

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Бозулиф

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 500 мг

Эксцелла ГмбХ и Ко. КГ, Германия
Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

МИНЗДРАВ РОССИИ

131022

СОГЛАСОВАНО

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «___» 131022 20__ г.

Старая редакция		Новая редакция	
Побочное действие Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:		Побочное действие Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:	
Очень частые	≥10 %	Очень частые	≥10 %

149854

Частые	≥1 % и <10 %	Частые	≥1 % и <10 %
Нечастые	≥0,1 % и <1 %	Нечастые	≥0,1 % и <1 %
Редкие	≥0,01 % и <0,1 %	Редкие	≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие	<0,01 %	Очень редкие	<0,01 %
Нарушения со стороны сердца: частые - перикардиальный выпот, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT, вентрикулярная тахикардия); нечастые - перикардит. Нарушения со стороны сосудов: частые – гипертензия* (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз). Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частые - звон в ушах. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые - диарея, рвота, боль в животе (в том числе боль в верхних и нижних отделах живота, дискомфорт в животе, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте), тошнота; частые - гастрит; нечастые - панкреатит (в том числе острый панкреатит), желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочное кровотечение, кишечное кровотечение, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта).		Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые – инфекция дыхательных путей (в том числе инфекции нижних дыхательных путей, инфекции дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей), назофарингит; частые – пневмония (в том числе атипичная пневмония, пневмония, пневмония бактериальная, пневмония грибковая, пневмония некротизирующая, пневмония стрептококковая), грипп (в том числе грипп H1N1, грипп), бронхит. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечастые – синдром лизиса опухоли. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень частые – тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов, тромбоцитопения), анемия (в том числе анемия, снижение гемоглобина, снижение количества эритроцитов), нейтропения (в том числе нейтропения, снижение количества нейтрофилов); частые – лейкопения (в том числе лейкопения,	

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частые - гепатотоксичность (в том числе гепатит, токсический гепатит, дисфункция печени), нарушение функции печени (в том числе отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфераз); нечастые - повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени). Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень частые - повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ); частые - повышение активности липазы, амилазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение концентрации билирубина (в том числе гипербилирубинемия) в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень частые - тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения; частые - фебрильная нейтропения; нечастые - гранулоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы: частые - лекарственная гиперчувствительность; нечастые - анафилактический шок. Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые - инфекционные заболевания (в том числе инфекции верхних и нижних	снижение количества лейкоцитов); нечастые - фебрильная нейтропения, гранулоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы: частые - лекарственная гиперчувствительность; нечастые - анафилактический шок. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень частые - снижение аппетита; частые - гиперкалиемия (в том числе повышение уровня калия в крови, гиперкалиемия), гипофосфатемия (в том числе понижение уровня фосфора в крови, гипофосфатемия), дегидратация. Нарушения со стороны нервной системы: очень частые - головная боль, головокружение; частые - дисгевзия. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частые - звон в ушах. Нарушения со стороны сердца: частые - перикардальный выпот; нечастые - перикардит. Нарушения со стороны сосудов: частые - гипертензия* (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертензия, гипертонический криз). Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень частые - диспноэ, плевральный выпот; частые - дыхательная недостаточность, легочная гипертензия (в том числе легочная артериальная гипертензия, повышенное легочное артериальное давление, легочная гипертензия); нечастые - острый
--	---

дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей); *частые* - пневмония (в том числе, атипичная пневмония), грипп, бронхит, назофарингит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень частые* - снижение аппетита; *частые* - гиперкалиемия (в том числе повышение уровня калия в крови), гипофосфатемия (в том числе понижение уровня фосфора в крови), дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень частые* - головная боль; *частые* - головокружение, дисгевзия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *очень частые* - кашель; *частые* - диспноэ, плевральный выпот; *нечастые* - острый отек легких, дыхательная недостаточность, легочная гипертензия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень частые* - сыпь (в том числе макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, генерализованная сыпь, папулезная сыпь, макулярная сыпь); *частые* - крапивница, кожный зуд, акне; *нечастые* - полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственный дерматит; *частота неизвестна* - синдром Стивена-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *частые* - почечная недостаточность; *нечастые* - острая почечная недостаточность, нарушение функции почек.

