

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ксалкори®

Капсулы, 200 мг, 250 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 27.11.17 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика <i>Абсорбция</i> После однократного перорального приема кризотиниба натощак 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	Фармакокинетика <i>Абсорбция</i> После однократного перорального приема кризотиниба натощак 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

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.2

Старая редакция	Новая редакция
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 площадь 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. <i>Метаболизм и выведение</i> В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что метаболический клиренс кризотиниба осуществляется преимущественно изоферментами CYP3A4/5. Основными путями метаболизма у человека являются окисление пиперидинового кольца до лактама кризотиниба и <i>O</i>-деалкилирование с последующим конъюгированием <i>O</i>-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	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 площадь 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. <i>Метаболизм и выведение</i> В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что метаболический клиренс кризотиниба осуществляется преимущественно изоферментами CYP3A4/5. Основными путями метаболизма у человека являются окисление пиперидинового кольца до лактама кризотиниба и <i>O</i>-деалкилирование с последующим конъюгированием <i>O</i>-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

Старая редакция	Новая редакция
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 СУР3А после применения нескольких доз.	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 СУР3А после применения нескольких доз.
<i>Распределение</i> 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 <i>in vitro</i> составляет 91 %, вне зависимости от концентрации. Результаты исследований <i>in vitro</i> позволяют предполагать, что кризотиниб является субстратом Р-гликопротеина. Коэффициент соотношения концентрации в плазме или крови составляет приблизительно 1.	<i>Распределение</i> 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 <i>in vitro</i> составляет 91 %, вне зависимости от концентрации. Результаты исследований <i>in vitro</i> позволяют предполагать, что кризотиниб является субстратом Р-гликопротеина. Коэффициент соотношения концентрации в плазме или крови составляет приблизительно 1.
<i>Пациенты с нарушением функции почек</i> 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	<i>Пациенты с нарушением функции почек</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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).	дозе 250 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК < 30$ мл/мин), состояние которых не требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа, AUC 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).
<i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Применение кризотиниба у пациентов с нарушением функции печени не исследовалось. Из клинических исследований исключались пациенты, у которых отмечали повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2,5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или	<i>Пациенты с нарушением функции печени</i> 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

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.5

Старая редакция	Новая редакция
повышение концентрации общего билирубина более чем в 1,5 раза относительно ВГН. На основании популяционного фармакокинетического анализа было установлено, что базовая концентрация общего билирубина или активность АСТ не влияют на фармакокинетику кризотиниба. Так как кризотиниб в значительной степени метаболизируется печенью, можно ожидать увеличения концентрации кризотиниба в плазме крови при нарушениях функции печени.	включены в открытое нерандомизированное клиническое исследование (Исследование 1012), на основании классификации Национального Института Рака (НИР).
<i>Возраст</i>	
Фармакокинетика кризотиниба не меняется в зависимости от возраста.	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.
<i>Масса тела и пол</i>	
Пол и масса тела пациента не влияют на фармакокинетику кризотиниба.	
<i>Этническая принадлежность</i>	
Было установлено, что предполагаемая равновесная AUC у жителей Азии на 23-37 % выше, чем у представителей других этнических групп.	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}
<i>Применение у детей</i>	
Безопасность и эффективность кризотиниба у детей не установлены.	
<i>Влияние на функцию сердца</i>	
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	

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.6

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. <i>Возраст</i> Фармакокинетика кризотиниба не меняется в зависимости от возраста. <i>Масса тела и пол</i> Пол и масса тела пациента не влияют на фармакокинетику кризотиниба. <i>Этническая принадлежность</i> Было установлено, что предполагаемая равновесная AUC у жителей Азии на 23-37 % выше, чем у представителей других этнических групп. <i>Применение у детей</i> Безопасность и эффективность кризотиниба у детей не установлены. <i>Влияние на функцию сердца</i> 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

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.7

Старая редакция	Новая редакция
	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.
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	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).

Старая редакция	Новая редакция												
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 ее следует уменьшить до 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дальнейшего снижения дозы, ее уменьшают до 250 мг 1 раз в сутки. Рекомендации по снижению дозы при развитии гематологической и негематологической токсичности приведены в таблицах 1 и 2.	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 ее следует уменьшить до 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дальнейшего снижения дозы, ее уменьшают до 250 мг 1 раз в сутки. Рекомендации по снижению дозы при развитии гематологической и негематологической токсичности приведены в таблицах 1 и 2.												
Таблица 1. Коррекция дозы кризотиниба при развитии гематологической токсичности^а <table border="1" data-bbox="150 1276 812 2024"> <tr> <th>Степень выраженности СТСАЕ^б</th><th>Режим дозирования кризотиниба</th></tr> <tr> <td>Степень 3</td><td>Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в исходном режиме дозирования.</td></tr> <tr> <td>Степень 4</td><td>Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза в сутки^б.</td></tr> </table> ^а за исключением лимфопении (в случае, если нет связи с клиническими проявлениями, например,	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 дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .	Таблица 1. Коррекция дозы кризотиниба при развитии гематологической токсичности^а <table border="1" data-bbox="847 1108 1543 1854"> <tr> <th>Степень выраженности СТСАЕ^б</th><th>Режим дозирования</th></tr> <tr> <td>Степень 3</td><td>Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в исходном режиме дозирования.</td></tr> <tr> <td>Степень 4</td><td>Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза в сутки^б.</td></tr> </table> ^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	Степень выраженности СТСАЕ ^б	Режим дозирования	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 дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .
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 дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .												
Степень выраженности СТСАЕ ^б	Режим дозирования												
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 дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .												

