

20.06.2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КСАЛКОРИ®

Регистрационный номер: ЛП-001917

Торговое название: КСАЛКОРИ®

Международное (непатентованное) название (МНН): кризотиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

действующее вещество: кризотиниб – 200 мг, 250 мг.

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 2,00/2,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 83,00/103,75 мг, кальция фосфат 83,00/103,75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 20,00/25,00 мг, магния стеарат 12,00/15,00 мг.

Состав желатиновой капсулы:

Дозировка 200 мг: корпус капсулы – желатин 44,27 мг, титана диоксид 1,33 мг, крышечка капсулы - желатин 29,55 мг, титана диоксид 0,60 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,25 мг.

Дозировка 250 мг: корпус капсулы – желатин 55,99 мг, титана диоксид 1,14 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,47 мг, крышечка капсулы - желатин 37,33 мг, титана диоксид 0,76 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,31 мг.

Состав чернил: шеллак 24-27 %, этанол 23-26 %, изопропанол 1-3 %, бутанол 1-3 %, пропиленгликоль 3-7 %, краситель железа оксид черный (Е 172) 24-28 %, аммиака раствор концентрированный 1-2 %, калия гидроксид 0,05-0,1 %, вода очищенная 15-18 %.

Описание

Дозировка 200 мг: твердые желатиновые капсулы размером 1 с непрозрачными крышечкой розового цвета и корпусом белого цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «CRZ200» - на корпусе.

Содержимое капсулы – белый или слегка желтоватый порошок.

Дозировка 250 мг: твердые желатиновые капсулы размером 0 с непрозрачными крышечкой и корпусом розового цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «CRZ250» - на корпусе.

Содержимое капсулы – белый или слегка желтоватый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кризотиниб является селективным низкомолекулярным ингибитором рецепторов тирозинкиназы (RTK), в том числе киназы анапластической лимфомы (ALK) и его онкогенных вариантов (т.е. продуктов слияния ALK и отдельных ее мутаций). Кризотиниб является также ингибитором рецепторов фактора роста гепатоцитов (HGFR, c-Met), представителей семейства RTK, а так же ROS1 (c-ros) и Recepteur d'Origine Nantais (RON). Кризотиниб в зависимости от концентрации степени ингибирует активность ALK и c-Met в биохимических тестах, а также ингибирует фосфорилирование и модулирует киназозависимые фенотипы в рамках клеточных анализов. Кризотиниб обладает мощной и селективной ингибиторной активностью и индуцирует апоптоз линий опухолевых клеток, экспрессирующих продукты слияния ALK (в том числе EML4-ALK и NPM-ALK) либо демонстрирующих амплификацию *ALK* или *MET*. Противоопухолевый эффект кризотиниба дозозависим и коррелирует с выраженностью фармакодинамического ингибирования фосфорилирования продуктов слияния ALK (в том числе EML4-ALK и NPM-ALK) в опухолях *in vivo*. Кризотиниб также продемонстрировал мощную противоопухолевую активность и индуцирует апоптоз линий опухолевых клеток при использовании линии клеток NIH-3T3, экспрессирующих продукты слияния ROS1, обнаруживаемые в организме человека. Противоопухолевый эффект кризотиниба дозозависим и коррелирует с выраженностью фармакодинамического ингибирования фосфорилирования ROS1 в опухолях *in vivo*.

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного перорального приема кризотиниба натошак время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) составляет от 4 до 6 ч. На фоне приема кризотиниба в дозе 250 мг два раза в сутки равновесная концентрация

кризотиниба достигается в течение 15 дней и остается неизменной, при этом средний коэффициент накопления равен 4,8. Параметры системной экспозиции (максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) в диапазоне доз 200 мг – 300 мг 2 раза в сутки возрастают в большей степени относительно принятой дозы.

При приеме кризотиниба 2 раза в сутки равновесная концентрация достигается в течение 15 дней.

Абсолютная биодоступность кризотиниба при однократном пероральном приеме в дозе 250 мг составляет 43 %.

У здоровых добровольцев при однократном пероральном приеме кризотиниба в дозе 250 мг прием пищи с высоким содержанием жиров снижает значения площади под кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) и C_{max} приблизительно на 14 %. Таким образом, кризотиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Метаболизм и выведение

В исследованиях *in vitro* было показано, что метаболический клиренс кризотиниба осуществляется преимущественно изоферментами CYP3A4/5. Основными путями метаболизма у человека являются окисление пиперидинового кольца до лактама кризотиниба и O-деалкилирование с последующим конъюгированием O-деалкилированных метаболитов 2 фазы.