отек легких (в том числе острый отек легких, отек легких).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень частые* - диарея, рвота, боль в животе (в том числе дискомфорт в животе, боль в животе, боль нижней части живота, боль в верхней части живота, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте), тошнота; *частые* - гастрит, желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кишечное кровотечение, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта), панкреатит острый (в том числе панкреатит, острый панкреатит).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *частые* - гепатотоксичность (в том числе гепатит, токсический гепатит, токсическое поражение печени, дисфункция печени), нарушение функции печени (в том числе повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени, отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности aminотрансфераз); *нечастые* - повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени, гепатоцеллюлярное повреждение, повреждение печени).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: <i>очень частые</i> - боль в суставах, <i>частые</i> - боль в спине, миалгия. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): <i>нечастые</i> – синдром лизиса опухоли. Прочие: <i>очень частые</i> - утомляемость (в том числе недомогание), пирексия, отеки (в том числе отек лица, локальный отек, периферические отеки); <i>частые</i> - астения, боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль. * Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: <i>очень частые</i> – сыпь (в том числе сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь); <i>частые</i> – крапивница, кожный зуд, акне; <i>нечастые</i> – полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственный дерматит; <i>частота неизвестна</i> - синдром Стивена-Джонсона*. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: <i>очень частые</i> – боль в суставах, боль в спине; <i>частые</i> – миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: <i>частые</i> – острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, нарушение функции почек. Общие расстройства и нарушения в месте введения: <i>очень частые</i> – утомляемость (в том числе астения, утомляемость, недомогание), пирексия, отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, отек, периферический отек, периорбитальный отек); <i>частые</i> – боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки, боль в области грудной клетки), боль. Лабораторные и инструментальные данные: <i>очень частые</i> – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в том числе отклонение от нормы показателей АЛТ, повышение активности АЛТ),
---	---

	повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности липазы (в том числе гиперлипаземия, повышение активности липазы), повышение концентрации креатинина в плазме крови; <i>частые</i> – повышение амилазы в крови (в том числе повышение амилазы в крови, гиперамилаземия), повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение концентрации билирубина (в том числе повышение концентрации конъюгированного билирубина, повышение концентрации билирубина, повышение концентрации неконъюгированного билирубина крови, гипербилирубинемия) в плазме крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе удлинение интервала QT на ЭКГ, синдром удлиненного QT, вентрикулярная тахикардия). * Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб <i>Ингибиторы изофермента CYP3A</i> Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (например, ритонавиром, индинавиром, боцепревиром, нелфинавиром, саквинавиром,	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб <i>Ингибиторы изофермента CYP3A</i> Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (например, ритонавиром, индинавиром, боцепревиром, нелфинавиром, саквинавиром,

