

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бозутиниб.

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

БОЗУТИНИБ-ХИМРАР, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат БОЗУТИНИБ-ХИМРАР показан для лечения взрослых пациентов с:

- впервые диагностированным хроническим миелолейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе (ХФ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Впервые диагностированный ХМЛ Ph+ в хронической фазе

Рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз в сутки.

ХМЛ Ph+ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предыдущей терапии

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки.

Повышение дозы

Доза бозутиниба может быть повышена на 100 мг в сутки до максимума 600 мг 1 раз в сутки у пациентов, у которых в течении терапии не достигнуты полные гематологические, цитогенетические или молекулярные ответы, а также у которых не отмечаются тяжелые (≥ 3 степени) нежелательные реакции при рекомендуемой начальной дозе.

Изменение дозы при развитии нежелательных реакций

Негематологические нежелательные реакции

Повышение активности печеночных аминотрансфераз: при повышении активности печеночных аминотрансфераз более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы (ВГН) необходимо временно прекратить прием бозутиниба до снижения показателя до $\leq 2,5$ раз выше ВГН, после чего возможно возобновление терапии в дозе 400 мг 1 раз в сутки. Если восстановление занимает более 4 недель, следует рассмотреть вопрос об отмене бозутиниба. При повышении активности аминотрансфераз ≥ 3 раза относительно ВГН, сопровождающейся повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза относительно ВГН и активности щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза относительно ВГН, бозутиниб следует отменить (см. раздел 4.4).

Диарея: при развитии диареи 3–4 степени (повышение количества дефекаций в сутки в ≥ 7 раз относительно исходного уровня до начала терапии) необходимо временно прекратить терапию бозутинибом; после разрешения нежелательного явления до уровня, соответствующего ≤ 1 степени, возможно возобновление приема препарата в дозе 400 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.4).

При развитии других видов клинически значимой негематологической токсичности

средней или тяжелой степени необходимо приостановить прием бозутиниба; после разрешения проявлений токсичности возможно возобновление приема препарата 1 раз в сутки, снижая дозу на 100 мг. Если клинически это возможно, следует рассмотреть вопрос о повторном повышении дозы до начальной дозы 1 раз в сутки. Бозутиниб применялся в дозах менее 300 мг в сутки, тем не менее эффективность не установлена.

Гематологические нежелательные реакции

При развитии тяжелой или персистирующей нейтропении и тромбоцитопении рекомендуется снизить дозу препарата, как указано ниже. Может также потребоваться временное прекращение приема препарата и/или снижение его дозы при развитии гематологической токсичности (нейтропении, тромбоцитопении), не связанной с фоновым лейкозом (таблица 1).

Таблица 1. Изменения дозы при нейтропении и тромбоцитопении

Нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановить прием бозутиниба до восстановления количества нейтрофилов до $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Возобновить терапию бозутинибом в той же дозе при восстановлении показателей в течение 2 недель. Если показатели крови остаются низкими более 2 недель, необходимо при восстановлении снизить дозу на 100 мг и возобновить терапию. При рецидиве цитопении любого из упомянутых типов снизить дозу дополнительно на 100 мг, дождаться восстановления показателей и возобновить терапию. Бозутиниб применялся в дозах менее 300 мг в сутки, тем не менее эффективность не установлена.
--	--

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для лиц пожилого возраста нет необходимости в рекомендации специальной дозы. В связи с ограниченной информацией касательно лиц пожилого возраста, следует проявлять осторожность в отношении этих пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин по формуле Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 300 мг в сутки во время приема пищи.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин по формуле Коккрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 200 мг в сутки во время приема пищи (см. раздел 4.4, 5.2).

Повышение дозы бозутиниба до 400 мг в сутки во время приема пищи у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, а также до 300 мг в сутки во время приема пищи у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек возможно рассматривать только в том случае, если у них не отмечается развитие серьезных нежелательных реакций или устойчивых нежелательных реакций средней степени тяжести, и у которых в течение терапии не достигнуты адекватные гематологические, цитогенетические или молекулярные ответы.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени рекомендуемая доза бозутиниба составляет 200 мг в сутки. Клинические данные, касающиеся эффективности препарата в дозе 200 мг 1 раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени при ХМЛ отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Рекомендуется принимать препарат БОЗУТИНИБ-ХИМРАР внутрь 1 раз в сутки во время приема пищи. Прописанную дозу препарата необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Терапию препаратом БОЗУТИНИБ-ХИМРАР следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимости к терапии. В случае пропуска дозы более чем на 12 часов не следует принимать дополнительную дозу препарата; необходимо принять обычную назначенную дозу на следующий день.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бозутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QT (QTc), с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную

недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (QTc) (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (QTc) (см. раздел 4.5), а также у пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (недавние состояния или острые).

