

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 Мэнюэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.	Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназы, ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL
Код АТХ: L01XE14	Код АТХ: L01EA04
Побочное действие Частота нежелательных реакций представлена по следующей	Побочное действие Резюме профиля безопасности

классификации:	
Очень частые	≥10 %
Частые	≥1 % и <10 %
Нечастые	≥0,1 % и <1 %
Редкие	≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие	<0,01 %

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), 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 неутонченные новообразования (включая кисты и полипы): нечастые – синдром лизиса опухолей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень частые – тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов, тромбоцитопения), анемия (в том числе анемия,

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.09.2023 № 17085

(подпись № 17085)

снижение гемоглобина, снижение количества эритроцитов), нейтропения (в том числе нейтропения, снижение количества нейтрофилов); *частые* – лейкопения (в том числе лейкопения, 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* – перикардиальный выпот; *нечастые* – перикардит.

Нарушения со стороны сосудов: *частые* – гипертензия* (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертензия, гипертонический

(диапазон: от 0,16 до 50,0) соответственно. Анализ данных по безопасности включал данные из завершеного исследования продленного наблюдения.

Имеется сообщение по меньшей мере об одной нежелательной реакции любой степени токсичности у 1349 пациентов (98,3 %).

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

Табличный перечень нежелательных реакций

Имеются сообщения о следующих нежелательных реакциях у

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 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

пациентов в рамках клинических исследований бозутиниба (таблица 2). Они представляют оценку данных по нежелательным реакциям, полученных при анализе группы из 1372 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, или с ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при переносимости или неэффективности предшествующей терапии, или с ОЛЛ Ph+, получивших по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в виде монотерапии. Эти нежелательные реакции представлены по системно-органному классам и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (оценка не может быть сделана на основании доступных данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции на бозутиниб

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень частые	Инфекция дыхательных путей (в том числе инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных
--------------	--

ферментов, нарушение функции печени, отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфераз); *нечастые* – повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени, гепатоцеллюлярное повреждение, повреждение печени).

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *очень частые* – боль в суставах, боль в спине; *частые* – миалгия.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень частые* – утомляемость (в том числе астения, утомляемость, недомогание), пирексия, отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, отек, периферический отек,

	путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей), назофарингит
Частые	Пневмония (в том числе атипичная пневмония, пневмония бактериальная, пневмония грибковая, пневмония некротизирующая, пневмония стрептококковая), грипп (в том числе грипп H1N1), 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), нейтропения (в том числе снижение количества нейтрофилов), анемия (в том числе снижение гемоглобина, снижение количества эритроцитов)
Частые	Лейкопения (в том числе снижение количества лейкоцитов)
Нечастые	Фебрильная нейтропения, гранулоцитопения
	Нарушения со стороны иммунной системы
Частые	Лекарственная гиперчувствительность
Нечастые	Анафилактический шок

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий МЗ №4253108)

перiorбитальный отек); <i>частые</i> – боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки, боль в области грудной клетки), боль.	Нарушения со стороны обмена веществ и питания
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 аспаргатаминотрансферазы (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, гипермилаземия), 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).	Очень частые Снижение аппетита
	Частые Дегидратация, гиперкалиемия (в том числе повышение уровня калия в крови), гипофосфатемия (в том числе понижение уровня фосфора в крови)
	Нарушения со стороны нервной системы
	Очень частые Головокружение, головная боль
	Частые Дистевзия
	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
	Частые Звон в ушах
	Нарушения со стороны сердца
	Частые Перикардиальный выпот
	Нечастые Перикардит
	Нарушения со стороны сосудов
	Частые Гипертензия (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз).
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий МЗ №4253108)

исследований.