телапревиром, кетоконазолом, лопинавиром/ритонавиром, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, тролеандомицином, кларитромицином, телитромицином, мибефрадилом, нефазодомом, кониваптаном) или умеренными (например, флуконазолом, даунавиром/ритонавиром, эритромицином, дилтиаземом, атазанавиром, апрепитантом, ампренавиром, иматинибом, верапамилом, продуктами, содержащими грейпфрут, ципрофлоксацином, кризотинибом, фосампренавиром), поскольку это может приводить к повышению концентрации бозутиниба в плазме крови. Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A. Также рекомендуется подбор альтернативных вариантов сопутствующей терапии, характеризующихся отсутствием ингибирующего влияния или минимальным ингибирующим влиянием на ферменты. При необходимости одновременного применения бозутиниба с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A следует рассмотреть вопрос о снижении дозы бозутиниба. При совместном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) пятикратно, в дозе 400 мг в сутки, с бозутинибом в дозе 100 мг однократно, отмечалось повышение значений $C_{\max}$	телапревиром, кетоконазолом, лопинавиром/ритонавиром, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, тролеандомицином, кларитромицином, телитромицином, мибефрадилом, нефазодомом, кониваптаном) или умеренными (например, флуконазолом, даунавиром/ритонавиром, эритромицином, дилтиаземом, атазанавиром, апрепитантом, ампренавиром, иматинибом, верапамилом, продуктами, содержащими грейпфрут, ципрофлоксацином, кризотинибом, фосампренавиром), поскольку это может приводить к повышению концентрации бозутиниба в плазме крови. Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A. Также рекомендуется подбор альтернативных вариантов сопутствующей терапии, характеризующихся отсутствием ингибирующего влияния или минимальным ингибирующим влиянием на ферменты. При необходимости одновременного применения бозутиниба с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A следует рассмотреть вопрос о снижении дозы бозутиниба. При совместном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) пятикратно, в дозе 400 мг в сутки, с бозутинибом в дозе 100 мг однократно, отмечалось повышение значений $C_{\max}$
--	--

бозутиниба в 5,2 раза, и AUC бозутиниба – в 8,6 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба натощак в монотерапии.

При совместном применении апрепитанта (умеренного ингибитора изофермента CYP3A) однократно в дозе 125 мг с бозутинибом в дозе 500 мг однократно, отмечалось повышение значений $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза, и AUC бозутиниба – в 2 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба вместе с приемом пищи в монотерапии.

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, препаратами травы зверобоя продырявленного) или умеренными индукторами изофермента CYP3A (например, бозентаном, нафциллином эфавирензом, модафинилом, этравирином).

Ввиду резкого снижения значений экспозиции бозутиниба, зарегистрированного при его одновременном приеме с рифампицином, повышение дозы бозутиниба при сопутствующем применении с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A, вероятно, не позволит в достаточной степени компенсировать

бозутиниба в 5,2 раза, и AUC бозутиниба – в 8,6 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба натощак в монотерапии.

При совместном применении апрепитанта (умеренного ингибитора изофермента CYP3A) однократно в дозе 125 мг с бозутинибом в дозе 500 мг однократно, отмечалось повышение значений $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза, и AUC бозутиниба – в 2 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба вместе с приемом пищи в монотерапии.

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, препаратами травы зверобоя продырявленного) или умеренными индукторами изофермента CYP3A (например, бозентаном, нафциллином эфавирензом, модафинилом, этравирином).

Ввиду резкого снижения значений экспозиции бозутиниба, зарегистрированного при его одновременном приеме с рифампицином, повышение дозы бозутиниба при сопутствующем применении с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A, вероятно, не позволит в достаточной степени компенсировать

снижение значений экспозиции. Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми индукторами изофермента CYP3A. При однократном приеме бозутиниба в дозе 500 мг одновременно с шестикратным приемом рифампицина в суточной дозе 600 мг отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба в плазме крови на 14 % и 6 %, соответственно, по сравнению с аналогичными значениями при приеме бозутиниба в дозе 500 мг в монотерапии, после приема пищи. <i>Ингибиторы протонной помпы (ИПП)</i> Бозутиниб следует применять с осторожностью при сопутствующем применении ИПП. В качестве альтернативы ИПП следует рассмотреть антациды короткого действия, однако во всех случаях, когда это возможно, необходимо принимать бозутиниб и антациды в разное время (т. е. принимать бозутиниб утром, а антациды – вечером). При однократном приеме бозутиниба внутрь в дозе 400 мг одновременно с многократным приемом лансопризола внутрь в дозе 60 мг (оба препарата принимались натощак) отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба относительно значений, наблюдавшихся при монотерапии бозутинибом в дозе 400 мг, до 54 % и 74 %, соответственно.	снижение значений экспозиции. Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми индукторами изофермента CYP3A. При однократном приеме бозутиниба в дозе 500 мг одновременно с шестикратным приемом рифампицина в суточной дозе 600 мг отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба в плазме крови на 14 % и 6 %, соответственно, по сравнению с аналогичными значениями при приеме бозутиниба в дозе 500 мг в монотерапии, после приема пищи. <i>Ингибиторы протонной помпы (ИПП)</i> Бозутиниб следует применять с осторожностью при сопутствующем применении ИПП. В качестве альтернативы ИПП следует рассмотреть антациды короткого действия, однако во всех случаях, когда это возможно, необходимо принимать бозутиниб и антациды в разное время (т. е. принимать бозутиниб утром, а антациды – вечером). При однократном приеме бозутиниба внутрь в дозе 400 мг одновременно с многократным приемом лансопризола внутрь в дозе 60 мг (оба препарата принимались натощак) отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба относительно значений, наблюдавшихся при монотерапии бозутинибом в дозе 400 мг, до 54 % и 74 %, соответственно.
---	---