При однократном приеме кризотиниба терминальный период полувыведения из плазмы крови составлял 42 ч.

При однократном приеме 250 мг кризотиниба, меченного радиоактивным изотопом, здоровыми добровольцами 63 % и 22 % принятой дозы выводится через кишечник и почки, соответственно. При этом приблизительно 53 % и 2,3 % принятой дозы приходилось на долю неизмененного кризотиниба при выведении через кишечник и почки, соответственно. Средний кажущийся клиренс кризотиниба в равновесной концентрации был ниже (60 л/ч) после применения кризотиниба в дозе 250 мг два раза в сутки, чем после применения в дозе 250 мг один раз в сутки (100 л/ч). Скорее всего, это связано с повышенным угнетением изофермента CYP3A после применения нескольких доз.

Распределение

Геометрический средний объем распределения составлял 1772 л после внутривенного введения дозы 50 мг, указывая на широкое распределение кризотиниба из плазмы в ткани. Связывание кризотиниба с белками плазмы крови *in vitro* составляет 91 %, вне зависимости от концентрации.

Результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что кризотиниб является субстратом Р-гликопротеина.

Коэффициент соотношения концентрации в плазме или крови составляет приблизительно 1.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы кризотиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 60 мл/мин до 90 мл/мин) и средней степени тяжести (КК от 30 мл/мин до 60 мл/мин), так как равновесные концентрации в этих случаях практически не отличаются от равновесной концентрации кризотиниба у пациентов с нормальной функцией почек. Кроме того, было установлено, что КК никак не влияет на фармакокинетику кризотиниба.

После однократного применения кризотиниба в дозе 250 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин), состояние которых не требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа, AUC_{inf} и C_{max} кризотиниба повышались на 79 % и 34 %, соответственно. У таких пациентов следует корректировать дозу кризотиниба (см. раздел «Способ применения и дозы»). Невозможно дать точные рекомендации по дозированию препарата у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (не исследовались).

Применение кризотиниба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе, не исследовалось. Из клинических исследований исключались пациенты, с концентрацией креатинина в сыворотке крови более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы (ВГН).

Пациенты с нарушением функции печени

Кризотиниб в значительной степени метаболизируется печенью. Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести (АСТ > ВГН и общий билирубин \leq ВГН или АСТ и общий билирубин > ВГН, но $\leq 1,5$ раза относительно ВГН), умеренной степени тяжести (АСТ и общий билирубин >1,5 раза относительно ВГН и ≤ 3 раза относительно ВГН), тяжелым нарушением функции печени (АСТ и общий билирубин >3 раза относительно ВГН) или нормальной функцией печени (АСТ и общий билирубин \leq ВГН), которые в соответствии с контрольными параметрами имели легкую или умеренную печеночную недостаточность, были включены в открытое нерандомизированное клиническое исследование (Исследование 1012), на основании классификации Национального Института Рака (НИР).

При приеме кризотиниба в дозировке 250 мг два раза в сутки системное воздействие препарата в равновесном состоянии у пациентов с нарушением функции печени легкой

степени (N=10) аналогично таковому у пациентов с нормальной функцией печени (N=8), соотношение среднегеометрических величин площади под кривой «концентрация-время» ежедневной экспозиции в равновесном состоянии (AUC_{daily}) и C_{max} составило 91,1% и 91,2%, соответственно. Коррекция начальной дозы для пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется.

При приеме кризотиниба в дозировке 200 мг два раза в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (N=8) системное воздействие кризотиниба выше чем у пациентов с нормальной функцией печени (N=9) при приеме аналогичной дозы препарата, соотношение среднегеометрических величин AUC_{daily} и C_{max} составило 150% и 144%, соответственно. Однако системное воздействие кризотиниба у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести при приеме препарата в дозировке 200 мг два раза в сутки сравнимо с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени при приеме препарата в дозировке 250 мг два раза в сутки, соотношение среднегеометрических величин AUC_{daily} и C_{max} составило 114% и 109%, соответственно.

Параметры системного воздействия кризотиниба AUC_{daily} и C_{max} у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (N=6), получающих препарат в дозировке 250 мг в сутки составили примерно 64,7% и 72,6% соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени при приеме препарата в дозировке 250 мг два раза в сутки.

Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени рекомендуется корректировать дозу кризотиниба.

Возраст

Фармакокинетика кризотиниба не меняется в зависимости от возраста.

Масса тела и пол

Пол и масса тела пациента не влияют на фармакокинетику кризотиниба.

Этническая принадлежность

Было установлено, что предполагаемая равновесная AUC_{ss} у жителей Азии на 23-37 % выше, чем у представителей других этнических групп.

Применение у детей

Безопасность и эффективность кризотиниба у детей не установлены.

Влияние на функцию сердца

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, экспрессирующим либо ALK либо ROS1, получавших кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза в сутки, оценивались признаки удлинения интервала QT. В процессе анализа зависимости параметров фармакокинетики и фармакодинамики было высказано предположение о наличии связи между концентрацией кризотиниба в плазме крови и длительностью интервала QTc. В дополнение к этому было

установлено, что снижение частоты сердечных сокращений связано с повышением концентрации кризотиниба в плазме крови.

Показания к применению

ALK-позитивный или ROS1-позитивный распространенный немелкоклеточный рак легкого.

Противопоказания

- гиперчувствительность к кризотинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- нарушение функции печени - повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или повышение концентрации общего билирубина более чем в 1,5 раза относительно ВГН;
- нарушение функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- одновременное применение с мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A, а также с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности).

С осторожностью

Препарат Ксалкори® следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QTc, предрасположенных к данному состоянию (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, брадикардией, нарушениями электролитного баланса) или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT (см. раздел «Особые указания»), а также при нарушении функции печени.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ксалкори® в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения кризотиниба в период беременности не проводилось.

Кризотиниб может вызывать поражение плода при применении в период беременности.

Женщины детородного возраста должны быть предупреждены о нежелательности наступления беременности в период терапии кризотинибом. С этой целью в течение периода терапии и не менее чем в течение 90 дней после ее завершения женщины детородного возраста, или их партнеры, принимающие Ксалкори[®], должны использовать адекватные методы контрацепции.

При применении препарата Ксалкори[®] в период беременности или при наступлении беременности в период лечения данным препаратом пациентки или ее полового партнера, они должны быть проинформированы о потенциальных рисках неблагоприятного воздействия препарата на плод.

Неизвестно, выделяется ли кризотиниб в грудное молоко. В период грудного вскармливания следует либо отменить кризотиниб, либо прекратить грудное кормление в зависимости от степени необходимости применения препарата у матери.

В соответствии с результатами доклинических исследований предполагается, что кризотиниб может влиять на фертильность мужчин и женщин.

Способ применения и дозы

Ксалкори[®] применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком.

Перед применением препарата Ксалкори[®] у пациентов с НМРЛ необходимо определение транслокации ALK или ROS1, поскольку, как было показано, ответ на лечение достигается только у этих пациентов.

Данное исследование должно выполняться в лаборатории, имеющей соответствующий опыт. Нарушение методики данного анализа может являться причиной получения ложных результатов.

Рекомендуемая доза кризотиниба составляет 250 мг 2 раза в сутки.

Лечение препаратом проводят длительно, до тех пор пока имеется положительный эффект от терапии.

В случае пропуска приема дозы кризотиниба ее следует принять сразу, как только пациент вспомнил о ней (если до момента приема следующей дозы осталось 6 часов или более), или не принимать ее совсем (если до момента приема следующей дозы осталось менее 6 часов).

Не следует удваивать следующую дозу в качестве компенсации пропущенной.

Коррекция дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности может потребоваться временная отмена препарата и/или снижение дозы кризотиниба. При необходимости снижения дозы для пациентов, получающих терапию кризотинибом в дозе 250 мг 2 раза в сутки, доза кризотиниба должна быть уменьшена, как указано ниже.

- Первое снижение дозы: Ксалкори® 200 мг 2 раза в сутки
- Второе снижение дозы: Ксалкори® 250 мг 1 раза в сутки
- Полная отмена препарата при непереносимости Ксалкори® 250 мг 1 раз в сутки

Рекомендации по снижению дозы при развитии гематологической и негематологической токсичности приведены в таблицах 1 и 2. Для пациентов, получающих терапию в дозе ниже, чем 250 мг 2 раза в сутки, рекомендации приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1. Коррекция дозы кризотиниба при развитии гематологической токсичности^а

Степень выраженности СТСАЕ^б	Режим дозирования кризотиниба
Степень 3	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в исходном режиме дозирования.
Степень 4	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{в,г} .

