

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
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

Изменение № 8

Дата внесения Изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие <u>Резюме профиля безопасности</u> В общей сложности 1372 пациента с лейкозом получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в качестве монотерапии. Медиана продолжительности лечения составила 26,30 месяца (диапазон: от	Побочное действие <u>Резюме профиля безопасности</u> В общей сложности 1372 пациента с лейкозом получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в качестве монотерапии. Медиана продолжительности лечения составила 26,30 месяца (диапазон: от

0,03 до 170,49 месяца). У этих пациентов был впервые диагностирован ХМЛ в ХФ, либо у них имелся ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе или острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (ОЛЛ Ph+) при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. Из этой группы, 268 (начальная доза 400 мг) и 248 (начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований III фазы, ранее не получавшими терапию по поводу ХМЛ, 60 пациентов (начальная доза 400 мг) были пациентами из исследования II фазы, ранее не получавшими терапию по поводу ХМЛ, 570 пациентов и 63 пациента (II фаза: начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований I/II фазы, которые ранее получали терапию по поводу Ph+ лейкозов, и 163 (начальная доза 500 мг) пациента из исследования IV фазы, ранее получавшие терапию по поводу ХМЛ. Медиана продолжительности лечения составила 55,1 месяца (диапазон: от 0,2 до 60,05 месяца), 61,6 месяца (от 0,03 до 145,86 месяца), 15,3 месяца (диапазон: от 0,3 до 21,8 месяца), 11,1 месяцев (диапазон: от 0,03 до 170,49 месяца), 30,2 месяцев (диапазон: от 0,2 до 85,6 месяца) и 37,80 месяца (диапазон: от 0,16 до 50,0) соответственно. Анализ данных по безопасности включал данные из завершеного исследования продленного наблюдения.	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 (ОЛЛ Ph+) при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. Из этой группы, 268 (начальная доза 400 мг) и 248 (начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований III фазы, ранее не получавшими терапию по поводу ХМЛ, 60 пациентов (начальная доза 400 мг) были пациентами из исследования II фазы, ранее не получавшими терапию по поводу ХМЛ, 570 пациентов и 63 пациента (II фаза: начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований I/II фазы, которые ранее получали терапию по поводу Ph+ лейкозов, и 163 (начальная доза 500 мг) пациента из исследования IV фазы, ранее получавшие терапию по поводу ХМЛ. Медиана продолжительности лечения составила 55,1 месяца (диапазон: от 0,2 до 60,05 месяца), 61,6 месяца (от 0,03 до 145,86 месяца), 15,3 месяца (диапазон: от 0,3 до 21,8 месяца), 11,1 месяцев (диапазон: от 0,03 до 170,49 месяца), 30,2 месяцев (диапазон: от 0,2 до 85,6 месяца) и 37,80 месяца (диапазон: от 0,16 до 50,0) соответственно. Анализ данных по безопасности включал данные из завершеного исследования продленного наблюдения.
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 21.05.2025 № 12858

(Входящий МЗ № 4319228)

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 %). <u>Табличный перечень нежелательных реакций</u> Имеются сообщения о следующих нежелательных реакциях у пациентов в рамках клинических исследований бозутиниба (таблица 2). Они представляют оценку данных по нежелательным реакциям, полученных при анализе группы из 1372 пациентов с	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 %). <u>Табличный перечень нежелательных реакций</u> Имеются сообщения о следующих нежелательных реакциях у пациентов в рамках клинических исследований бозутиниба (таблица 2). Они представляют оценку данных по нежелательным реакциям, полученных при анализе группы из 1372 пациентов с
--	--

первые диагностированным ХМЛ в ХФ, или с ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, или с ОЛЛ Ph+, получивших по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в виде монотерапии. Эти нежелательные реакции представлены по системно-органному классам и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\text{от } \geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\text{от } \geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\text{от } \geq 1/10\,000$ 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 путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей), назофарингит
Частые	Пневмония (в том числе атипичная пневмония, пневмония бактериальная, пневмония грибковая,

первые диагностированным ХМЛ в ХФ, или с ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, или с ОЛЛ Ph+, получивших по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в виде монотерапии. Эти нежелательные реакции представлены по системно-органному классам и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\text{от } \geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\text{от } \geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\text{от } \geq 1/10\,000$ 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 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
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень частые	Снижение аппетита
Частые	Дегидратация, гиперкалиемия (в том числе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ №4319228)

