypertension

Gastrointestinal Disorders: *1% and less than 10%* - Gastritis; *0.1% and less than 1%* - Pancreatitis (includes Pancreatitis, Pancreatitis acute), Gastrointestinal hemorrhage (includes Anal hemorrhage, Gastric hemorrhage, Gastrointestinal hemorrhage, Intestinal hemorrhage, Lower gastrointestinal hemorrhage, Rectal hemorrhage)

General Disorders and Administrative Site Conditions: *1% and less than 10%* - Pain

Hepatobiliary Disorders: *1% and less than 10%* - Hepatotoxicity (includes Hepatotoxicity, Hepatitis, Hepatitis toxic, Liver disorder), Hepatic function abnormal (includes Hepatic function abnormal, Liver function test abnormal, Transaminases increased); *0.1% and less than 1%* - Liver injury (includes Liver injury, Drug-induced liver injury)

Immune System Disorders: *0.1% and less than 1%* - Anaphylactic shock, Drug hypersensitivity

Infections and Infestations: *1% and less than 10%* - pneumonia (includes pneumonia, atypical pneumonia), influenza, bronchitis

Investigations: *1% and less than 10%* - Electrocardiogram QT prolonged (includes Electrocardiogram QT prolonged, Long QT syndrome), Blood bilirubin increased (includes Blood bilirubin increased, Hyperbilirubinaemia), Blood creatine phosphokinase increased, Amylase increased, GGT increased

Metabolism and Nutrition Disorders: *1% and less than 10%* - Hypophosphatemia (includes Hypophosphatemia, Blood phosphorus decreased), Hyperkalemia (includes Hyperkalemia, Blood potassium increased), Dehydration

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: *1% and less than 10%* - Myalgia

Nervous System Disorders: *1% and less than 10%* - Dysgeusia

Renal and Urinary Disorders: *1% and less than 10%* - Acute kidney injury, Renal impairment, Acute renal failure, Renal failure

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: *0.1% and less than 1%* - Acute pulmonary edema, Respiratory failure, Pulmonary hypertension

Skin and Subcutaneous Disorders: *0.1% and less than 1%* - Erythema multiforme

6.2 Post-Marketing Experience

The following additional adverse reactions have been identified during post-approval use of BOSULIF. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Stevens-Johnson syndrome

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on BOSULIF

Strong or Moderate CYP3A Inhibitors



Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor increased bosutinib C_{max} and AUC compared to BOSULIF alone [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] which may increase the risk of toxicities. Avoid the concomitant use of strong or moderate CYP3A inhibitors with BOSULIF.

Strong CYP3A Inducers

Concomitant use with a strong CYP3A inducer decreased bosutinib C_{max} and AUC compared to BOSULIF alone [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] which may reduce BOSULIF efficacy. Avoid the concomitant use of strong CYP3A inducers with BOSULIF.

Proton Pump Inhibitors (PPI)

Concomitant use with a PPI decreased bosutinib C_{max} and AUC compared to BOSULIF alone [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] which may reduce BOSULIF efficacy. As an alternative to PPIs, use short-acting antacids or H₂ blockers and separate dosing by more than 2 hours from BOSULIF dosing.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*].

There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies conducted in rats and rabbits, oral administration of bosutinib caused adverse developmental outcomes. Administration of bosutinib to rats prior to fertilization until gestation day (GD) 7 caused increased embryonic resorptions at maternal exposures (AUC) approximately 0.5 and 0.4 times the human exposure at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively, and decreased implantations and reduced number of viable embryos at maternal exposures approximately 1.8 and 1.3 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively. Administration of bosutinib to pregnant rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes including fetal anomalies and reduced fetal body weights at maternal exposures (AUC) approximately 2.3 and 1.7 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In a rat fertility and early embryonic development study, bosutinib was administered orally to female rats for approximately 3 to 6 weeks, depending on day of mating (2 weeks prior to cohabitation with untreated breeder males until gestation day [GD] 7). Increased embryonic resorptions occurred at greater than or equal to 10 mg/kg/day of bosutinib (0.5 and 0.4 times the human exposure at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively), and decreased implantations and reduced number of viable embryos at 30 mg/kg/day of bosutinib (1.8 and 1.3 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively).

Fetal exposure to bosutinib-derived radioactivity during pregnancy was demonstrated in a placental-transfer study in pregnant rats. In a separate study, bosutinib was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at doses of 1, 3 and 10 mg/kg/day. This study did not expose pregnant rats to enough bosutinib to fully evaluate adverse outcomes.