Старая редакция	Новая редакция												
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.	пака 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. Таблица 2. Коррекция дозы кризотиниба при развитии негематологической токсичности.												
Таблица 2. Коррекция дозы кризотиниба при развитии негематологической токсичности.	<table> <tr> <th data-bbox="839 759 1193 875">Степень выраженности СТСАЕ^а</th><th data-bbox="1200 759 1554 875">Режим дозирования кризотиниба</th></tr> <tr> <td data-bbox="839 875 1193 1211">Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤ 1 степени</td><td data-bbox="1200 875 1554 1211">Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или исходного, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза в сутки^б.</td></tr> <tr> <td data-bbox="839 1211 1193 1621">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)</td><td data-bbox="1200 1211 1554 1621">Полная отмена препарата.</td></tr> <tr> <td data-bbox="839 1621 1193 1807">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)</td><td data-bbox="1200 1621 1554 1807">Полная отмена препарата.</td></tr> <tr> <td data-bbox="839 1807 1193 1971">Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит</td><td data-bbox="1200 1807 1554 1971">Полная отмена препарата.</td></tr> <tr> <td data-bbox="839 1971 1193 2098">Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит</td><td data-bbox="1200 1971 1554 2098">Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг, 2 раза в сутки^б.</td></tr> </table>	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 дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .	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.	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	Полная отмена препарата.	Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг, 2 раза в сутки ^б .
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 дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .												
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.												
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	Полная отмена препарата.												
Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг, 2 раза в сутки ^б .												

Старая редакция		Новая редакция	
любой степени тяжести ^В		Удлинение интервала QTс 4 степени	Полная отмена препарата.
Удлинение интервала QTс 3 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг, 2 раза в сутки ^Б .	Брадикардия 2, 3 степени ^Г (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 симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в исходной дозе.
Удлинение интервала QTс 4 степени	Полная отмена препарата.		
Брадикардия 2, 3 степени ^Г (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 симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в исходной дозе.		

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.11

Старая редакция		Новая редакция	
	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.		или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в меньшей дозе.
Брадикардия 4 степени ^{Г, Д} (жизнеугрожающие последствия, требуется немедленное медицинское вмешательство)	Следует полностью отменить прием кризотиниба, если не был идентифицирован другой препарат, влияющий на частоту сердечных сокращений. 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.	Брадикардия 4 степени ^{Г, Д} (жизнеугрожающие последствия, требуется немедленное медицинское вмешательство)	Следует полностью отменить прием кризотиниба, если не был идентифицирован другой препарат, влияющий на частоту сердечных сокращений. 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.

^а критерии оценки степени тяжести наиболее частых^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 не связанный с прогрессированием НМРЛ, других

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.12

Старая редакция	Новая редакция
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 не связанный с прогрессированием НМРЛ, других заболеваний легких, инфекциями или ранее проведенной лучевой терапией. ^г частота сердечных сокращений менее 60 уд/ мин. ^д постоянная отмена препарата для восстановления. <i>Нарушение функции печени</i> Применение кризотиниба не исследовалось у пациентов с повышением активности АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или с повышением концентрации общего билирубина более чем в 1,5 раза относительно ВГН. Кризотиниб у больных с нарушением функции печени должен применяться с осторожностью. <i>Нарушение функции почек</i> 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	заболеваний легких, инфекциями или ранее проведенной лучевой терапией. ^г частота сердечных сокращений менее 60 уд/ мин. ^д постоянная отмена препарата для восстановления. <i>Нарушение функции печени</i> 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

Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.13

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Пожилые пациенты</i> У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.	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. <i>Нарушение функции почек</i> 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.

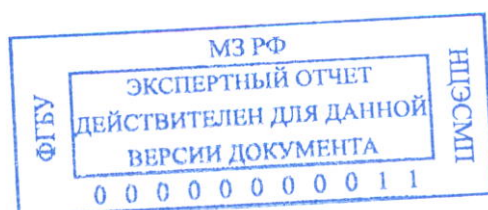
Изменение № 2 к инструкции ЛП-001917-290816 С.14

Старая редакция	Новая редакция
	<i>Пожилые пациенты</i> У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.

Специалист отдела регистрации



А.С. Селезнёва



108299