Очень частые	Плевральный выпот, диспноэ, кашель
Частые	Легочная гипертензия (в том числе легочная артериальная гипертензия, повышенное легочное артериальное давление), дыхательная недостаточность
Нечастые	Острый отек легких (в том числе отек легких)
Частота неизвестна	Интерстициальная болезнь легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень частые	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе (в том числе дискомфорт в животе, боль нижней части живота, боль в верхней части живота, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте)
Частые	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочное кровотечение, кишечное кровотечение, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, ректальное кровотечение, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта), панкреатит (в том числе острый панкреатит), гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий МЗ №4253108)

Частые	Гепатотоксичность (в том числе гепатит, токсический гепатит, дисфункция печени), нарушение функции печени (в том числе повышение уровня печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфераз)
Нечастые	Повреждение клеток печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени, гепатоцеллюлярное повреждение)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень частые	Сыпь (в том числе макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь), кожный зуд
Частые	Реакция фоточувствительности (включая полиморфную световую сыпь), крапивница, акне
Нечастые	Полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственная сыпь
Частота неизвестна	Синдром Стивена-Джонсона ^{**} , токсический эпидермальный некролиз ^{**}
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий МЗ №4253108)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий МЗ №4253108)

Очень частые	Боль в суставах, боль в спине
Частые	Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частые	Острое поражение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень частые	Отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, периферические отеки, периорбитальный отек), пирексия, утомляемость (в том числе астения, недомогание);
Частые	Боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень частые	Повышение активности липазы (в том числе гиперлипаземия), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в том числе отклонение от нормы показателей АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня креатинина крови
Частые	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

	(ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT), повышение активности амилазы (в том числе гиперاميлаземия), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови (в том числе гипербилирубинемия, повышение концентрации конъюгированного билирубина, повышение концентрации неконъюгированного билирубина крови)
	** Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Ниже приведены описания, основанные на оценке безопасности в популяции, включавшей 1372 пациента, которые получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба и имели впервые диагностированный ХМЛ в ХФ или у которых наблюдалась неэффективность или непереносимость предшествующей терапии по поводу ХМЛ в ХФ, фазе акселерации или бластном кризе либо ОЛЛ Ph+. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> Из числа 372 пациентов (27,1 %) с зарегистрированной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Водящий МЗ № 453108)

	нежелательной реакцией анемия у 6 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине анемии. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 95 пациентов (25,5 %), 2 степени тяжести — у 135 (36,3 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 113 пациентов (30,4 %) и 4 степени тяжести — у 29 пациентов (7,8 %). Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 29 дней (диапазон: от 1 до 3999 дней) и медиана продолжительности явления составляла 22 дня (диапазон: от 1 до 3682 дней). Из числа 209 (15,2 %) пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией нейтропения у 19 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине нейтропении. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 19 пациентов (9,1 %), 2 степени тяжести — у 45 (21,5 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 95 (45,5 %) пациентов и 4 степени тяжести у 50 (23,9 %) пациентов. Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 56 дней (диапазон: от 1 до 1769 дней) и медиана продолжительности явления составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 913 дней). Из числа 472 (34,4 %) пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией тромбоцитопения у 42 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине тромбоцитопении.
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий № 4253108)

	Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 114 (24,2 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 88 (18,6 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 172 (36,4 %) пациентов и 4 степени тяжести — у 98 (20,8 %) пациентов. Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 28 дней (диапазон: от 1 до 1688 дней), а медиана продолжительности явления составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 3921 дней). <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> Среди пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией повышения активности АЛТ или АСТ (все степени тяжести) медиана времени до возникновения составляла 29 дней с диапазоном возникновения от 1 до 3995 дней для АЛТ и АСТ. Медиана продолжительности явления составляла 17 дней (диапазон: от 1 до 1148 дней) и 15 дней (диапазон: от 1 до 803 дней) для АЛТ и АСТ соответственно. Два случая, соответствующих критериям лекарственного поражения печени (определяемых как одновременное повышение АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ с общим билирубином $> 2 \times \text{ВГН}$ и щелочной фосфатазой $< 2 \times \text{ВГН}$), произошли без альтернативных причин у 2/1711 (0,1 %) пациентов, получавших лечение бозутинибом. <i>Реактивация вируса гепатита В</i> Реактивация гепатита В была зарегистрирована в связи с приемом
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.09.2023 № 17085