^а за исключением лимфопении (в случае, если нет связи с клиническими проявлениями, например, оппортунистические инфекции).

^б критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events).

^в при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 4 степени тяжести требуют полной отмены терапии.

^г для пациентов, получающих терапию в дозе 250 мг 1 раз в сутки, или для тех пациентов, чья доза была снижена до 250 мг 1 раз в сутки, следует отменить препарат в период проведения оценки.

Таблица 2. Коррекция дозы кризотиниба при развитии негематологической токсичности.

Степень выраженности СТСАЕ^а	Режим дозирования кризотиниба
Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤ 1 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или исходного, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{б,в} .
Повышение активности АЛТ или АСТ до 2, 3 или 4 степени, с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина до 2, 3 или 4 степени (в отсутствие холестаза или гемолиза)	Полная отмена препарата.
Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит любой степени тяжести ^г	Полная отмена препарата.
Удлинение интервала QTc 3 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{б,в} .
Удлинение интервала QTc 4 степени	Полная отмена препарата.
Брадикардия 2, 3 степени ^д (проявляются сопутствующие симптомы (могут быть тяжелыми и клинически значимыми), требующие медицинского вмешательства)	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более. Оценить корректность сопутствующей терапии препаратами, которые могут привести к развитию брадикардии, а также гипотензивными препаратами. Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на частоту сердечных сокращений, был определен и отменен или его доза скорректирована, то после разрешения

	<p>симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в исходной дозе.</p> <p>Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на частоту сердечных сокращений, не был идентифицирован или не был отменен или доза не скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в меньшей дозе^б.</p>
<p>Брадикардия 4 степени^{д,е} (жизнеугрожающие последствия, требуется немедленное медицинское вмешательство)</p>	<p>Следует полностью отменить прием кризотиниба, если не был идентифицирован другой препарат, влияющий на частоту сердечных сокращений.</p> <p>В случае, если пациент получает другой препарат, который может влиять на частоту сердечных сокращений и он либо отменен, либо его дозу скорректировали, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более, следует возобновить терапию в дозе 250 мг один раз в сутки^б.</p>

^а критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events).

^б при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 3 или более степени тяжести требуют полной отмены терапии.

^в для пациентов, получающих терапию в дозе 250 мг 1 раз в сутки, или для тех пациентов, чья доза была снижена до 250 мг 1 раз в сутки, следует отменить препарат в период проведения оценки.

^г не связанный с прогрессированием НМРЛ, других заболеваний легких, инфекциями или ранее проведенной лучевой терапией.

^д частота сердечных сокращений менее 60 уд/ мин.

^е постоянная отмена препарата для восстановления.

Нарушение функции печени

Кризотиниб у больных с нарушением функции печени должен применяться с осторожностью.

Среди пациентов с распространенным раком и нарушением функции печени различной степени тяжести по классификации Национального Института Рака (НИР), получающих терапию многократными дозами кризотиниба, было проведено исследование влияния нарушения функции печени на фармакокинетику и безопасности кризотиниба. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (АСТ > ВГН и общий билирубин \leq ВГН или АСТ и общий билирубин > ВГН, но $\leq 1,5$ раза относительно ВГН) коррекция начальной дозы кризотиниба не требуется, так как системное воздействие кризотиниба сравнимо с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих такую же дозу кризотиниба 250 мг два раза в сутки. Для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (АСТ и общий билирубин > 1,5 раза относительно ВГН и ≤ 3 раза относительно ВГН) рекомендованная начальная доза составляет 200 мг два раза в сутки, так как системное воздействие кризотиниба повышено по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих такую же дозу кризотиниба 200 мг два раза в сутки, однако данный показатель сравним с таковым у пациентов с нормальной функцией печени, получающих дозу кризотиниба 250 мг два раза в сутки. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени (АСТ и общий билирубин > 3 раза относительно ВГН) рекомендованная начальная доза составляет 250 мг один раз в сутки, так как применение кризотиниба в дозировках, превышающих 250 мг один раз в сутки не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и подобная схема применения препарата может привести к повышению системного воздействия кризотиниба до сверхтерапевтического уровня.

Нарушение функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-90 мл/мин) и средней (КК 30-60 мл/мин) степени тяжести.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) концентрация кризотиниба в плазме крови может возрастать. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, состояние которых не требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа, следует скорректировать дозу препарата Ксалкори® до 250 мг 1 раз в сутки. После приема препарата как минимум в течение 4 недель, дозу можно повысить с учетом индивидуальной переносимости и безопасности до 200 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»). Применение кризотиниба у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не исследовалось.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.