In an embryo-fetal development study conducted in rabbits, bosutinib was administered orally to pregnant animals during the period of organogenesis at doses of 3, 10 and 30 mg/kg/day. At the maternally-toxic dose of 30 mg/kg/day of bosutinib, there were fetal anomalies (fused sternebrae, and 2 fetuses had various visceral observations), and an approximate 6% decrease in fetal body weight. The dose of 30 mg/kg/day resulted in exposures (AUC) approximately 2.3 and 1.7 times the human exposures at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively.



8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of bosutinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. However, bosutinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in a nursing child, breastfeeding is not recommended during treatment with BOSULIF and for at least 1 month after the last dose.

Animal Data

After a single radiolabeled bosutinib dose to lactating rats, radioactivity was present in the plasma of suckling offspring for 24 to 48 hours.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy

Based on findings from animal studies, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with BOSULIF.

Contraception

Females

Based on findings from animal studies, BOSULIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) during treatment with BOSULIF and for at least 1 month after the last dose.

Infertility

The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. Based on findings from animal studies, BOSULIF may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of BOSULIF in patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the single-arm study in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy of BOSULIF in patients with Ph+ CML, 20% were age 65 and over, 4% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

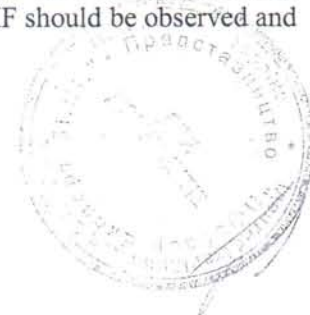
Reduce the BOSULIF starting dose in patients with moderate (creatinine clearance [CL_{cr}] 30 to 50 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault (C-G)) and severe (CL_{cr} less than 30 mL/min, C-G) renal impairment at baseline. For patients who have declining renal function while on BOSULIF who cannot tolerate the starting dose, follow dose adjustment recommendations for toxicity [see *Dosage and Administration (2.3, 2.5)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*]. BOSULIF has not been studied in patients undergoing hemodialysis.

8.7 Hepatic Impairment

Reduce the BOSULIF dosage in patients with hepatic impairment (Child-Pugh A, B, or C) [see *Dosage and Administration (2.3, 2.5)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

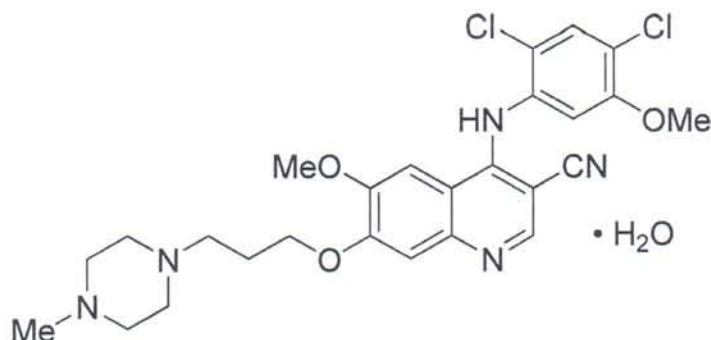
10 OVERDOSAGE

Experience with BOSULIF overdose in clinical studies was limited to isolated cases. There were no reports of any serious adverse events associated with the overdoses. Patients who take an overdose of BOSULIF should be observed and given appropriate supportive treatment.



11 DESCRIPTION

Bosutinib is a kinase inhibitor. The chemical name for bosutinib monohydrate is 3-Quinolinecarbonitrile, 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-, hydrate (1:1). Its chemical formula is $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$ (monohydrate); its molecular weight is 548.46 (monohydrate), equivalent to 530.46 (anhydrous). Bosutinib monohydrate has the following chemical structure:



Bosutinib monohydrate is a white to yellowish-tan powder. Bosutinib monohydrate has a pH dependent solubility across the physiological pH range. At or below pH 5, bosutinib monohydrate behaves as a highly soluble compound. Above pH 5, the solubility of bosutinib monohydrate reduces rapidly.

BOSULIF[®] (bosutinib) tablets are supplied for oral administration in 3 strengths: a 100 mg yellow, oval, biconvex, film-coated tablet debossed with “Pfizer” on one side and “100” on the other; a 400 mg orange, oval, biconvex, film-coated tablet debossed with “Pfizer” on one side and “400” on the other; and a 500 mg red, oval, biconvex, film-coated tablet debossed with “Pfizer” on one side and “500” on the other.

Each 100 mg BOSULIF tablet contains 103.40 mg of bosutinib monohydrate, equivalent to 100 mg of bosutinib; each 400 mg BOSULIF tablet contains 413.60 mg of bosutinib monohydrate, equivalent to 400 mg of bosutinib;

each 500 mg BOSULIF tablet contains 516.98 mg of bosutinib monohydrate, equivalent to 500 mg of bosutinib.