(Входящий № 253108)

	ингибиторов тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). Некоторые случаи привели к острой печеночной недостаточности или фульминантному гепатиту, которые вызвали необходимость пересадки печени или стали причиной летального исхода (см. раздел «Особые указания»). <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> Из числа 1103 (80,4 %) пациентов, у которых наблюдалась диарея, у 14 пациентов лечение бозутинибом было прекращено вследствие этого явления. Сопутствующие препараты были применены для лечения диарей у 756 (68,5 %) пациентов. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 575 (52,1 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 383 (34,7 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 144 (13,1 %) пациентов; у 1 пациента (0,1 %) наблюдалось явление 4 степени тяжести. Среди пациентов с диареей медиана времени до первого явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 2702 дней), а медиана продолжительности явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 4247 дней). Среди 1103 пациентов с диареей 218 пациентам (19,8 %) было приостановлено лечение, из числа этих пациентов у 208 (95,4 %) было возобновлено лечение бозутинибом. Из числа пациентов, для которых было возобновлено лечение, у 201 (96,6 %) пациента не
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.09.2023 № 17085

(входящий МЗ № 25/10)

	наблюдалось последующих явлений, или для них не было прекращено лечение бозутинибом вследствие последующего явления диареи. <i>Нарушения со стороны сердца</i> У 7 пациентов (0,5 %) наблюдалось удлинение интервала QTcF (более 500 мс). У 11 пациентов (0,8 %) наблюдалось увеличение интервала QTcF > 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Пациенты с неконтролируемыми или значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая удлинение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем, не были включены в клинические исследования (см. раздел «Фармакологические свойства»). <u>Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях</u> Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после государственной регистрации лекарственного препарата важны. Это позволяет осуществить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами <i>Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб</i> <i>Ингибиторы изофермента CYP3A</i> Следует избегать одновременного применения бозутиниба с	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами <u>Влияние других лекарственных препаратов на бозутиниб</u> <i>Ингибиторы изофермента CYP3A</i> Следует избегать одновременного применения бозутиниба с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Подпись МЗ №4253108)

мощными ингибиторами изофермента CYP3A (например, ритонавиром, индинавиром, боцепревиром, нелфинавиром, саквинавиром, теллапревиром, кетоконазолом, лопинавиром/ритонавиром, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, тролеандомицином, кларитромицином, телитромицином, мибефрадилем, нефазодомом, кониваптаном) или умеренными (например, флуконазолом, дарунавиром/ритонавиром, эритромицином, дилтиаземом, атазанавиром, апрепитантом, ампренавиром, иматинибом, верапамилом, продуктами, содержащими грейпфрут, ципрофлоксацином, кризотинибом, фосампренавиром), поскольку это может привести 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

мощными ингибиторами изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, мибефрадил, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, теллапревир, грейпфрутсодержащие продукты, включая грейпфрутовый сок) или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь, флуконазол, ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, верапамил, ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир, апрепитант, кризотиниб, иматиниб), поскольку произойдет повышение концентрации бозутиниба в плазме крови.

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

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

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

В исследовании у 24 здоровых пациентов, при совместном

изофермента СУР3А) 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 апипитанта (умеренного ингибитора изофермента СУР3А) 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 СУР3А

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными индукторами изофермента СУР3А (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, препаратами травы зверобоя продырявленного) или умеренными индукторами изофермента СУР3А (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 кетоконазола (мощного ингибитора изофермента СУР3А) пятикратно, в дозе 400 мг в сутки, с бозутинибом в дозе 100 мг однократно натощак, кетоконазол увеличил значение $C_{\max}$ бозутиниба в 5,2 раза, и AUC бозутиниба в плазме крови – в 8,6 раза по сравнению с монотерапией бозутинибом.

