

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксалкори, 200 мг, капсулы.

Ксалкори, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кризотиниб.

Ксалкори, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг кризотиниба.

Ксалкори, 250 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 250 мг кризотиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ксалкори, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером 1, с непрозрачными крышечкой розового цвета и корпусом белого цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «CRZ 200» - на корпусе.

Содержимое капсулы — белый или слегка желтоватый порошок.

Ксалкори, 250 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером 0, с непрозрачными крышечкой и корпусом розового цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «CRZ 250» - на корпусе.

Содержимое капсулы — белый или слегка желтоватый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ксалкори показан к применению у взрослых в виде монотерапии:

- в качестве терапии первой линии у пациентов с ALK (anaplastic lymphoma kinase) — позитивным распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

- для применения у пациентов, получавших ранее лечение по поводу ALK-позитивного распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).
- для применения у пациентов с ROS1-позитивным распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Ксалкори должно начинаться и осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Анализ экспрессии ALK и ROS1

Для отбора пациентов на лечение препаратом Ксалкори необходимо использовать точный валидированный метод оценки экспрессии гена ALK или ROS1 (информация о методах, применявшихся в клинических исследованиях, представлена в разделе 5.1).

Определение позитивного статуса ALK или ROS1 НМРЛ должно проводиться до начала терапии кризотинибом. Оценка должна проводиться лабораториями, имеющими соответствующий опыт использования специальных технологий (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования препарата Ксалкори: 250 мг 2 раза в сутки (суточная доза 500 мг) в непрерывном режиме.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема дозы кризотиниба ее следует принять сразу, как только пациент вспомнил о ней, за исключением случаев, когда до момента приема следующей дозы осталось менее 6 часов. В этом случае не следует принимать пропущенную дозу. Не следует принимать 2 дозы сразу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Коррекция дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности может потребоваться временная отмена препарата и/или снижение дозы кризотиниба. У 1722 пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ, получавших кризотиниб в клинических исследованиях, самыми частыми нежелательными реакциями ($\geq 3\%$), приводившими к временной отмене препарата, были нейтропения, повышение активности трансаминаз, рвота и тошнота.

Самыми частыми нежелательными реакциями ($\geq 3\%$), приводившими к снижению дозировки препарата, были повышение активности трансаминаз и нейтропения. При необходимости снижения дозы для пациентов, получающих лечение кризотинибом в дозе 250 мг перорально 2 раза в сутки, дозу кризотиниба следует уменьшить, как указано ниже:

- первое снижение дозы: Ксалкори 200 мг перорально 2 раза в сутки;
- второе снижение дозы: Ксалкори 250 мг перорально 1 раз в сутки;
- полная отмена Ксалкори при непереносимости препарата в дозе 250 мг перорально 1 раз в сутки.

Рекомендации по снижению дозы при развитии гематологической и негематологической токсичности приведены в таблицах 1 и 2. Для пациентов, получающих лечение кризотинибом в дозе менее 250 мг 2 раза в сутки, следует руководствоваться рекомендациями по снижению дозы, представленными в таблице 1 и таблице 2 соответственно.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Ксалкори при развитии гематологической токсичности^{a, b}

Степень выраженности по СТСАЕ ^c	Режим дозирования препарата Ксалкори
3-я степень	Временно отменить препарат до разрешения симптомов до уровня $\leq$ 2-ой степени, затем возобновить терапию в исходном режиме дозирования.
4-я степень	Временно отменить препарат до разрешения симптомов до уровня $\leq$ 2-ой степени, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{d, e} .

- a за исключением лимфопении (в случае, если она не сопровождается клиническими проявлениями, например, оппортунистическими инфекциями).
- b в отношении пациентов с нейтропенией и лейкопенией см. также разделы 4.4 и 4.8.
- c Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака (NCI) США (Common Terminology Criteria for Adverse Events).
- d при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптомов до уровня $\leq$ 2-ой степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 4-ой степени тяжести требуют полной отмены препарата Ксалкори.
- e пациентам, которые получают препарат в дозе 250 мг 1 раз в сутки, или которым доза препарата была снижена до 250 мг 1 раз в сутки, лечение следует отменить в ходе обследования.

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Ксалкори при развитии негематологической токсичности

Степень выраженности по СТСАЕ ^а	Режим дозирования препарата Ксалкори
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 3-ей или 4-ой степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤1-ой степени	Временно отменить препарат до разрешения симптомов до уровня ≤1-ой степени или исходного, затем возобновить терапию в дозе 250 мг 1 раз в сутки, которую, при клинической переносимости, можно повысить до 200 мг 2 раза в сутки ^{б, в} .
Повышение активности АЛТ или АСТ до 2-ой, 3-ей или 4-ой степени, с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина до 2-ой, 3- ей или 4-ой степени (при отсутствии холестаза или гемолиза)	Полностью отменить прием препарата.
Интерстициальная болезнь легких/пневмонит любой степени	Временно отменить препарат при подозрении на интерстициальную болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит и полностью отменить прием препарата при постановке диагноза ИБЛ/пневмонита, связанного с лечением ^д .
Удлинение интервала QTc 3-ей степени	Временно отменить препарат до разрешения симптомов до уровня ≤1-ой степени, проверить и, в случае необходимости, провести коррекцию уровня электролитов, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{б, в} .
Удлинение интервала QTc 4-ой степени	Полностью отменить прием препарата.

