

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ксалкори®

Капсулы 200 мг и 250 мг.

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 3

070618

Дата внесения Изменения « ____ » ____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 зависимой 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	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 зависимой 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

ЕФ - 110274

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 2

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>ALK</i> или <i>MET</i>. Противоопухолевый эффект кризотиниба дозозависим и коррелирует с выраженностью фармакодинамического ингибирования фосфорилирования продуктов слияния ALK (в том числе EML4-ALK и NPM-ALK) в опухолях <i>in vivo</i>. 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 <i>in vivo</i>.	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 <i>ALK</i> или <i>MET</i>. Противоопухолевый эффект кризотиниба дозозависим и коррелирует с выраженностью фармакодинамического ингибирования фосфорилирования продуктов слияния ALK (в том числе EML4-ALK и NPM-ALK) в опухолях <i>in vivo</i>. 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 <i>in vivo</i>.
Фармакокинетика	Фармакокинетика
<i>Абсорбция</i>	<i>Абсорбция</i>
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	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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 3

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 4

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 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.
<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.	<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.

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 5

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 6

Старая редакция	Новая редакция
(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> 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 $\leq$ 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	(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> 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 $\leq$ 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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 7

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 8

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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.	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>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>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	<i>Этническая принадлежность</i> Было установлено, что предполагаемая равновесная AUC_{ss} у жителей Азии на 23-37 % выше, чем у представителей других

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 9

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 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.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами В исследованиях <i>in vitro</i> 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. <i>In vitro</i> кризотиниб является ингибитором	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами В исследованиях <i>in vitro</i> 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. <i>In vitro</i> кризотиниб является ингибитором

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 10

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP2B6, поэтому потенциально он может повышать плазменную концентрацию препаратов, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP2B6. В исследованиях <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> было показано, что кризотиниб является ингибитором изофермента CYP3A. <i>Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися субстратами уридин 5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФГТ)</i> Исследования <i>in vitro</i> показали, что взаимодействие между препаратами, вследствие кризотиниб-опосредованного ингибирования метаболизма субстратов УДФГТ, маловероятно. <i>Лекарственные средства, способные повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови</i> Комбинирование кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A может приводить к повышению его концентрации	изофермента CYP2B6, поэтому потенциально он может повышать плазменную концентрацию препаратов, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP2B6. В исследованиях <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> было показано, что кризотиниб является ингибитором изофермента CYP3A. <i>Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися субстратами уридин 5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФГТ)</i> Исследования <i>in vitro</i> показали, что взаимодействие между препаратами, вследствие кризотиниб-опосредованного ингибирования метаболизма субстратов УДФГТ, маловероятно. <i>Лекарственные средства, способные повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови</i> Комбинирование кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A может приводить к повышению его концентрации

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 11

Старая редакция	Новая редакция
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. Тем не менее, выраженность влияния ингибиторов изофермента CYP3A на значения экспозиции кризотиниба в равновесном состоянии не определена. 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. <i>Лекарственные средства, способные</i>	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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 12

Старая редакция	Новая редакция
<i>снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови</i> 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, фенобарбиталом, 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_{tau} и C_{max} кризотиниба в равновесном состоянии на 84 % и 79 %, соответственно, по сравнению с приемом последнего в монотерапии. <i>Лекарственные средства, концентрации которых в плазме крови могут изменяться при их комбинировании с кризотинибом</i> Следует соблюдать осторожность при применении кризотиниба в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A, возможно, может потребоваться снижение дозы этих препаратов. Следует избегать комбинирования кризотиниба с субстратами изофермента CYP3A,	терапии данным препаратом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кризотиниба с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. <i>Лекарственные средства, способные снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови</i> 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, фенобарбиталом, 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_{tau} и C_{max} кризотиниба в равновесном состоянии на 84 % и 79 %, соответственно, по сравнению с приемом последнего в монотерапии. <i>Лекарственные средства, концентрации которых в плазме крови могут изменяться при их комбинировании с кризотинибом</i> Следует соблюдать осторожность при применении кризотиниба в комбинации с

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 13

Старая редакция	Новая редакция
характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (такими как, алфентанил, циклоспорин, фентанил, хинидин, сиролимус, 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	препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A, возможно, может потребоваться снижение дозы этих препаратов. Следует избегать комбинирования кризотиниба с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (такими как, алфентанил, циклоспорин, фентанил, хинидин, сиролимус, 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

Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 14

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>in vitro</i>. Поэтому он может повышать концентрации в плазме крови совместно принимаемых с ним лекарственных средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина. <i>In vitro</i> кризотиниб является ингибитором транспортных белков OCT1 и OCT2. В связи с этим кризотиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, являющихся субстратами этих белков. В исследованиях <i>in vitro</i> кризотиниб в терапевтических концентрациях не ингибировал транспортные белки печени OATP1B1 или OATP1B3. Поэтому клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования печеночного или почечного захвата лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров, маловероятно. <i>In vitro</i> в клинически значимых	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 <i>in vitro</i>. Поэтому он может повышать концентрации в плазме крови совместно принимаемых с ним лекарственных средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина. <i>In vitro</i> кризотиниб является ингибитором транспортных белков OCT1 и OCT2. В связи с этим кризотиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, являющихся субстратами этих белков. В исследованиях <i>in vitro</i> кризотиниб в терапевтических концентрациях не ингибировал транспортные белки печени OATP1B1 или OATP1B3. Поэтому

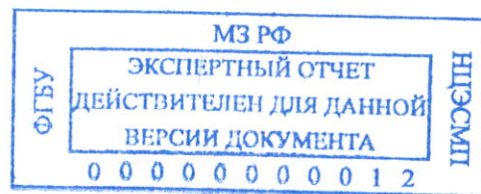
Изменение № 3 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 15

Старая редакция	Новая редакция
концентрациях кризотиниб не является ингибитором транспортных белков желчных солей.	клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования печеночного или почечного захвата лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров, маловероятно. <i>In vitro</i> в клинически значимых концентрациях кризотиниб не является ингибитором транспортных белков желчных солей.

Руководитель отдела регистрации
инновационных продуктов



С.А. Осипова



110274