В исследовании 20 здоровых участников, при совместном применении апипитанта (умеренного ингибитора изофермента СУР3А) однократно в дозе 125 мг с бозутинибом в дозе 500 мг однократно после еды, апипитант увеличивал значение $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза, и AUC бозутиниба в плазме крови – в 2 раза по сравнению с монотерапией бозутинибом.

Индукторы изофермента СУР3А

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными индукторами изофермента СУР3А (включая, но не ограничиваясь, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препараты травы зверобоя продырявленного) или умеренными индукторами изофермента СУР3А (включая, но не ограничиваясь, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин), поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови. Ввиду резкого снижения значений экспозиции бозутиниба, зарегистрированного при его одновременном приеме с

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.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Бозутиниб следует применять с осторожностью при сопутствующем применении ИПП. В качестве альтернативы ИПП следует рассмотреть антациды короткого действия, однако во всех случаях, когда это возможно, необходимо принимать бозутиниб и антациды в разное время (т. е. принимать бозутиниб утром, а антациды – вечером). 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,

рифампицином, повышение дозы бозутиниба при сопутствующем применении с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A, вероятно, не позволит в достаточной степени компенсировать снижение значений экспозиции.

Следует с осторожностью применять слабые индукторы изофермента CYP3A одновременно с бозутинибом.

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

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Бозутиниб следует применять с осторожностью при сопутствующем применении ИПП. В качестве альтернативы ИПП следует рассмотреть антациды короткого действия, однако во всех случаях, когда это возможно, необходимо принимать бозутиниб и антациды в разное время (т. е. принимать бозутиниб утром, а антациды – вечером). Бозутиниб проявляет pH зависимую растворимость в воде *in vitro*. При однократном приеме бозутиниба внутрь (в дозе 400 мг) одновременно с многократным приемом лансопризола внутрь (в дозе

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 дабигаатрана этаксилата мезилата однократно в дозе 150 мг (субстрата Р-гр), не отмечалось повышения значений $C_{\max}$ и AUC дабигаатрана в плазме крови по сравнению с монотерапией дабигаатраном 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

60 мг) в исследовании у 24 здоровых пациентов натощак, отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба до 54 % и 74 %, соответственно, относительно значений, наблюдавшихся при монотерапии бозутинибом (в дозе 400 мг).

Влияние бозутиниба на другие препараты

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

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

В исследованиях *in vitro* было показано, что в клинических условиях маловероятны межлекарственные взаимодействия, вызванные терапевтическими дозами бозутиниба, которые ингибируют

белка резистентности к раку молочной железы (BCRP, системно), полипептида транспортерки органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT3 и транспортера органических катионов (OCT)2, но может иметь потенциал ингибировать BCRP в желудочно-кишечном тракте и OCT1.

Антиаритмические препараты и другие средства, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT, включая пациентов, которые получают антиаритмические препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные средства, которые могут приводить к удлинению интервала QT (например, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин).

метаболизм препаратов, являющихся субстратами CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5.

В исследованиях *in vitro* было показано, что бозутиниб в клинически релевантных концентрациях имеет слабый потенциал ингибирования белка резистентности к раку молочной железы (BCRP, системно), полипептида транспортерки органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT3 и транспортера органических катионов (OCT)2, но может иметь потенциал ингибировать BCRP в желудочно-кишечном тракте и OCT1.

Антиаритмические препараты и другие средства, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT, включая пациентов, которые получают антиаритмические препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные препараты, которые могут приводить к удлинению интервала QT, такие как, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания	Особые указания
<i>Нарушение функции печени</i> На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (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 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	<i>Нарушение функции печени</i> На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ)) в сыворотке крови. Повышение активности аминотрансфераз обычно происходило на ранней стадии лечения (среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности аминотрансфераз любой степени, более чем у 80 % пациентов первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых 3 месяцев). Пациенты, получающие бозутиниб, должны сдать анализы на биохимические показатели функции печени перед началом лечения, а затем ежемесячно в течение первых 3-х месяцев лечения и по клиническим показаниям. Пациентам при повышении активности аминотрансфераз следует временно приостановить прием бозутиниба (с последующим снижением дозы после восстановления показателей до 1 степени тяжести или исходного уровня) и/или прекратить прием бозутиниба. Повышение активности аминотрансфераз, особенно при условии одновременного повышения концентрации билирубина, может быть ранним показателем лекарственного поражения печени, при этом лечение этих пациентов следует проводить соответствующим образом (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное

прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Диарея/рвота

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 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.