The following inactive ingredients are included in the tablets: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, poloxamer, povidone, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and iron oxide yellow (for 100 mg, and 400 mg tablet) and iron oxide red (for 400 mg, and 500 mg tablet).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bosutinib is a tyrosine kinase inhibitor. Bosutinib inhibits the breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) kinase that promotes CML; it is also an inhibitor of Src-family kinases including Src, Lyn, and Hck. Bosutinib inhibited 16 of 18 imatinib-resistant forms of BCR-ABL kinase expressed in murine myeloid cell lines. Bosutinib did not inhibit the T315I and V299L mutant cells.

12.2 Pharmacodynamics

Based on the exposure response analyses for efficacy, a relationship between drug exposure and a greater likelihood of response was observed in clinical studies. Based on the exposure response analyses for safety, a relationship between drug exposure and a greater likelihood of safety events was observed in clinical studies.

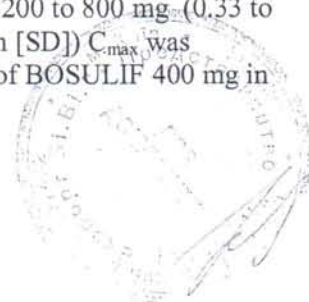
Cardiac Electrophysiology

At a single oral dose of 500 mg BOSULIF with ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor), BOSULIF does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The bosutinib pharmacokinetics following oral dosing was assessed with food, unless otherwise specified.

Bosutinib exhibits dose proportional increases in AUC and C_{max} over the oral dose range of 200 to 800 mg (0.33 to 1.3 times the maximum approved recommended dosage of 600 mg). The mean (standard deviation [SD]) C_{max} was 146 (20) ng/mL and the mean (SD) AUC was 2720 (442) ng•h/mL following multiple oral doses of BOSULIF 400 mg in



patients with CML; C_{max} was 200 (12) ng/mL and AUC was 3650 (425) ng•h/mL following multiple oral doses of BOSULIF 500 mg in patients with CML.

Absorption

Following administration of a single oral dose of BOSULIF 500 mg with food in patients with CML, the median (minimum, maximum) time-to-peak concentration (t_{max}) was 6.0 (6.0, 6.0) hours. The absolute bioavailability was 34% in healthy subjects.

Effect of Food

When given with a high fat meal in healthy subjects, oral bosutinib C_{max} increased 1.8-fold and AUC increased 1.7-fold. The high-fat meal (800-1000 total calories) consisted of approximately 150 protein calories, 250 carbohydrate calories, and 500-600 fat calories.

Distribution

Following a single intravenous dose of bosutinib 120 mg (0.2 times the maximum approved recommended oral dosage of 600 mg) in healthy subjects, bosutinib had a mean (SD) volume of distribution of 2441 (796) L. The mean (SD) apparent volume of distribution after an oral dose of 500 mg of BOSULIF to patients with CML was 6080 (1230) L. Protein binding of bosutinib is 94% *in vitro* and 96% *ex vivo*, and is independent of concentration.

Elimination

Following a single intravenous dose of bosutinib 120 mg (0.2 times the maximum approved recommended oral dosage of 600 mg), the mean (SD) terminal phase elimination half-life ($t_{1/2}$) was 35.5 (8.5) hours, and the mean (SD) clearance (Cl) was 63.6 (14.1) L/h. Following a single oral dose of BOSULIF in patients with CML, the mean (SD) $t_{1/2}$ was 22.5 (1.7) hours, and the mean (SD) Cl was 189 (48) L/h.

Metabolism

Bosutinib is primarily metabolized by CYP3A4.

Excretion

Following a single oral dose of [14 C] radiolabeled bosutinib without food, 91.3% of the dose was recovered in feces and 3.3% of the dose recovered in urine.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

Following a single oral dose of BOSULIF 200 mg (0.33 times the maximum approved recommended dosage of 600 mg), bosutinib AUC increased 1.4-fold in subjects with moderate renal impairment (CL_{cr} : 30 to 50 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault (C-G)) and increased 1.6-fold in subjects with severe renal impairment (CL_{cr} less than 30 mL/min) compared to subjects with normal renal function (CL_{cr} > 80 mL/min, C-G). No clinically significant difference in the pharmacokinetics of bosutinib was observed in subjects with mild renal impairment (CL_{cr} : 51 to 80 mL/min, C-G).