Влияние бозутиниба на другие препараты

При одновременном применении бозутиниба однократно в дозе 500 мг и дабигатрана этаксилата мезилата однократно в дозе 150 мг (субстрата Р-гр), не отмечалось повышения значений C_{max} и AUC дабигатрана в плазме крови по сравнению с монотерапией дабигатраном этаксилатом мезилатом после приема пищи. Клинические исследования показывают, что бозутиниб не является ингибитором Р-гр. В исследовании *in vitro* было показано, что клиническое лекарственное взаимодействие, обусловленное индукцией метаболизма субстратов изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 бозутинибом, является маловероятным.

В исследовании *in vitro* было также показано, что клиническое лекарственное взаимодействие, обусловленное ингибированием метаболизма субстратов изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 бозутинибом, маловероятно.

В исследованиях *in vitro* было показано, что бозутиниб в клинически релевантных концентрациях имеет слабый потенциал ингибирования белка резистентности к раку молочной железы (BCRP, системно), полипептида транспортировки органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT3,

Влияние бозутиниба на другие препараты

При одновременном применении бозутиниба однократно в дозе 500 мг и дабигатрана этаксилата мезилата однократно в дозе 150 мг (субстрата Р-гр), не отмечалось повышения значений C_{max} и AUC дабигатрана в плазме крови по сравнению с монотерапией дабигатраном этаксилатом мезилатом после приема пищи. Клинические исследования показывают, что бозутиниб не является ингибитором Р-гр. В исследовании *in vitro* было показано, что клиническое лекарственное взаимодействие, обусловленное индукцией метаболизма субстратов изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 бозутинибом, является маловероятным.

В исследовании *in vitro* было также показано, что клиническое лекарственное взаимодействие, обусловленное ингибированием метаболизма субстратов изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 бозутинибом, маловероятно.

В исследованиях *in vitro* было показано, что бозутиниб в клинически релевантных концентрациях имеет слабый потенциал ингибирования белка резистентности к раку молочной железы (BCRP, системно), полипептида транспортировки органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT3 и

транспортера органических катионов (ОСТ)1 и ОСТ2, но может иметь потенциал ингибировать BCRP в желудочно-кишечном тракте и ОСТ1. Антиаритмические препараты и другие средства, удлиняющие интервал QT Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT, включая пациентов, которые получают антиаритмические препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные средства, которые могут приводить к удлинению интервала QT (например, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин).	транспортера органических катионов (ОСТ)2, но может иметь потенциал ингибировать BCRP в желудочно-кишечном тракте и ОСТ1. Антиаритмические препараты и другие средства, удлиняющие интервал QT Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT, включая пациентов, которые получают антиаритмические препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные средства, которые могут приводить к удлинению интервала QT (например, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин).
Особые указания <i>Нарушение функции печени</i> На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)) в сыворотке крови. Среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности аминотрансфераз любой степени, более чем у 80 % больных первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых 3	Особые указания <i>Нарушение функции печени</i> На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)) в сыворотке крови. Среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности аминотрансфераз любой степени, более чем у 80 % пациентов первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых

месяцев терапии. Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ до уровня более чем в 3 раза относительно ВГН и повышение концентрации общего билирубина более чем в 2 раза относительно ВГН без сопутствующего повышения активности щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза относительно ВГН наблюдалось у менее чем 0,1 % пациентов при отсутствии альтернативных причин (см. разделы «Способ применения и дозы», подраздел «Изменение дозы при негематологических нежелательных реакциях» и «Побочное действие»). Этот результат был получен в исследовании рака молочной железы при комбинировании бозутиниба с летрозолом. У пациентов, получающих бозутиниб, в течение первых 3 месяцев терапии, а также при наличии соответствующих клинических показаний, необходим ежемесячный мониторинг функции печени. При повышении активности аминотрансфераз возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <i>Диарея/рвота</i> На фоне терапии бозутинибом возможно развитие диареи, тошноты, рвоты и болей в области живота. При данных нежелательных реакциях проводится стандартная терапия, в том числе противодиарейными,	3 месяцев терапии. Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ до уровня более чем в 3 раза относительно ВГН и повышение концентрации общего билирубина более чем в 2 раза относительно ВГН без сопутствующего повышения активности щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза относительно ВГН наблюдалось у 0,1 % пациентов при отсутствии альтернативных причин (см. разделы «Способ применения и дозы», подраздел «Изменение дозы при негематологических нежелательных реакциях» и «Побочное действие»). У пациентов, получающих бозутиниб, в течение первых 3 месяцев терапии, а также при наличии соответствующих клинических показаний, необходим ежемесячный мониторинг функции печени. При повышении активности аминотрансфераз возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <i>Диарея/рвота</i> На фоне терапии бозутинибом возможно развитие диареи, тошноты, рвоты и болей в области живота. При данных нежелательных реакциях проводится стандартная терапия, в том числе противодиарейными, противорвотными лекарственными средствами, и/или инфузионная терапия. Дополнительно к этому также возможны временное
--	--

противорвотными лекарственными средствами, и/или инфузионная терапия. Дополнительно к этому также возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes). В связи с этим следует избегать одновременного применения бозутиниба и домперидона. Его возможно применять только в случае, если другие препараты не эффективны. В этой ситуации следует оценить соотношение польза-риск для пациента, а также следует проводить мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT. <i>Миелосупрессия</i> Терапия бозутинибом может быть связана с развитием миелосупрессии (анемии, нейтропении и тромбоцитопении). Пациентам с ХМЛ Ph+, получавшим ранее противоопухолевую терапию, на фоне приема бозутиниба необходимо выполнение развернутого анализа крови 1 раз в неделю в течение первого месяца терапии и далее 1 раз в месяц (или при наличии соответствующих клинических показаний). При развитии миелосупрессии возможны временное прекращение	прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes). В связи с этим следует избегать одновременного применения бозутиниба и домперидона. Его возможно применять только в случае, если другие препараты не эффективны. В этой ситуации следует оценить соотношение польза-риск для пациента, а также следует проводить мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT. <i>Миелосупрессия</i> Терапия бозутинибом может быть связана с развитием миелосупрессии (анемии, нейтропении и тромбоцитопении). Пациентам с ХМЛ Ph+, получавшим ранее противоопухолевую терапию, на фоне приема бозутиниба необходимо выполнение развернутого анализа крови 1 раз в неделю в течение первого месяца терапии и далее 1 раз в месяц (или при наличии соответствующих клинических показаний). При развитии миелосупрессии возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное
--	--

терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <i>Задержка жидкости</i> Терапия бозутинибом может быть связана с развитием задержки жидкости, в том числе перикардального, плеврального выпотов, отека легких и/или периферических отеков. Необходимо проведение соответствующего мониторинга пациентов и, при необходимости, проведение стандартной терапии. Дополнительно к этому, при данных нежелательных явлениях возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <i>Повышение липазы плазмы крови</i> Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение липазы плазмы крови наблюдается в сочетании с клиническими симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести диагностический поиск с целью исключения панкреатита. <i>Инфекции</i> Применение бозутиниба может предрасполагать к развитию бактериальных, грибковых, вирусных инфекций или протозойных инфекций.	действие»). <i>Задержка жидкости</i> Терапия бозутинибом может быть связана с развитием задержки жидкости, в том числе перикардального, плеврального выпотов, отека легких и/или периферических отеков. Необходимо проведение соответствующего мониторинга пациентов и, при необходимости, проведение стандартной терапии. Дополнительно к этому, при данных нежелательных явлениях возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <i>Повышение липазы плазмы крови</i> Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение липазы плазмы крови наблюдается в сочетании с клиническими симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести диагностический поиск с целью исключения панкреатита. <i>Инфекции</i> Применение бозутиниба может предрасполагать к развитию бактериальных, грибковых, вирусных инфекций или протозойных инфекций. <i>Проаритмический потенциал</i> Отмечались случаи удлинения интервала QTc, зарегистрированные на
---	--

<i>Проаритмический потенциал</i> Отмечались случаи удлинения интервала QTc, зарегистрированные на ЭКГ, без признаков аритмии. Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)). Гипокалиемия и гипомагниемия могут усугублять этот эффект. Рекомендуется провести исследование ЭКГ перед началом терапии, а также периодически во время терапии на предмет удлинения интервала QTc. Гипокалиемию и гипомагниемию необходимо скорректировать до начала терапии, а во время терапии следует периодически проводить контроль концентрации калия и магния в плазме крови. Бозутиниб не удлиняет интервал QT при его приеме в рекомендуемой дозе (500 мг в сутки, во время приема пищи) и в условиях, приводящих к созданию	ЭКГ, без признаков аритмии. Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)). Гипокалиемия и гипомагниемия могут усугублять этот эффект. Рекомендуется провести исследование ЭКГ перед началом терапии, а также периодически во время терапии на предмет удлинения интервала QTc. Гипокалиемию и гипомагниемию необходимо скорректировать до начала терапии, а во время терапии следует периодически проводить контроль концентрации калия и магния в плазме крови. Бозутиниб не удлиняет интервал QT при его приеме в рекомендуемой дозе (500 мг в сутки, во время приема пищи) и в условиях, приводящих к созданию супратерапевтических концентраций препарата в плазме крови.
--	---

супратерапевтических концентраций препарата в плазме крови. Случаев удлинения интервала QT > 450 мс или повышения данного показателя относительно исходного уровня на >30 мс у пациентов, принимающих бозутиниб или бозутиниб одновременно с кетоконазолом, не регистрировалось. <i>Ингибиторы изофермента цитохром P-450 (CYP)3A</i> При одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A возможно повышение значений экспозиции бозутинибу. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Индукторы изофермента CYP 3A</i> При одновременном приеме с индукторами изофермента CYP3A возможно снижение значений экспозиции бозутиниба. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Нарушение функции печени</i> У пациентов с нарушением функции печени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени (при исходном обследовании), рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см.	Случаев удлинения интервала QT > 450 мс или повышения данного показателя относительно исходного уровня на >30 мс у пациентов, принимающих бозутиниб или бозутиниб одновременно с кетоконазолом, не регистрировалось. <i>Ингибиторы изофермента цитохром P-450 (CYP)3A</i> При одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A возможно повышение значений экспозиции бозутинибу. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Индукторы изофермента CYP3A</i> При одновременном приеме с индукторами изофермента CYP3A возможно снижение значений экспозиции бозутиниба. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Нарушение функции печени</i> У пациентов с нарушением функции печени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени (при исходном обследовании), рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические
--	---

разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). <i>Нарушение функции почек</i> У пациентов, получающих терапию бозутинибом, отмечали постепенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Следует проводить мониторинг функции почек у пациентов, получающих терапию бозутинибом, в начале терапии и периодически в течение терапии. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у которых уже скомпрометирована функция почек или имеются факторы риска нарушения работы почек. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (при исходном обследовании) рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). <i>Реактивация вируса гепатита В</i> Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, которые являются носителями вируса и получают терапию другими ингибиторами тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). В некоторых случаях отмечалось развитие острой печеночной	свойства»). <i>Нарушение функции почек</i> У пациентов, получающих терапию бозутинибом, отмечали постепенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Лечение бозутинибом может привести к клинически значимому снижению функции почек у пациентов с ХМЛ. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших бозутиниб, с течением времени наблюдалось снижение рСКФ. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное отклонение рСКФ от исходного уровня составило 11,1 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,1 мл/мин/1,73 м² через 5 лет для пациентов на фоне терапии. У пациентов с ХМЛ, ранее не получавших лечение, принимавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение рСКФ составило 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,0 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 16,6 мл/мин/1,73 м² через 10 лет для пациентов на фоне терапии. У ранее леченных пациентов с ХФ и поздней стадией ХМЛ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение рСКФ составило 7,6 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,3 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 15,9 мл/мин/1,73 м² через 10 лет для пациентов на фоне терапии. У пациентов с Ph⁺ ХМЛ, ранее получавших лечение одним или более ингибитором тирозинкиназ, получавших препарат в дозе
--	--

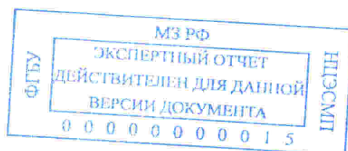
недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к необходимости трансплантации печени или летальному исходу. Следует рассмотреть возможность проведения тестирования на наличие вируса гепатита В (HBV) у пациентов, которым планируется проведение терапии бозутинибом. Для пациентов с положительным результатом тестирования на вирус гепатита В (включая пациентов с заболеванием в активной стадии) и для пациентов, у которых наблюдаются положительные результаты тестирования на инфекцию HBV в период терапии необходимо получить консультацию врача, специализирующегося на заболеваниях печени и лечении гепатита В. Состояние пациентов-носителей HBV, которым требуется лечение бозутинибом, должно тщательно контролироваться на предмет развития признаков или симптомов активации инфекции HBV в период терапии и в течение нескольких месяцев после завершения лечения.	500 мг, медианное отклонение рСКФ от исходного уровня составило 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,5 мл/мин/1,73 м² через 4 года для пациентов на фоне терапии. Следует проводить мониторинг функции почек у пациентов, получающих терапию бозутинибом, в начале терапии и периодически в течение терапии. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у которых уже скомпрометирована функция почек или имеются факторы риска нарушения работы почек. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (при исходном обследовании) рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). <i>Реактивация вируса гепатита В</i> Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, которые являются носителями вируса и получают терапию другими ингибиторами тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). В некоторых случаях отмечалось развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к необходимости трансплантации печени или летальному исходу.
--	--

	Следует рассмотреть возможность проведения тестирования на наличие вируса гепатита В (HBV) у пациентов, которым планируется проведение терапии бозутинибом. Для пациентов с положительным результатом тестирования на вирус гепатита В (включая пациентов с заболеванием в активной стадии) и для пациентов, у которых наблюдаются положительные результаты тестирования на инфекцию HBV в период терапии необходимо получить консультацию врача, специализирующегося на заболеваниях печени и лечении гепатита В. Состояние пациентов-носителей HBV, которым требуется лечение бозутинибом, должно тщательно контролироваться на предмет развития признаков или симптомов активации инфекции HBV в период терапии и в течение нескольких месяцев после завершения лечения.
--	--

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



Осипова С.А.



149854