Миелосупрессия

Терапия бозутинибом может быть связана с развитием

действие»).

Диарея/рвота

На фоне терапии бозутинибом возможно развитие диареи и рвоты, следовательно, пациенты с недавними или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта должны применять данный лекарственный препарат с осторожностью и только после тщательной оценки соотношения польза-риск, поскольку соответствующие пациенты были исключены из клинических исследований. Лечение пациентов с диареей и рвотой проводится с применением стандартной терапии, в том числе противодиарейными или противорвотными лекарственными препаратами, и/или восстановлением объема потерянной жидкости. Дополнительно диарею и рвоту можно контролировать временным прекращением терапии бозутинибом, снижением его дозы и/или полной отменой препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT (QTc) и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes). Следовательно, следует избегать одновременного применения бозутиниба и домперидона. Его возможно применять только в случае, если другие лекарственные препараты не эффективны. В этих

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 действие»).

Задержка жидкости

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»).

Повышение липазы плазмы крови

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у

ситуациях индивидуальная оценка соотношения польза-риск является обязательной, а за пациентами следует вести наблюдение на предмет удлинения интервала QTc.

Миелосупрессия

Терапия бозутинибом связана с развитием миелосупрессии, которая определяется как анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Необходимо выполнение анализа крови 1 раз в неделю в течение первого месяца терапии и далее 1 раз в месяц или при наличии соответствующих клинических показаний. При развитии миелосупрессии необходимо/может назначаться временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Задержка жидкости

Терапия бозутинибом может быть связана с развитием задержки жидкости, в том числе перикардального выпота, плеврального выпота, отека легких и/или периферических отеков. Необходимо проведение соответствующего мониторинга пациентов и проведение стандартной терапии. Дополнительно к этому, задержку жидкости можно контролировать временным прекращением терапии бозутинибом, снижением его дозы и/или полной отменой препарата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

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 predispose к развитию бактериальных, грибковых, вирусных инфекций или протозойных инфекций. <i>Проаритмический потенциал</i> Отмечались случаи удлинения интервала QTc, зарегистрированные на ЭКГ, без признаков аритмий. Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, predisposing 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 вызывать удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными	<i>Липаза в сыворотке крови</i> Наблюдалось повышение значений сывороточной липазы. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение активности липазы наблюдается в сочетании с абдоминальными симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести соответствующие диагностические мероприятия с целью исключения панкреатита (см. разделы «Способ применения и дозы»). <i>Инфекции</i> Применение бозутиниба может predispose к развитию бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций. <i>Проаритмический потенциал</i> При использовании автоматизированного прибора для измерения было отмечено удлинение интервала QTc без признаков аритмий. Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с удлинением интервала QTc в анамнезе или с факторами, predisposing к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечными заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные препараты, о которых известно, что они удлиняют
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.09.2023 № 17085

(Подписи МЗ №25/108)

препаратами»)). Гипокалиемия и гипомagneмия могут усугублять этот эффект.

Рекомендуется провести исследование ЭКГ перед началом терапии, а также периодически во время терапии на предмет удлинения интервала QTc. Гипокалиемию и гипомagneмию 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. 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.

Ингибиторы изофермента цитохром P-450 (CYP)3A

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»).

Индукторы изофермента CYP3A

интервал QTc (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QTc (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)). Наличие гипокалиемии и гипомagneмии может усугублять этот эффект.