Patients with Hepatic Impairment

Following a single oral dose of BOSULIF 200 mg (0.33 times the maximum approved recommended dosage of 600 mg), bosutinib C_{max} increased 2.4-fold, 2-fold, and 1.5-fold, and AUC increased 2.3-fold, 2-fold, and 1.9-fold in hepatic impairment Child-Pugh A, B, and C, respectively.

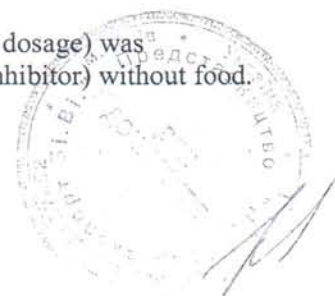
Drug Interaction Studies

Clinical Studies

The following interactions were evaluated in crossover studies of healthy subjects, unless otherwise specified.

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

A single oral dose of BOSULIF 100 mg (0.17 times the maximum approved recommended dosage) was administered alone or following multiple daily doses of 400 mg ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor) without food. Ketoconazole increased bosutinib C_{max} and AUC 5.2-fold and 8.6-fold, respectively.



A single oral dose of BOSULIF 500 mg was administered alone or in combination with 125 mg aprepitant (a moderate CYP3A inhibitor) with food. Aprepitant increased bosutinib C_{max} 1.5-fold and AUC 2.0-fold.

Strong CYP3A Inducers

A single dose of BOSULIF 500 mg was administered alone or following multiple daily doses of 600 mg rifampin with food. Rifampin decreased bosutinib C_{max} by 86% and AUC by 94%.

Proton Pump Inhibitors

BOSULIF displays pH-dependent aqueous solubility, *in vitro*. A single oral dose of BOSULIF 400 mg was administered alone or following multiple oral doses of lansoprazole 60 mg without food. Lansoprazole decreased bosutinib C_{max} by 46% and AUC by 26%.

P-gp Substrates

A single oral dose of 500 mg BOSULIF was administered in combination with a single oral dose of 150 mg dabigatran etexilate mesylate (a P-glycoprotein (P-gp) substrate). No clinically significant difference in the pharmacokinetics of dabigatran was observed following bosutinib administration.

In Vitro Studies

Bosutinib Effect on Transporters

Bosutinib may have the potential to inhibit breast cancer resistance protein (BCRP) in the gastrointestinal tract but has a low potential to inhibit BCRP, systemically, or organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)1, and OCT2 at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A 2-year carcinogenicity study was conducted orally in rats at bosutinib doses up to 25 mg/kg/day in males and 15 mg/kg/day in females. The exposures achieved at the high dose were approximately 1.8 times (males) and 3.8 times (females) the human exposure at the recommended dose of 400 mg, and 1.4 times (males) and 2.8 times (females) the human exposure at the recommended dose of 500 mg. The study was negative for carcinogenic findings.

Bosutinib was not mutagenic or clastogenic in a battery of tests, including the bacteria reverse mutation assay (Ames Test), the *in vitro* assay using human peripheral blood lymphocytes and the micronucleus test in orally treated male mice.

In a rat fertility study, drug-treated males were mated with untreated females, or untreated males were mated with drug-treated females. Females were administered the drug from pre-mating through early embryonic development. The dose of 70 mg/kg/day of bosutinib resulted in reduced fertility in males as demonstrated by 16% reduction in the number of pregnancies. There were no lesions in the male reproductive organs at this dose. This dose of 70 mg/kg/day resulted in exposure (AUC) in male rats approximately 1.5 times and equal to the human exposure at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively. Fertility (number of pregnancies) was not affected when female rats were treated with bosutinib. However, there were increased embryonic resorptions at greater than or equal to 10 mg/kg/day of bosutinib (0.5 and 0.4 times the human exposure at the recommended doses of 400 and 500 mg/day, respectively), and decreased implantations and reduced number of viable embryos at 30 mg/kg/day of bosutinib (1.8 and 1.3 times the human exposure at the recommended doses of 400 or 500 mg/day, respectively).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Newly-Diagnosed CP Ph+ CML

The efficacy of BOSULIF in patients with newly-diagnosed chronic phase Ph+ CML was evaluated in the Bosutinib trial in First-line chronic myelogenous leukemia tReatment (BFORE) Trial: "A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia" [NCT02130557].