Нарушение функции печени

На фоне терапии бозутинибом может развиваться повышение активности aminотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) в сыворотке крови. Среди пациентов, у которых отмечалось повышение активности aminотрансфераз любой степени, более чем у 80 % больных первый эпизод данной нежелательной реакции отмечался в течение первых 3 месяцев терапии.

Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ до уровня ≥ 3 раза относительно ВГН и повышение концентрации общего билирубина ≥ 2 раза относительно ВГН без сопутствующего повышения активности щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза относительно ВГН наблюдалось у менее чем 0,1 % пациентов при отсутствии альтернативных причин (см. разделы 4.2, 4.8).

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 aminотрансфераз возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы 4.2, 4.8).

Нарушение функции почек

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

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 pСКФ. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ ХФ, получавших препарат в дозе 400 мг, медианное отклонение pСКФ 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 pСКФ 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.

Следует проводить мониторинг функции почек у пациентов, получающих терапию бозутинибом, в начале терапии и периодически в течение терапии. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у которых уже скомпрометирована функция почек или имеются факторы риска нарушения работы почек.

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени отмечалось повышение значений экспозиции бозутиниба. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (при исходном обследовании) рекомендуется применение бозутиниба в меньшей начальной дозе (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

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

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 4.2, 4.8).

Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT (QTc) и индуцировать желудочковую тахисистолическую аритмию 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 неэффективны. В этой ситуации следует оценить соотношение польза-риск для пациента, а также следует проводить мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT (QTc).

Миелосупрессия

Терапия бозутинибом может быть связана с развитием миелосупрессии (анемии, нейтропении и тромбоцитопении).

При развитии миелосупрессии возможны временное прекращение терапии бозутинибом, снижение его дозы и/или полная отмена препарата (см. разделы 4.2, 4.8).

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 4.2, 4.8).

Повышение липазы плазмы крови

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение липазы плазмы крови наблюдается в сочетании с клиническими симптомами, следует прекратить прием бозутиниба и провести диагностический поиск с целью исключения панкреатита.

Инфекции

Применение бозутиниба может predispose к развитию бактериальных, грибковых, вирусных инфекций или протозойных инфекций.

Проаритмический потенциал

Отмечались случаи удлинения интервала QT (QTc), зарегистрированные на ЭКГ, без признаков аритмии.

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QT (QTc), с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (QTc) (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (QTc) (см. раздел 4.5)). Гипокалиемия и гипوماгнемия могут усугублять этот эффект.

Рекомендуется провести исследование ЭКГ перед началом терапии, а также периодически во время терапии на предмет удлинения интервала QT (QTc). Гипокалиемию и гипوماгнессию 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 (QTc) 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 (QTc) >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 бозутиниба. Следует избегать применения бозутиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (см. раздел 4.5).

Индукторы изофермента CYP3A

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 4.5).

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изоферментов CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (например, ритонавиром, индинавиром, боцепревиром, нелфинавиром, саквинавиром, телапревиром, кетоконазолом, лопинавиром/ритонавиром, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитромицином, телитромицином, мибефрадилом, нефазодоном, кониваптаном) или умеренными (например, флуконазолом, дарунавиром/ритонавиром, эритромицином, дилтиаземом, атазанавиром, апрепитантом, ампренавиром, иматинибом, верапамилом, продуктами, содержащими грейпфрут, ципрофлоксацином, кризотинибом, фосампренавиром), поскольку это может приводить к повышению концентрации бозутиниба в плазме крови.

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

Также рекомендуется подбор альтернативных вариантов сопутствующей терапии, характеризующихся отсутствием ингибирующего влияния или минимальным ингибирующим влиянием на ферменты.

При необходимости одновременного применения бозутиниба с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A следует рассмотреть вопрос о

снижении дозы бозутиниба.

При совместном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) пятикратно в дозе 400 мг в сутки с бозутинибом в дозе 100 мг однократно отмечалось повышение значений максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) бозутиниба в 5,2 раза и AUC бозутиниба в плазме крови в 8,6 раза по сравнению с соответствующими показателями при приеме бозутиниба натощак в монотерапии.