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

Нарушение функции почек

Лечение бозутинибом может привести к клинически значимому снижению функции почек у пациентов с ХМЛ. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших бозутиниб, с течением времени наблюдалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF). У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное отклонение pCKF от исходного уровня составило 11,1 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,1 мл/мин/1,73 м² через 5 лет для пациентов на фоне терапии. У пациентов с ХМЛ, ранее не получавших лечение, принимавших препарат в дозе 500 мг,

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»).

Нарушение функции печени

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 свойства»).

Нарушение функции почек

У пациентов, получающих терапию бозутинибом, отмечали постепенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ).

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 pCKФ. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное отклонение pCKФ от исходного уровня составило

медианное отклонение pCKФ 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 pCKФ составило 7,6 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,3 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 15,9 мл/мин/1,73 м² через 10 лет для пациентов на фоне терапии. У пациентов с ХМЛ Ph+, ранее получавших лечение одним или более ингибитором тирозинкиназ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное отклонение pCKФ от исходного уровня составило 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,5 мл/мин/1,73 м² через 4 года для пациентов на фоне терапии.

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

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 Rh+ ХМЛ, ранее получавших лечение одним или более ингибитором тирозинкиназ, получавших препарат в дозе 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

В исследовании нарушения функции почек у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени рекомендуется снижение дозы бозутиниба (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

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

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

Монгольская раса

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

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»).

Реактивация вируса гепатита В

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

повышения дозы.

Тяжелые кожные реакции

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

Синдром лизиса опухоли

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

Реактивация вируса гепатита В

Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов, которые являются хроническими носителями вируса, возникшей у этих пациентов после применения ингибиторов тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). В некоторых случаях отмечалось развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу.

Следует проводить тестирование на инфекцию HBV у пациентов

бозутинибом, должно тщательно контролироваться на предмет развития признаков или симптомов активации инфекции HBV в период терапии и в течение нескольких месяцев после завершения лечения.

перед началом терапии бозутинибом. Необходимо получить консультацию врача, специализирующегося на заболеваниях печени и лечении гепатита В до начала терапии для пациентов с положительным результатом тестирования на вирус гепатита В (включая пациентов с заболеванием в активной стадии) и для пациентов, у которых наблюдаются положительные результаты тестирования на инфекцию HBV в период терапии. Состояние пациентов-носителей HBV, которым требуется лечение бозутинибом, должно тщательно контролироваться на предмет развития признаков или симптомов активации инфекции HBV в период терапии и в течение нескольких месяцев после завершения терапии (см. раздел «Побочное действие»).

Фоточувствительность

Следует избегать или минимизировать воздействие прямых солнечных лучей или ультрафиолетового (УФ) излучения в связи с риском развития фоточувствительности на фоне терапии бозутинибом. Пациентам следует рекомендовать использовать такие средства защиты от солнца, как ношение защитной одежды или применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Ингибиторы изофермента цитохром P-450 (CYP) 3A

Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.09.2023 № 17085

(Исходящий № 253108)

	или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A, поскольку произойдет увеличение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Рекомендуется, если возможно, подбирать альтернативные лекарственные препараты для совместного применения, не ингибирующие CYP3A или ингибирующие его незначительно. Если имеется необходимость в применении мощного или умеренного ингибитора CYP3A во время терапии бозутинибом, то следует рассмотреть приостановку лечения бозутинибом или снижение дозы бозутиниба.
	<i>Индукторы изофермента CYP3A</i> Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A, поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Влияние приема пищи</i> Следует избегать употребления грейпфрутодержающих продуктов, включая сок грейпфрута и другие продукты, которые являются известными ингибиторами CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(кодифицированный МЗ № 25/109)

	<i>Натрий</i> Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку дозировкой 100 мг или 500 мг. Пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления натрия, должны быть проинформированы о том, что данный препарат практически не содержит натрия.
--	--

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



Осипова С.А.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17085
(Входящий МЗ №4253108)