	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, сердечная недостаточность (в том числе сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, кардиоренальный синдром, снижение фракции выброса, левожелудочковая недостаточность), сердечно-ишемические события (в том числе острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, стенокардия, нестабильная стенокардия, артериосклероз коронарных артерий, болезни коронарных артерий, окклюзия коронарных артерий,
	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	
Очень частые	Плевральный выпот, диспноэ, кашель
Частые	Легочная гипертензия (в том числе легочная артериальная гипертензия, повышенное легочное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ №4319228)

	артериальное давление), дыхательная недостаточность	стеноз коронарных артерий, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, повышение уровня тропонина)
Нечастые	Острый отек легких (в том числе отек легких)	Перикардит
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)	Гипертензия (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертензия, гипертонический криз).
Частые	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе анальное кровотечение, желудочно-кишечное 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
		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		
Частые	Гепатотоксичность (в том числе гепатит, токсический гепатит, дисфункция печени), нарушение функции печени (в том числе повышение уровня печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей	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,

	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	
Очень частые	Боль в суставах, боль в спине
Частые	Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	

	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	
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)

Частые	Острое поражение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек	сыпь), кожный зуд	Частые	Реакция фоточувствительности (включая полиморфную световую сыпь), крапивница, акне
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Нечастые	Полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственная сыпь
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);		Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**
Частые	Боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль		Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Лабораторные и инструментальные данные			Очень частые	Боль в суставах, боль в спине
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	Миалгия
Частые	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT), повышение активности амилазы (в том числе гиперамилаземия), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение активности		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		Частые	Боль в области грудной клетки (в том числе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ №4319228)

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 аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня креатинина крови
Частые	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT), повышение активности амилазы (в том числе гиперамилаземия), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови (в том числе гипербилирубинемия), повышение концентрации конъюгированного билирубина, повышение концентрации неконъюгированного билирубина крови)
** Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований	
Описание отдельных нежелательных реакций	
гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови (в том числе гипербилирубинемия, повышение концентрации конъюгированного билирубина, повышение концентрации неконъюгированного билирубина крови) 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 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).	Нижне приведены описания, основанные на оценке безопасности в популяции, включавшей 1372 пациента, которые получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба и имели первые 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+.
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).	<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> Из числа 372 пациентов (27,1 %) с зарегистрированной нежелательной реакцией анемия у 6 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине анемии. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 95 пациентов (25,5 %), 2 степени тяжести — у 135 (36,3 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 113 пациентов (30,4 %) и 4 степени тяжести — у 29 пациентов (7,8 %). Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 29 дней (диапазон: от 1 до 3999 дней) и медиана продолжительности явления составляла 22 дня (диапазон: от 1 до 3682 дней).
Из числа 472 (34,4 %) пациентов с зарегистрированной нежелательной реакцией тромбоцитопения у 42 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине тромбоцитопении. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 114 (24,2 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 88 (18,6 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 172 (36,4 %) пациентов и 4 степени тяжести — у 98 (20,8 %) пациентов. Среди этих пациентов	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

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 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	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. 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
--	---

пересадки печени или стали причиной летального исхода (см. раздел «Особые указания»).	1148 дней) и 15 дней (диапазон: от 1 до 803 дней) для АЛТ и АСТ соответственно.
<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 диареи у 756 (68,5 %) пациентов. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 575 (52,1 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 383 (34,7 %) пациентов, 3 степени тяжести — у 144 (13,1 %) пациентов; у 1 пациента (0,1 %) наблюдалось явление 4 степени тяжести. Среди пациентов с диареей медиана времени до первого явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 2702 дней), а медиана продолжительности явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 4247 дней). Среди 1103 пациентов с диареей 218 пациентам (19,8 %) было приостановлено лечение, из числа этих пациентов у 208 (95,4 %) было возобновлено лечение бозутинибом. Из числа пациентов, для которых было возобновлено лечение, у 201 (96,6 %) пациента не наблюдалось последующих явлений, или для них не было прекращено лечение бозутинибом вследствие последующего явления диареи.	Два случая, соответствующих критериям лекарственного поражения печени (определяемых как одновременное повышение АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВГН с общим билирубином $> 2 \times$ ВГН и щелочной фосфатазой $< 2 \times$ ВГН), произошли без альтернативных причин у 2/1711 (0,1 %) пациентов, получавших лечение бозутинибом.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	<i>Реактивация вируса гепатита В</i> Реактивация гепатита В была зарегистрирована в связи с приемом ингибиторов тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (breakpoint cluster region-Abelson [BCR-ABL]). Некоторые случаи привели к острой печеночной недостаточности или фульминантному гепатиту, которые вызвали необходимость пересадки печени или стали причиной летального исхода (см. раздел «Особые указания»).
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<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 диареи у 756 (68,5 %) пациентов. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 575 (52,1 %) пациентов, 2 степени тяжести — у 383 (34,7 %) пациентов, 3 степени тяжести — у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ № 4319228)