The BFORE Trial is a 2-arm, open-label, randomized, multicenter trial conducted to investigate the efficacy and safety of BOSULIF 400 mg once daily alone compared with imatinib 400 mg once daily alone in adult patients with newly-diagnosed CP, Ph+ CML. The trial randomized 536 patients (268 in each arm) with Ph+ or Ph- newly-diagnosed CP CML (intent-to-treat [ITT] population) including 487 patients with Ph+ CML harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts at baseline and baseline BCR-ABL copies >0 (modified intent-to-treat [mITT] population). Randomization was stratified by Sokal score and geographical region. All patients are being treated and/or followed for up to 5 years. Efficacy was evaluated in the mITT population. The major efficacy outcome measure was MMR at 12 months defined as $\leq 0.1\%$ BCR-ABL ratio on international scale (corresponding to ≥ 3 log reduction from standardized baseline) with a minimum of 3000 ABL transcripts as assessed by the central laboratory. Additional efficacy outcomes included CCyR by 12 months, defined as the absence of Ph+ metaphases in chromosome banding analysis of ≥ 20 metaphases derived from bone marrow aspirate or MMR if an adequate cytogenetic assessment was unavailable.

In the mITT population in this study, 57% of patients were males, 77% were Caucasian, and 19% were 65 years or older. The median age was 53 years. After a minimum of 12 months of follow-up, 77.6% of the 246 bosutinib-treated patients and 72.4% of the 239 imatinib-treated patients were still receiving treatment. The median treatment duration was 14.3 months for BOSULIF and 13.8 months for imatinib.

The efficacy results from the BFORE trial are summarized in Table 8.

Table 8:
Summary of Major Molecular Response (MMR) at Month 12 and Complete Cytogenetic Response (CCyR) by Month 12, by Treatment Group in the Modified Intent-to-Treat (mITT) Population

Response	Bosutinib N=246 n (%)	Imatinib N=241 n (%)	2-sided p-value
Major Molecular Response at Month 12			
MMR (95% CI)	116 (47.2) (40.9, 53.4)	89 (36.9) (30.8, 43.0)	0.0200*
Complete Cytogenetic Response by Month 12			
CCyR (95% CI)	190 (77.2) (72.0, 82.5)	160 (66.4) (60.4, 72.4)	0.0075*

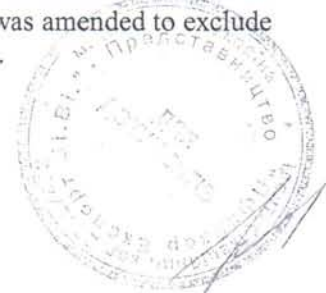
Abbreviations: CCyR=complete cytogenetic response; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; MMR=major molecular response; N/n=number of patients.

* derived from CMH test stratified by Geographical region and Sokal score at randomization.

The MMR rate at Month 12 for all randomized patients (ITT population) was consistent with the mITT population (46.6% [95% CI: 40.7, 52.6] in the bosutinib treatment group and 36.2% [95% CI: 30.4, 41.9] in the imatinib treatment group; odds ratio of 1.57 [95% CI: 1.10, 2.22]). After a minimum of 12 months of follow-up, 5 bosutinib patients and 7 imatinib patients transformed to AP CML or BP CML while on treatment.

14.2 Imatinib-Resistant or -Intolerant Ph+ CP, AP, and BP CML

Study 200 (NCT00261846), a single-arm, open-label, multicenter study in patients with CML who were resistant or intolerant to prior therapy was conducted to evaluate the efficacy and safety of BOSULIF 500 mg once daily in patients with imatinib-resistant or -intolerant CML with separate cohorts for CP, AP, and BP disease previously treated with 1 prior TKI (imatinib) or more than 1 TKI (imatinib followed by dasatinib and/or nilotinib). The definition of imatinib resistance included (1) failure to achieve or maintain any hematologic improvement within 4 weeks; (2) failure to achieve a CHR by 3 months, cytogenetic response by 6 months or major cytogenetic response (MCyR) by 12 months; (3) progression of disease after a previous cytogenetic or hematologic response; or (4) presence of a genetic mutation in the BCR-ABL gene associated with imatinib resistance. Imatinib intolerance was defined as inability to tolerate imatinib due to toxicity, or progression on imatinib and inability to receive a higher dose due to toxicity. The definitions of resistance and intolerance to both dasatinib and nilotinib were similar to those for imatinib. The protocol was amended to exclude patients with a known history of the T315I mutation after 396 patients were enrolled in the trial.



The efficacy endpoints for patients with CP CML previously treated with 1 prior TKI (imatinib) were the rate of attaining MCyR by Week 24 and the duration of MCyR. The efficacy endpoints for patients with CP CML previously treated with both imatinib and at least 1 additional TKI were the cumulative rate of attaining MCyR by Week 24 and the duration of MCyR. The efficacy endpoints for patients with previously treated AP and BP CML were confirmed CHR and overall hematologic response (OHR).