Побочное действие

Наиболее тяжелыми нежелательными реакциями были гепатотоксичность, ИЗЛ или пневмонит и удлинение интервала QT.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (регистрировавшимися у $\geq 25\%$ пациентов) являлись тошнота, нарушения зрения, рвота, диарея, запор, отеки, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита, повышенная утомляемость, головокружение и нейропатия.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые	$\geq 10\%$
Частые	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечастые	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редкие	$\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Очень редкие	$< 0,01\%$

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *очень частые* - брадикардия (в том числе синусовая), снижение частоты сердечных сокращений; *частые* - удлинение интервала QT на электрокардиограмме, обморок.

Со стороны органов чувств: *очень частые* - нарушение зрения (диплопия, фотопсия, снижение четкости зрения, плавающие помутнения стекловидного тела, светобоязнь, дефекты полей зрения, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света, нарушение восприятия яркости света).

Со стороны пищеварительной системы: *очень частые* - тошнота, диарея, рвота, запор, нарушения со стороны пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль при глотании, боль в области пищевода, спазм пищевода, язва пищевода, эзофагит, рефлюкс-эзофагит), боль в животе, стоматит (глоссодиния, глоссит, хейлит, воспаления и язвы слизистой оболочки полости рта, орофарингеальная боль); *частые* - диспепсия; *нечастые* - печеночная недостаточность, перфорация желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные показатели: *очень частые* - повышение активности «печеночных» трансаминаз* (АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы), нарушение функции печени; *частые* - повышение активности щелочной фосфатазы; *нечастые* - печеночная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: *очень частые* - нейтропения (фебрильная нейтропения, снижение количества нейтрофилов), лейкопения, снижение концентрации

белых кровяных телец; *частые* - лимфопения, анемия, снижение гемоглобина; *нечастые* - тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: очень частые - снижение аппетита; *частые* - гипофосфатемия.

Со стороны нервной системы: очень частые - нейропатия (ощущение жжения, невралгия, периферическая нейропатия (в том числе, моторная, сенсорная нейропатия и мотосенсорная нейропатия), нейротоксичность, дизестезия, ощущение ползания мурашек по телу, нарушение походки, гипотония, невралгия, неврит, парестезия, гипестезия, гиперестезия, сенсорное расстройство, моторное расстройство, паралич малоберцового нерва, полинейропатия), головокружение, нарушения равновесия, постуральное головокружение, предобморочное состояние, дисгевзия, головная боль, бессонница.

Со стороны дыхательной системы: частые - ИЗЛ (острый респираторный дистресс-синдром, пневмонит, альвеолит), инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, ринит, фарингит), одышка, кашель.

Со стороны кожных покровов: очень частые - сыпь.

Со стороны мочевыделительной системы: частые - множественные кисты почек, кровотечение из кист почек, инфекция кист почек, абсцесс почки, повышение концентрации креатина в крови, снижение почечного клиренса креатина.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень частые - боль в суставах, боль в спине, костно-мышечные боли в груди, мышечная слабость, мышечная атрофия.

Прочие: очень частые - отеки (периферические отеки, отеки лица, генерализованные отеки, локальные отеки, периорбитальные отеки), повышенная утомляемость, астения, боль в груди, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: *частые* - снижение концентрации тестостерона в крови (гипогонадизм, вторичный гипогонадизм).

* Повышение активности трансаминаз обычно наблюдалось в течение первых двух месяцев терапии. Эпизоды повышения активности трансаминаз в большинстве случаев являлись бессимптомными и купировались после временного прекращения терапии. После возобновления приема препарата, обычно в меньшей дозе, рецидива изменений не регистрировалось.

Передозировка

В случае передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Специфический антидот кризотиниба не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

В исследованиях *in vitro* на гепатоцитах человека было показано, что клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования метаболизма других лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6, маловероятно.

In vitro кризотиниб является ингибитором изофермента CYP2B6, поэтому потенциально он может повышать плазменную концентрацию препаратов, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP2B6.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что кризотиниб ингибирует активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A в степени, зависимой от времени. Кризотиниб является субстратом изофермента CYP3A4/5 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что кризотиниб является ингибитором изофермента CYP3A.

Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися субстратами уридин 5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФГТ)

Исследования *in vitro* показали, что взаимодействие между препаратами, вследствие кризотиниб-опосредованного ингибирования метаболизма субстратов УДФГТ, маловероятно.

Лекарственные средства, способные повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови

Комбинирование кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A может приводить к повышению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать комбинирования кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, в том числе атазанавиром, кларитромицином, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, тролеандомицином и вориконазолом.

Комбинированный однократный пероральный прием кризотиниба в дозе 150 мг и кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки, приводит к увеличению системной экспозиции кризотиниба. При этом значения AUC_{inf} и C_{max} возрастают приблизительно в 3,2 и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с приемом кризотиниба в монотерапии.

Совместное применение кризотиниба в дозе 250 мг один раз в сутки и итраконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A, в дозе 200 мг один раз в сутки приводило к повышению площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{tau}) и C_{max} кризотиниба в

равновесном состоянии на 57% и 33%, соответственно, по сравнению с приемом кризотиниба в монотерапии.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок также может повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови, поэтому следует избегать его употребления на фоне терапии данным препаратом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кризотиниба с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

Лекарственные средства, способные снизить концентрацию кризотиниба в плазме крови

Комбинирование кризотиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A может приводить к снижению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кризотиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A, в том числе карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, рифабутином, рифампицином и препаратами зверобоя продырявленного.

Одновременное применение кризотиниба в дозе 250 мг два раза в сутки одновременно с рифампицином (в дозе 600 мг 1 раз в сутки) приводило к снижению значений AUC_{τ} и C_{\max} кризотиниба в равновесном состоянии на 84 % и 79 %, соответственно, по сравнению с приемом последнего в монотерапии.

Лекарственные средства, концентрации которых в плазме крови могут изменяться при их комбинировании с кризотинибом

Следует соблюдать осторожность при применении кризотиниба в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A, возможно, может понадобиться снижение дозы этих препаратов. Следует избегать комбинирования кризотиниба с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (такими как, алфентанил, циклоспорин, фентанил, хинидин, сиролimus, такролимус), а также с препаратами, применение которых может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий (пимозидом, дигидроэрготамином, эрготамином, а также астемизолом, цизапридом и терфенадином).

После приема кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза в сутки пациентами со злокачественными новообразованиями в течение 28 дней, AUC мидазолама (при его пероральном приеме) была в 3,65 раз (90 % ДИ: 2,63 – 5,07) выше, чем таковая на фоне монотерапии мидазоламом.

Комбинирование кризотиниба с препаратами, повышающими pH желудочного сока

Растворимость кризотиниба в воде зависит от pH: при низких (кислых) значениях pH растворимость его возрастает. Однократный прием 250 мг кризотиниба после применения 40 мг омепразола один раз в сутки в течение 5 дней приводит к снижению общей AUC_{inf}

кризотиниба приблизительно на 10 % и отсутствию изменения C_{\max} кризотиниба в плазме крови; степень увеличения экспозиции препарата клинически незначительна. Таким образом, не требуется коррекции начальной дозы кризотиниба при одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими повышение рН желудочного сока (такими как, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или антациды).

Комбинирование с субстратами транспортеров

Кризотиниб является ингибитором Р-гликопротеина *in vitro*. Поэтому он может повышать концентрации в плазме крови совместно принимаемых с ним лекарственных средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина.

In vitro кризотиниб является ингибитором транспортных белков ОСТ1 и ОСТ2. В связи с этим кризотиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, являющихся субстратами этих белков.

В исследованиях *in vitro* кризотиниб в терапевтических концентрациях не ингибировал транспортные белки печени ОАТР1В1 или ОАТР1В3. Поэтому клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования печеночного или почечного захвата лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров, маловероятно.

In vitro в клинически значимых концентрациях кризотиниб не является ингибитором транспортных белков желчных солей.

Особые указания

Имеются сообщения о развитии лекарственно-индуцированной гепатотоксичности с летальным исходом у пациентов, принимающих кризотиниб. По данным клинических исследований частота данного осложнения составляет 0,1 %. Характерны следующие симптомы: слабость, повышенная утомляемость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, желтуха, потемнение мочи, генерализованный зуд, геморрагический диатез, особенно в сочетании с лихорадкой и сыпью).