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 осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.	144 (13,1 %) пациентов; у 1 пациента (0,1 %) наблюдалось явление 4 степени тяжести. Среди пациентов с диареей медиана времени до первого явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 2702 дней), а медиана продолжительности явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 4247 дней). Среди 1103 пациентов с диареей 218 пациентам (19,8 %) было приостановлено лечение, из числа этих пациентов у 208 (95,4 %) было возобновлено лечение бозутинибом. Из числа пациентов, для которых было возобновлено лечение, у 201 (96,6 %) пациента не наблюдалось последующих явлений, или для них не было прекращено лечение бозутинибом вследствие последующего явления диареи. <i>Нарушения со стороны сердца</i> Среди 1372 пациентов сердечная недостаточность наблюдалась у 50 (3,6 %) пациентов, а ишемические события у 57 (4,2 %) пациентов. 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.
Особые указания <i>Нарушение функции печени</i> На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (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	Особые указания <i>Нарушение функции печени</i> На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 21.05.2025 № 12858

(Входящий МЗ №4319228)

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 действие»). <i>Диарея/рвота</i> 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	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 действие»). <i>Диарея/рвота</i> 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
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 21.05.2025 № 12858

(Входящий МЗ № 4319228)

«Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).	«Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).
Противорвотный препарат доперидон может приводить к увеличению интервала QT (QTc) и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes); следовательно следует избегать одновременного применения бозутиниба и доперидона. Его возможно применять только в случае, если другие лекарственные препараты не эффективны. В этих ситуациях индивидуальная оценка соотношения польза-риск является обязательной, а за пациентами следует вести наблюдение на предмет удлинения интервала QTc.	Противорвотный препарат доперидон может приводить к увеличению интервала QT (QTc) и индуцировать аритмию желудочковую тахисистолическую типа «пируэт» (torsade de pointes); следовательно следует избегать одновременного применения бозутиниба и доперидона. Его возможно применять только в случае, если другие лекарственные препараты не эффективны. В этих ситуациях индивидуальная оценка соотношения польза-риск является обязательной, а за пациентами следует вести наблюдение на предмет удлинения интервала QTc.
<i>Миелосупрессия</i>	<i>Миелосупрессия</i>
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»).	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»).
<i>Задержка жидкости</i>	<i>Задержка жидкости</i>
Терапия бозутинибом может быть связана с развитием задержки	Терапия бозутинибом может быть связана с развитием задержки

жидкости, в том числе перикардиального 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»). <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 аритмии. Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у	жидкости, в том числе перикардиального 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»). <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>Сердечно-сосудистая токсичность</i> Бозутиниб может вызывать сердечно-сосудистую токсичность, включая сердечную недостаточность и сердечные ишемические события. Случаи сердечной недостаточности чаще возникали у ранее
--	---