The study enrolled 546 patients with CP, AP or BP CML. Of the total patient population 73% were imatinib resistant and 27% were imatinib intolerant. In this trial, 53% of patients were males, 65% were Caucasian, and 20% were 65 years old or older. Of the 546 treated patients, 506 were considered evaluable for cytogenetic or hematologic efficacy assessment. Patients were evaluable for efficacy if they had received at least 1 dose of BOSULIF and had a valid baseline efficacy assessment. Among evaluable patients, there were 262 patients with CP CML previously treated with 1 prior TKI (imatinib), 112 patients with CP CML previously treated with both imatinib and at least 1 additional TKI, and 132 patients with advanced phase CML previously treated with at least 1 TKI.

Median duration of BOSULIF treatment was 26 months in patients with CP CML previously treated with 1 TKI (imatinib), 9 months in patients with CP CML previously treated with imatinib and at least 1 additional TKI, 10 months in patients with AP CML previously treated with at least imatinib, and 3 months in patients with BP CML previously treated with at least imatinib.

The 24 week efficacy and MCyR at any time results are summarized in Table 9.

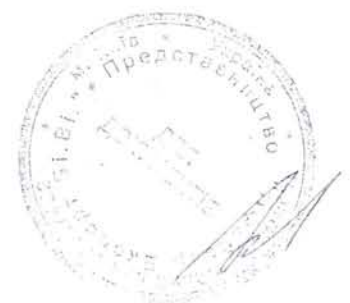
Table 9:
Efficacy Results in Patients with Ph+ CP CML With Resistance to or Intolerance to Imatinib

	Prior Treatment With Imatinib Only (N=262 evaluable) n (%)	Prior Treatment With Imatinib and Dasatinib or Nilotinib (N=112 evaluable) n (%)
By Week 24 MCyR (95% CI)	105 (40.1) (34.1, 46.3)	29 (25.9) (18.1, 35.0)
MCyR any time	156 (59.5) (53.3, 65.5)	45 (40.2) (31.0, 49.9)

Abbreviations: CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP=chronic phase; MCyR=major cytogenetic response; N/n=number of patients; Ph+=Philadelphia chromosome positive.

The long term follow-up data analysis was based on a minimum of 60 months for patients with CP CML treated with 1 prior TKI (imatinib) and a minimum of 48 months for patients with CP CML treated with imatinib and at least 1 additional TKI. For the 59.5% of patients with CP CML treated with 1 prior TKI (imatinib) who achieved a MCyR at any time, the median duration of MCyR was not reached. Among these patients, 65.4% and 42.9% had a MCyR lasting at least 18 and 54 months, respectively. For the 40.2% of patients with CP CML treated with imatinib and at least 1 additional TKI who achieved a MCyR at any time, the median duration of MCyR was not reached. Among these patients, 64.4% and 35.6% had a MCyR lasting at least 9 and 42 months, respectively. Of the 403 treated patients with CP CML, 20 patients had confirmed disease transformation to AP or BP while on treatment with BOSULIF.

The 48 week efficacy results in patients with accelerated and blast phases CML previously treated with at least imatinib are summarized in Table 10.



**Table 10:
Efficacy Results in Patients With Accelerated Phase and Blast Phase CML Previously Treated
With at Least Imatinib**

	AP CML (N=72 evaluable) n (%)	BP CML (N=60 evaluable) n (%)
CHR ^a by Week 48 (95% CI)	22 (30.6) (20.2, 42.5)	10 (16.7) (8.3, 28.5)
OHR ^a by Week 48 (95% CI)	41 (56.9) (44.7, 68.6)	17 (28.3) (17.5, 41.4)

Abbreviations: AP=accelerated phase; BP=blast phase; CHR=complete hematologic response; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CI=confidence interval, OHR=overall hematologic response, CHR=complete hematologic response, N/n=number of patients

^a. Overall hematologic response (OHR) = major hematologic response (complete hematologic response + no evidence of leukemia) or return to chronic phase (RCP). All responses were confirmed after 4 weeks. Complete hematologic response (CHR) for AP and BP CML: WBC less than or equal to institutional ULN, platelets greater than or equal to 100,000/mm³ and less than 450,000/mm³, absolute neutrophil count (ANC) greater than or equal to 1.0×10⁹ /L, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, less than 5% myelocytes + metamyelocytes in bone marrow, less than 20% basophils in peripheral blood, and no extramedullary involvement. No evidence of leukemia (NEL): Meets all other criteria for CHR except may have thrombocytopenia (platelets greater than or equal to 20,000/mm³ and less than 100,000/mm³) and/or neutropenia (ANC greater than or equal to 0.5×10⁹ /L and less than 1.0×10⁹ /L). Return to chronic phase (RCP) = disappearance of features defining accelerated or blast phases but still in chronic phase.