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

Индукторы изофермента CYP3A

Следует с осторожностью применять препарат Бозутиниб одновременно со слабыми индукторами изофермента CYP3A.

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

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

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

При однократном приеме бозутиниба в дозе 500 мг одновременно с шестикратным приемом рифампицина в суточной дозе 600 мг отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба в плазме крови до 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)

Растворимость бозутиниба в воде *in vitro* зависит от pH.

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 (то есть принимать бозутиниб утром, а антациды – вечером). При однократном приеме бозутиниба внутрь в дозе 400 мг одновременно с многократным приемом лансопразола внутрь в дозе 60 мг (оба препарата принимались натощак) отмечалось снижение значений $C_{\max}$ и AUC бозутиниба относительно значений, наблюдавшихся при монотерапии бозутинибом в дозе 400 мг, до 54 % и 74 %, соответственно.

Влияние бозутиниба на другие препараты

При одновременном применении бозутиниба однократно в дозе 500 мг и дабигатрана этексилата мезилата однократно в дозе 150 мг (субстрата Р-гр) не отмечалось повышения значений $C_{\max}$ и AUC дабигатрана в плазме крови по сравнению с монотерапией дабигатраном этексилатом 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 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, CYP2D6 или CYP3A4/5 бозутинибом, маловероятно.

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

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT (QTc), 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 (QTc) (например, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не рекомендуется применение бозутиниба в период беременности, а также у женщин с репродуктивным потенциалом, не использующих контрацептивы. Опыт применения бозутиниба в период беременности ограничен. Адекватных и хорошо контролируемых исследований бозутиниба в этот период не проводилось. При применении бозутиниба в период беременности либо при наступлении беременности на фоне терапии бозутинибом необходимо проинформировать пациентку о потенциальном риске препарата для плода.

Лактация

Женщины, получающие бозутиниб, не должны кормить грудью и давать грудное молоко детям. Поскольку многие лекарственные средства экскретируются в грудное молоко, нельзя исключить потенциальный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Согласно результатам доклинических исследований, бозутиниб способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у человека.

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам, способным к деторождению, следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения бозутинибом и в течение не менее 1 месяца после приема последней дозы препарата. Кроме того, пациентам следует сообщать, что рвота или диарея могут снизить эффективность пероральных контрацептивов, предотвращая полное всасывание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния бозутиниба на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводилось. Пациенты, у которых на фоне приема бозутиниба отмечается развитие головокружения, утомляемости, нарушений зрения или других нежелательных эффектов, характеризующихся потенциальным влиянием на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами, должны воздерживаться от этих видов деятельности в течение всего периода сохранения данных нежелательных эффектов.

4.8. Нежелательные реакции

Табличный перечень нежелательных реакций

Имеются сообщения о следующих нежелательных реакциях у пациентов в рамках клинических исследований бозутиниба (таблица 2). Они представляют оценку данных по нежелательным реакциям, полученную при анализе группы из 1372 пациентов с впервые 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.

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных. В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции на бозутиниб

Инфекции и инвазии	
<i>Очень часто</i>	Инфекции дыхательных путей (в том числе инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей), назофарингит
<i>Часто</i>	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)	
<i>Нечасто</i>	Синдром лизиса опухоли*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Очень часто</i>	Тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов), нейтропения (в том числе снижение количества нейтрофилов), анемия (в том числе снижение гемоглобина, снижение количества эритроцитов)
<i>Часто</i>	Лейкопения (в том числе снижение количества лейкоцитов)
<i>Нечасто</i>	Фебрильная нейтропения, гранулоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Часто</i>	Лекарственная гиперчувствительность
<i>Нечасто</i>	Анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Очень часто</i>	Снижение аппетита

Часто	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 часто	Головокружение, головная боль
Часто	Дисгевзия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Перикардальный выпот
Нечасто	Перикардит
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	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 часто	Плевральный выпот, диспноэ, кашель
Часто	Легочная гипертензия (в том числе легочная артериальная гипертензия, повышенное легочное артериальное давление), дыхательная недостаточность
Нечасто	Острый отек легких (в том числе отек легких)
Частота неизвестна	Интерстициальная болезнь легких
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	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)
Часто	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 панкреат), гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	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 aminotransferaz)
Нечасто	Повреждение печени (в том числе лекарственное повреждение клеток печени, гепатоцеллюлярное повреждение)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Сыпь (в том числе макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь), кожный зуд
Часто	Реакция фоточувствительности (включая полиморфную световую сыпь), крапивница, акне
Нечасто	Полиморфная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственный сыпь
Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	