На фоне терапии кризотинибом отмечались случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих или фатальных ИЗЛ или пневмонита. Данное состояние развивалось в общем в течение 3 месяцев после начала терапии. Следует проводить постоянный мониторинг состояния пациентов на предмет развития клинических проявлений со стороны легких. При появлении нарушений, которые могут свидетельствовать о развитии ИЗЛ или пневмонита, необходимо выполнение обследования пациентов с целью исключения альтернативных

причин данного состояния. После постановки диагноза ИЗЛ или пневмонита, связанного с проводимой терапией, кризотиниб должен быть отменен.

При появлении или усугублении нарушений зрения, в том числе диплопии, фотопсии, снижении четкости зрения, плавающего помутнения стекловидного тела следует оценить необходимость выполнения офтальмологического обследования. Данные нарушения обычно появляются в течение первых двух недель приема препарата. Следует учитывать, что развитие плавающих помутнений стекловидного тела и/или фотопсии тяжелой степени или ухудшение этих нарушений может быть признаком разрыва сетчатки или угрозы отслойки сетчатки. Случаев необходимости временной либо полной отмены кризотиниба или снижения его дозы вследствие развития нарушений зрения зафиксировано не было.

Наиболее частыми побочными реакциями со стороны пищеварительной системы бывают тошнота, диарея, рвота и запор. Большинство реакций были слабыми или средними по степени тяжести. Тошнота и рвота в среднем развиваются в течение 3 дней, а их частота снижалась после 3 недель терапии. Диарея и запор в среднем развиваются в течение 13 и 17 дней, соответственно. При развитии побочных эффектов со стороны пищеварительной системы может проводиться стандартная поддерживающая терапия противорвотными, противодиарейными и/или слабительными средствами.

На фоне терапии кризотинибом необходим мониторинг значений функциональных проб печени, в том числе активности АЛТ, АСТ и концентрации общего билирубина. Контроль следует проводить каждые две недели в течение первых 2 месяцев терапии, затем с периодичностью не реже одного раза в месяц или чаще при наличии соответствующих клинических показаний, на предмет повышения перечисленных показателей до уровня 2, 3 или 4 степени токсичности по классификации СТСАЕ. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе «Способ применения и дозы».

Во время терапии кризотинибом следует выполнять мониторинг клинического анализа крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы), частота которого должна быть увеличена при развитии отклонений от нормы 3 или 4 степени по классификации СТСАЕ, повышении температуры тела или инфекции. Мониторинг следует проводить по клиническим показаниям. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе «Способ применения и дозы».

При применении кризотиниба у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QTc, предрасположенных к данному состоянию или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT, следует рассмотреть вопрос о проведении периодического мониторинга показателей ЭКГ и концентрации электролитов

в крови. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе «Способ применения и дозы».

Рекомендуется избегать применения кризотиниба у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT.

Имеются сообщения о случаях брадикардии, отмеченных в ходе клинических исследований. Обычно в этих случаях брадикардия протекает бессимптомно. Полный эффект кризотиниба на частоту сердечных сокращений может не проявляться в течение нескольких недель после начала терапии. В связи с возможным риском развития клинических проявлений брадикардии (обморок, головокружение, снижение артериального давления) следует по возможности избегать одновременного применения кризотиниба и других лекарственных средств, снижающих частоту сердечных сокращений (например, бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых блокаторов «медленных» кальциевых каналов, таких как верапамил и дилтиазем, клонидин, дигоксин). Рекомендуется ежемесячно контролировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление. В случае развития бессимптомной брадикардии коррекция дозы препарата не требуется. При развитии брадикардии, сопровождающейся соответствующими симптомами, следует приостановить терапию кризотинибом и оценить корректность назначения сопутствующей терапии (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

На фоне приема кризотиниба были отмечены случаи развития кистозного поражения почек. У этих пациентов не наблюдалось клинически значимых отклонений в анализах мочи или нарушения функции почек, однако, у некоторых пациентов отмечалось распространение кисты за пределы почечной капсулы. При развитии кистозного поражения почек рекомендуется мониторинг, включающий в себя лабораторные и функциональные методы обследования.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами

Исследования влияния препарата Ксалкори® на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Тем не менее, на фоне приема кризотиниба возможно развитие таких побочных эффектов, как нарушение зрения, головокружение или повышенная утомляемость, в связи с чем пациентам при возникновении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление автомобилем, работы с движущимися механизмами и т.д.).

Форма выпуска

Капсулы 200 мг и 250 мг

По 10 капсул в ПВХ/алюминиевый блистер.

По 1 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067