The long term follow-up data analysis was based on a minimum of 48 months for patients with AP CML and BP CML. Of the 79 treated patients with AP CML, 3 patients had confirmed disease transformation to BP while on BOSULIF treatment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BOSULIF (bosutinib) tablets are supplied for oral administration in 3 strengths: a 100 mg yellow, oval, biconvex, film-coated tablet debossed with "Pfizer" on one side and "100" on the other; a 400 mg orange, oval, biconvex, film coated tablet debossed with "Pfizer" on one side and "400" on the other; and a 500 mg red, oval, biconvex, film-coated tablet debossed with "Pfizer" on one side and "500" on the other. BOSULIF (bosutinib) tablets are available in the following packaging configurations (Table 11):



**Table 11:
Tablet Presentations**

BOSULIF Tablets			
Package Configuration	Tablet Strength (mg)	NDC	Tablet Description
120 tablets per bottle	100 mg	0069-0135-01	Yellow, oval, biconvex, film-coated tablets, debossed "Pfizer" on one side and "100" on the other.
30 tablets per bottle	400 mg	0069-0193-01	Orange, oval, biconvex, film-coated tablet debossed with "Pfizer" on one side and "400" on the other.
30 tablets per bottle	500 mg	0069-0136-01	Red, oval, biconvex, film-coated tablets, debossed "Pfizer" on one side and "500" on the other.

Abbreviation: NDC=National drug code.

16.2 Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

16.3 Handling and Disposal

Procedures for proper disposal of anticancer drugs should be considered. Touching or handling crushed or broken tablets is to be avoided. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements, or drug take back programs.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (*Patient Information*).

• Dosing and Administration

Instruct patients to take BOSULIF exactly as prescribed, not to change their dose or to stop taking BOSULIF unless they are told to do so by their doctor. If patients miss a dose beyond 12 hours, they should be advised to take the next scheduled dose at its regular time. A double dose should not be taken to make up for any missed dose. Advise patients to take BOSULIF with food. Patients should be advised: "Do not crush, break, or cut tablet. Do not touch or handle crushed or broken tablets."

• Gastrointestinal Problems

Advise patients that they may experience diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, or blood in their stools with BOSULIF and to seek medical attention promptly for these symptoms [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

• Low Blood Cell Counts

Advise patients of the possibility of developing low blood cell counts and to immediately report fever, any suggestion of infection, or signs or symptoms suggestive of bleeding or easy bruising [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

• Liver Problems

Advise patients of the possibility of developing liver function abnormalities and to immediately report jaundice [see *Warnings and Precautions (5.3)*].



• **Fluid Retention**

Advise patients of the possibility of developing fluid retention (swelling, weight gain, or shortness of breath) and to seek medical attention promptly if these symptoms arise [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

• **Renal Problems**

Advise patients of the possibility of developing renal problems and to immediately report frequent urination, polyuria or oliguria [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

• **Other Adverse Reactions**

Advise patients that they may experience other adverse reactions such as respiratory tract infections, rash, fatigue, loss of appetite, headache, dizziness, back pain, arthralgia, or pruritus with BOSULIF and to seek medical attention if symptoms are significant. There is a possibility of anaphylactic shock [see *Contraindications (4) and Adverse Reactions (6)*].

• **Embryo-Fetal Toxicity**

Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of the pregnancy [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Advise females of reproductive potential, to use effective contraception during treatment and for 1 month after receiving the last dose of BOSULIF [see *Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

Advise lactating women not to breastfeed during treatment with BOSULIF and for at least 1 month after the last dose [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

• **Drug Interactions**

Advise patients that BOSULIF and certain other medicines, including over the counter medications or herbal supplements (such as St. John's wort) can interact with each other and may alter the effects of BOSULIF [see *Drug Interactions (7)*].



LAB-0443-10.0



PATIENT INFORMATION
BOSULIF® (BAH-su-lif)
(bosutinib)
tablets

What is BOSULIF?

BOSULIF is a prescription medicine used to treat adults who have a certain type of leukemia called Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia (Ph+ CML) who are newly-diagnosed or who no longer benefit from or did not tolerate other treatment.

It is not known if BOSULIF is safe and effective in children less than 18 years of age.

Do not take BOSULIF if you are allergic to bosutinib or any of the ingredients in BOSULIF. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients of BOSULIF.