Брадикардия 2-ой, 3-ей степени^{d, e} С симптомами, которые могут носить тяжелый характер, быть клинически значимыми и требовать медицинского вмешательства	Временно отменить препарат до разрешения симптомов до уровня $\leq$ 1-ой степени или до частоты сердечных сокращений (ЧСС) $\geq$ 60 уд/мин. Провести анализ одновременно принимаемых лекарственных средств на предмет выявления препаратов, способных вызывать брадикардию, а также гипотензивных лекарственных средств. При выявлении одновременно принимаемого лекарственного средства, оказывающего соответствующее действие и прекращении его приема или коррекции дозы, возобновить терапию в предыдущей дозе после разрешения симптомов до уровня $\leq$ 1-ой степени или ЧСС $\geq$ 60 уд/мин. Если среди одновременно принимаемых лекарственных средств не выявлен препарат, оказывающий соответствующее действие, или его прием не прекращен или не была проведена коррекция его дозы, возобновить терапию в меньшей дозе^e после разрешения симптомов до уровня $\leq$ 1-ой степени или ЧСС $\geq$ 60 уд/мин.
Брадикардия 4-ой степени^{d, e, f} Угрожающие жизни осложнения, требующие оказания неотложной медицинской помощи	Полностью отменить прием препарата, если среди одновременно принимаемых лекарственных средств не выявлен препарат, оказывающий соответствующее действие. При выявлении одновременно принимаемого лекарственного средства, оказывающего соответствующее действие и прекращении его приема или коррекции дозы, возобновить терапию в дозе 250 мг 1 раз в сутки^e с проведением частого мониторинга после

	разрешения симптомов до уровня ≤ 1 -ой степени или ЧСС ≥ 60 уд/мин.
Расстройства зрения 4-ой степени (потеря зрения)	Прекратить прием препарата на время оценки тяжести нарушений зрения.

- a Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака (NCI) США (Common Terminology Criteria for Adverse Events).
- b Рецидивирующие нежелательные явления ≥ 3 -ей степени тяжести требуют полной отмены приема препарата Ксалкори. См. разделы 4.4 и 4.8.
- c Пациентам, которые получают препарат в дозе 250 мг 1 раз в сутки, или которым доза препарата была снижена до 250 мг 1 раз в сутки, лечение следует отменить в ходе обследования.
- d См. разделы 4.4 и 4.8.
- e Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту (уд/мин).
- f Полная отмена препарата при рецидиве.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Кризотиниб в значительной степени метаболизируется в печени. Следует с осторожностью проводить терапию кризотинибом у пациентов с нарушением функции печени (см. таблицу 2 и разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

На основании классификации Национального института рака (National Cancer Institute — NCI), не рекомендуется проводить коррекцию начальной дозы кризотиниба для пациентов с легкой степенью нарушения функции печени (с уровнем АСТ, превышающим верхнюю границу нормы (ВГН), и уровнем общего билирубина $\leq$ ВГН либо с любым уровнем АСТ и уровнем общего билирубина $>$ ВГН, но $\leq 1,5 \times$ ВГН). Для пациентов со средней степенью нарушения функции печени (с любым уровнем АСТ и уровнем общего билирубина $> 1,5 \times$ ВГН и $\leq 3 \times$ ВГН) рекомендуемая начальная доза кризотиниба составляет 200 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (с любым уровнем АСТ и уровнем общего билирубина $> 3 \times$ ВГН) рекомендуемая начальная доза кризотиниба составляет 250 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2). Коррекция дозы кризотиниба по классификации Чайлд — Пью у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой ($60 \leq$ клиренс креатинина [КК] < 90 мл/мин) и средней ($30 \leq$ КК < 60 мл/мин) степени тяжести не требуется коррекции начальной дозы препарата. Это связано с тем, что по данным популяционного

фармакокинетического анализа клинически значимые изменения в воздействии кризотиниба в равновесном состоянии у данных пациентов отсутствуют. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) может повышаться концентрация кризотиниба в плазме крови. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не требующей проведения перитонеального диализа или гемодиализа, начальную дозу кризотиниба следует уменьшить до 250 мг внутрь 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости доза препарата может быть увеличена до 200 мг 2 раза в сутки спустя минимум 4 недели лечения (см. раздел 4.4 и 5.2).