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 интервал QTc (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QTc (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)). Наличие гипокалиемии и гипомagnesемии 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 гипомagnesемии до применения бозутиниба и периодически проводить их мониторинг во время терапии. <i>Нарушение функции почек</i> Лечение бозутинибом может привести к клинически значимому снижению функции почек у пациентов с ХМЛ. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших бозутиниб, с течением	лечившихся пациентов, чем у пациентов с недавно диагностированным ХМЛ, и чаще у пациентов пожилого возраста или с факторами риска, включая сердечную недостаточность в анамнезе. Сердечные ишемические события имели место как у ранее лечившихся пациентов, так и у пациентов с недавно диагностированным ХМЛ и чаще встречались у пациентов с факторами риска развития ишемической болезни сердца, включая диабет в анамнезе, индекс массы тела более 30, гипертонию и сосудистые заболевания. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов сердечной недостаточности и ишемии сердца и получать лечение по клиническим показаниям. Сердечно-сосудистую токсичность также можно контролировать путем прерывания приема, снижения дозы и/или прекращения приема бозутиниба. <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,
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ №4319228)

времени наблюдалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в 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 ХМЛ Ph⁺, 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. Важно, чтобы до начала лечения оценивалась функция почек, а в ходе лечения бозутинибом периодически проводился мониторинг функции почек. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у	включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственных препараты, о которых известно, что они удлиняют 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 гипомagneмии до применения бозутиниба и периодически проводить их мониторинг во время терапии. <i>Нарушение функции почек</i> 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 (рСКФ). У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ № 4319228)

которых уже скомпрометирована функция почек или имеются факторы риска нарушения работы почек, включая сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать нефротоксичность, например, диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В исследовании нарушения функции почек у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой 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	отклонение рСКФ от исходного уровня составило $11,1 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ через 1 год и $14,1 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ 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 $9,2 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ через 1 год, $12,0 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ через 5 лет и $16,6 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ 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 $7,6 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ через 1 год, $12,3 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ через 5 лет и $15,9 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ 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 рСКФ от исходного уровня составило $9,2 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ через 1 год и $14,5 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ 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 сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 21.05.2025 № 12858

(Входящий МЗ № 4319228)

увеличенную дозу 600 мг бозутиниба. <i>Монголоидная раса</i> По данным популяционного фармакокинетического анализа у представителей монголоидной расы наблюдались более низкие значения клиренса, что приводило к повышению экспозиции. Поэтому, этих пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития нежелательных реакций, особенно в случае повышения дозы. <i>Тяжелые кожные реакции</i> 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. <i>Синдром лизиса опухоли</i> 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»). <i>Реактивация вируса гепатита В</i> Имеются сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов, которые являются хроническими носителями вируса,	нефрооксичность, например, диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В исследовании нарушения функции почек у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой 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. <i>Монголоидная раса</i> По данным популяционного фармакокинетического анализа у
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ № 4319228)

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 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»). <i>Фоточувствительность</i> Следует избегать или минимизировать воздействие прямых солнечных лучей или ультрафиолетового (УФ) излучения в связи с	представителей монголоидной расы наблюдались более низкие значения клиренса, что приводило к повышению экспозиции. Поэтому, этих пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития нежелательных реакций, особенно в случае повышения дозы. <i>Тяжелые кожные реакции</i> 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. <i>Синдром лизиса опухоли</i> 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»). <i>Реактивация вируса гепатита В</i> 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
--	---

риск 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). <i>Ингибиторы изофермента цитохром Р-450 (CYP)3A</i> Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными 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	отмечалось развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу. Следует проводить тестирование на инфекцию HBV у пациентов 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»). <i>Фоточувствительность</i> 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
---	---

(см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Влияние приема пищи</i> Следует избегать употребления грейпфрутсодержащих продуктов, включая сок грейпфрута и другие продукты, которые являются известными ингибиторами СУР3А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).	применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF). <i>Ингибиторы изофермента цитохром Р-450 (СУР)3А</i> Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СУР3А, поскольку произойдет увеличение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
<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.	Рекомендуется, если возможно, подбирать альтернативные лекарственные препараты для совместного применения, не ингибирующие СУР3А или ингибирующие его незначительно. Если имеется необходимость в применении мощного или умеренного ингибитора СУР3А во время терапии бозутинибом, то следует рассмотреть приостановку лечения бозутинибом или снижение дозы бозутиниба.
	<i>Индукторы изофермента СУР3А</i> Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными индукторами изофермента СУР3А, поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Влияние приема пищи</i>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ № 4319228)

	Следует избегать употребления грейпфрутсодержащих продуктов, включая сок грейпфрута и другие продукты, которые являются известными ингибиторами CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <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 21.05.2025 № 12858
(Входящий МЗ №4319228)