Before taking BOSULIF, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have heart problems
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. BOSULIF can harm your unborn baby. Females who are able to become pregnant should have a pregnancy test before starting treatment with BOSULIF. Tell your doctor right away if you become pregnant during treatment with BOSULIF.
 - **Females** who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with BOSULIF and for at least 1 month after the last dose. Talk to your doctor about birth control methods that may be right for you.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if BOSULIF passes into your breast milk or if it can harm your baby. Do not breastfeed during treatment with BOSULIF and for at least 1 month after the last dose.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. When taken together, BOSULIF and certain other medicines can affect each other.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take BOSULIF?

- Take BOSULIF exactly as prescribed by your doctor.
- Do not change your dose or stop taking BOSULIF without first talking with your doctor.
- Take BOSULIF with food.
- Swallow BOSULIF tablets whole. Do not crush, break, or cut BOSULIF tablets. Do not touch or handle crushed or broken BOSULIF tablets.
- If you take an antacid or H₂ blocker medicine, take it at least 2 hours before or 2 hours after BOSULIF. If you take a Proton Pump Inhibitor (PPI) medicine, talk to your doctor or pharmacist.
- You should avoid grapefruit, grapefruit juice, and supplements that contain grapefruit extract during treatment with BOSULIF. Grapefruit products increase the amount of BOSULIF in your body.
- If you miss a dose of BOSULIF, take it as soon as you remember. If you miss a dose by more than 12 hours, skip that dose and take your next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time.
- If you take too much BOSULIF, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.



What are the possible side effects of BOSULIF?

BOSULIF may cause serious side effects, including:

- **Stomach problems.** BOSULIF may cause stomach (abdomen) pain, nausea, diarrhea, or vomiting. Tell your doctor about any stomach problems.
- **Low blood cell counts.** BOSULIF may cause low platelet counts (thrombocytopenia), low red blood cell counts (anemia) and low white blood cell counts (neutropenia). Your doctor should do blood tests to check your blood cell counts regularly during your treatment with BOSULIF. Call your doctor right away if you have unexpected bleeding or bruising, blood in your urine or stools, fever, or any signs of an infection.
- **Liver problems.** BOSULIF may cause liver problems. Your doctor should do blood tests to check your liver function regularly during your treatment with BOSULIF. Call your doctor right away if your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice) or you have dark "tea color" urine.
- **Your body may hold too much fluid (fluid retention).** Fluid may build up in the lining of your lungs, the sac around your heart, or your stomach cavity. Call your doctor right away if you get any of the following symptoms during your treatment with BOSULIF:
 - shortness of breath and cough
 - chest pain
 - swelling in your hands, ankles, or feet
 - swelling all over your body
 - weight gain
- **Kidney problems.** BOSULIF may cause kidney problems. Your doctor should do tests to check your kidney function when you start treatment with BOSULIF and during your treatment. Call your doctor right away if you get any of the following symptoms during your treatment with BOSULIF:
 - you urinate more often than normal
 - you urinate less often than normal
 - you make a much larger amount of urine than normal
 - you make a much smaller amount of urine than normal

The most common side effects of BOSULIF in people with newly-diagnosed CML include:

- diarrhea
- nausea
- low platelet counts
- rash
- changes in liver function test
- stomach (abdomen) pain

The most common side effects of BOSULIF in people with CML who no longer benefit from or did not tolerate other treatment include:

- diarrhea
- nausea
- stomach (abdomen) pain
- rash
- low platelet counts
- vomiting
- low red blood cell counts
- tiredness
- fever
- cough
- headache
- change in liver function test
- swelling

Tell your doctor right away if you get respiratory tract infections, loss of appetite, headache, dizziness, back pain, joint pain, or itching while taking BOSULIF. These may be symptoms of a severe allergic reaction.

Your doctor may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with BOSULIF if you have certain side effects.

BOSULIF may cause fertility problems in females and males. This may affect your ability to have a child. Talk to your doctor if this is a concern for you.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of BOSULIF. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store BOSULIF?

- Store BOSULIF between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Ask your doctor or pharmacist about the right way to throw away outdated or unused BOSULIF.

Keep BOSULIF and all medicines out of the reach of children.



General information about the safe and effective use of BOSULIF.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use BOSULIF for a condition for which it is not prescribed. Do not give BOSULIF to other people even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your doctor or pharmacist for information about BOSULIF that is written for health professionals.

What are the ingredients in BOSULIF?

Active ingredient: bosutinib.

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, poloxamer, povidone, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and iron oxide yellow (for 100 mg and 400 mg tablets) and iron oxide red (for 400 mg and 500 mg tablets).

Distributed by



Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0639-8.0

For more information, go to www.Bosulif.com or www.pfizermedicalinformation.com or call 1-800-438-1985.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: Dec 2017