<i>Очень часто</i>	Боль в суставах, боль в спине
<i>Часто</i>	Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>Часто</i>	Острое поражение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Очень часто</i>	Отеки (в том числе отек век, отек лица, генерализованный отек, локальный отек, периферические отеки, периорбитальный отек), пирексия, утомляемость (в том числе астения, недомогание)
<i>Часто</i>	Боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Очень часто</i>	Повышение активности липазы (в том числе гиперлипаземия), повышение активности АЛТ (в том числе отклонение от нормы показателей АЛТ), повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови
<i>Часто</i>	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT), повышение активности амилазы (в том числе гиперамилаземия), повышение концентрации 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

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+.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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 пациентов (36,3 %), 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 пациентов (15,2 %) 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 пациентов (21,5 %), 3 степени тяжести – у 95 пациентов (45,5 %) и 4 степени тяжести – у 50 пациентов (23,9 %). 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 пациентов (34,4 %) 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).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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.

Реактивация вируса гепатита В

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»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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.

Нарушения со стороны сердца

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»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Лечение

Опыт лечения передозировки бозутиниба в клинических исследованиях ограничен

отдельными случаями. Сообщений о развитии серьезных нежелательных явлений, ассоциированных с передозировкой, не поступало. При передозировке бозутиниба необходимо наблюдение пациента и проведение соответствующей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA04

Бозутиниб принадлежит к классу ингибиторов киназ. Бозутиниб ингибирует патологическую киназу BCR-ABL, обуславливающую развитие хронического миелолейкоза (ХМЛ). Было показано, что бозутиниб связывается с киназным доменом BCR-ABL. Бозутиниб также является ингибитором киназ семейства Src, в том числе Src, Lyn и Hck. Кроме того, бозутиниб обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и c-Kit.

В исследованиях *in vitro* бозутиниб ингибировал пролиферацию и выживаемость установившихся клеточных линий ХМЛ Ph+, острого лимфобластного лейкоза и выделенных у пациентов первичных примитивных клеток ХМЛ. Кроме того, бозутиниб ингибировал 16 из 18 резистентных к иматинибу форм BCR-ABL, экспрессировавшихся в миелоидных клеточных линиях мышей. На фоне терапии бозутинибом отмечалось уменьшение размеров опухоли при ХМЛ у «голых» мышей, а также ингибирование роста миелоидных опухолей у мышей, экспрессирующих резистентные к иматинибу формы BCR-ABL. Бозутиниб также ингибирует рецепторы тирозинкиназ c-Fms, EphA и B, киназы семейства Trk, киназы семейства Axl, киназы семейства Tec, ряд представителей семейства EgrB, нерецепторную тирозинкиназу Csk, серин/треонин киназу семейства Ste20 и две киназы, связанные с кальмодулином.

Удлинение интервала QT (QTc)

Воздействие бозутиниба на скорректированные значения интервала QT (QTc) при приеме в дозе 500 мг у здоровых добровольцев было оценено в ходе рандомизированного, двойного слепого с применением однократной дозы (в отношении бозутиниба), перекрестного, плацебо и открытого моксифлоксацин – контролируемого исследования.

Данные этого исследования указывают на то, что бозутиниб не удлиняет интервал QT (QTc) у здоровых добровольцев в рекомендуемой дозе 500 мг в сутки во время еды

и в условиях, которые приводят к концентрациям в плазме крови, превышающим терапевтические.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного приема бозутиниба в дозе 500 мг, во время приема пищи абсолютная биодоступность составляла 34 %. Всасывание препарата было относительно медленным; медиана времени до достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) составляла 6 ч.

Средние значения максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) и AUC составили 90 (24) нг/мл и 2060 (448) нг×ч/мл после однократного приема бозутиниба в дозе 400 мг во время приема пищи у здоровых добровольцев и средние значения $C_{\max}$ и AUC составили 112 (29) нг/мл и 2740 (790) нг×ч/мл после однократного приема бозутиниба в дозе 500 мг во время приема пищи у здоровых добровольцев соответственно. Повышение значений AUC и $C_{\max}$ бозутиниба в диапазоне доз от 200 мг до 800 мг носило дозопропорциональный характер. Пища повышала значения $C_{\max}$ бозутиниба в 1,8 раза и AUC бозутиниба в 1,7 раза по сравнению с его приемом натощак. После 15 дней ежедневного приема таблеток бозутиниба в дозе 400 мг во время приема пищи у пациентов с ХМЛ средние значения $C_{\max}$ составляли 146 (20) нг/мл, а средние значения AUC – 2720 (442) нг×ч/мл и после 15 дней ежедневного приема таблеток бозутиниба в дозе 500 мг во время приема пищи у пациентов с ХМЛ средние значения $C_{\max}$ составляли 200 (12) нг/мл, а средние значения AUC – 3650 (425) нг×ч/мл.

Растворимость бозутиниба в воде *in vitro* зависит от pH. Лансопразол приводил к снижению воздействия бозутиниба (см. раздел 4.5).

Распределение

После однократного приема бозутиниба в дозе 120 мг внутривенно средний объем распределения препарата составлял 2441 л, что свидетельствует об интенсивном распределении бозутиниба в экстравазальные ткани. Бозутиниб в значительной степени связывался с белками плазмы крови человека *in vitro* (на 94 %); данный показатель не зависел от концентрации препарата.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что бозутиниб (исходное вещество) у человека преимущественно подвергается метаболизму в печени. После однократного и многократного приема бозутиниба в дозах 400 мг или 500 мг у человека основными циркулирующими в кровотоке метаболитами являлись оксидехлорированный (M2) и

N-деметилированный (M5) бозутиниб; в меньших количествах присутствовал бозутиниба *N*-оксид (M6). Системное воздействие *N*-деметилированного метаболита составило 25 % от исходного вещества, оксидехлорированного метаболита – 19 % от исходного вещества. На долю всех трех метаболитов приходилось ≤ 5 % активности бозутиниба при оценке свободной пролиферации Src-трансформированных фибробластов. В фекалиях бозутиниб и *N*-деметилбозутиниб являлись основными связанными с препаратом компонентами. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека было показано, что основным изоферментом цитохрома P450 (CYP), участвующим в метаболизме бозутиниба, является CYP3A4. Изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A5 не принимали участие в метаболизме бозутиниба. Флавиносодержащие монооксигеназы (FMO1, FMO3 и FMO5) способны метаболизировать бозутиниб с образованием его *N*-оксида.

Экскреция

При применении бозутиниба однократно внутривенно в дозе 120 мг среднее значение периода полувыведения в терминальной фазе ($t_{1/2}$) составляло 35,5 ч; средний клиренс (Cl) – 63,6 л/ч. У пациентов, получавших однократно перорально меченый радиоактивным изотопом [^{14}C] бозутиниб, в течение 9 дней в среднем выделялось 94,6 % общей введенной дозы меченого препарата. Основной путь выведения – через кишечник (91,3 % от введенной дозы); 3,29 % от введенной дозы выводится через почки. Экскреция препарата была быстрой: 75 % от введенной дозы выводилось через 96 ч. Экскреция неизмененного бозутиниба через почки была низкой, приблизительно 1 % от введенной дозы.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек средней ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} \leq 50 \text{ мл/мин}$) и тяжелой ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) степени отмечалось повышение значений AUC на 35 % и 60 % соответственно. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени не отмечалось изменений в воздействии препарата.

Значения периода полувыведения бозутиниба у пациентов с нарушением функции почек соответствуют нормальным показателям.

Печеночная недостаточность

Было показано, что значения C_{max} бозутиниба у пациентов с нарушением функции печени классов А, В и С по классификации Чайлд-Нью возрастали в 2,4 раза, 2 раза и

1,5 раза соответственно, а значения AUC бозутиниба в плазме крови – в 2,3 раза, 2 раза и 1,9 раза соответственно. Кроме того, у пациентов с нарушением функции печени отмечалось удлинение значений $t_{1/2}$ бозутиниба.

Согласно результатам моделирования фармакокинетики предполагается, что прием бозутиниба у пациентов с нарушением функции печени в суточной дозе 200 мг обеспечивает значения AUC, аналогичные таковым у пациентов, имеющих нормальную функцию печени и получающих препарат в дозе 500 мг в сутки (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 188

Повидон-K25

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Макрогол

Краситель железа оксид желтый (E172)

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток во флаконе из полиэтилена высокого давления, укупоренного полипропиленовой крышкой, с защитой от детей, влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ИИХР»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел./факс: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИИХР»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел./факс: +7 (495) 995-49-41

Электронная почта: iihr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата БОЗУТИНИБ-ХИМРАР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.