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции начальной дозы препарата (см. разделы 5.1 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ксалкори у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком и запивать водой; их не следует разламывать, растворять или открывать. Капсулы можно принимать вне зависимости от приема пищи. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока, поскольку их употребление может повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови; кроме того, следует избегать приема препаратов, содержащих зверобой продырявленный, поскольку они могут снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Оценка ALK и ROS1 статуса

При оценке ALK или ROS1-статуса у пациента важно выбирать хорошо валидированную и надежную методику, которая позволит избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших кризотиниб в клинических исследованиях, были зарегистрированы случаи развития лекарственно-индуцированной гепатотоксичности, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). В ходе терапии кризотинибом необходим мониторинг значений функциональных проб печени, в том числе активности АЛТ, АСТ и концентрации общего билирубина с периодичностью 1 раз в неделю в течение первых 2 месяцев лечения, а затем — 1 раз в месяц и при наличии соответствующих клинических показаний, а также чаще — при повышении перечисленных показателей до уровня 2-ой, 3-ей или 4-ой степени тяжести. Информация о тактике лечения пациентов с повышением активности трансаминаз представлена в разделе 4.2.

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, принимающих кризотиниб, может развиваться тяжелая, угрожающая жизни или летальная ИБЛ/пневмонит. Необходимо контролировать состояние пациентов с легочными симптомами, характерными для ИБЛ/пневмонита. При подозрении на ИБЛ/пневмонит следует приостановить прием кризотиниба. При дифференциальной диагностике пациентов с ИБЛ-подобными состояниями, такими как пневмонит, радиационный пневмонит, аллергический пневмонит, интерстициальный пневмонит, легочный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), альвеолит, инфильтрация легких, пневмония, отек легких, хроническая обструктивная болезнь легких, плевральный выпот, аспирационная пневмония, бронхит, облитерирующий бронхиолит и бронхоэктаз, необходимо учитывать возможность развития лекарственно-индуцированных ИБЛ/пневмонита. Следует исключить другие возможные причины развития ИБЛ/пневмонита, и при постановке пациенту диагноза лекарственно-индуцированного ИБЛ/пневмонита прием кризотиниба должен быть полностью отменен (см. разделы 4.2 и 4.8).

Удлинение интервала QT

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших кризотиниб, наблюдалось удлинение интервала QTc (см. разделы 4.8 и 5.2), которое может приводить к повышению риска развития желудочковых тахикардий (например, полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (*torsade de pointes*)) или внезапной смерти. Перед началом терапии следует тщательно взвесить пользу и потенциальные риски приема кризотиниба у пациентов с брадикардией, с указаниями в анамнезе на эпизоды удлинения интервала QTc, предрасположенных к данному состоянию, принимающих антиаритмические средства или другие лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT, а также у пациентов с соответствующим заболеванием сердца и/или электролитными нарушениями. У таких пациентов следует с осторожностью применять кризотиниб, а также необходимо периодически проводить мониторинг показателей электрокардиограммы (ЭКГ), концентрации электролитов и функции почек. При применении кризотиниба снятие ЭКГ и определение концентрации электролитов в крови (например, кальция, магния, калия) следует проводить непосредственно перед приемом первой дозы препарата, а также периодически, и особенно в начале лечения при развитии рвоты, диареи, обезвоживания или нарушения функции почек. При необходимости проводят коррекцию уровней электролитов. При удлинении интервала QTc на 60 мс или более от исходного уровня, но при QTc < 500 мс, следует приостановить прием кризотиниба и проконсультироваться у кардиолога. Если интервал QTc составляет 500 мс или более, необходима срочная консультация кардиолога. Информация о тактике лечения пациентов с удлинением интервала QT представлена в разделе 4.2, 4.8 и 5.2.

Брадикардия

В ходе клинических исследований у 13% пациентов, принимавших кризотиниб, были зарегистрированы случаи брадикардии по любым причинам. У пациентов, принимающих кризотиниб, может развиваться брадикардия с клиническими проявлениями (например, обморок, головокружение, артериальная гипотензия). Полное влияние кризотиниба на частоту сердечных сокращений может проявиться только спустя несколько недель после начала лечения. Следует, насколько это возможно, избегать применения кризотиниба в сочетании с другими лекарственными средствами, вызывающими брадикардию (например, бета-блокаторами, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил и дилтиазем, клонидин, дигоксин) в связи с повышенным риском развития

брадикардии с клиническими проявлениями. Рекомендуется регулярно контролировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление. В случаях развития бессимптомной брадикардии коррекции дозы препарата не требуется. Рекомендации по лечению пациентов с брадикардией с клиническими проявлениями описаны в разделах 4.2 и 4.8.

Сердечная недостаточность

В ходе проведения клинических исследований и пострегистрационного мониторинга, сообщалось о тяжелых, угрожающих жизни или приводящих к летальному исходу нежелательных реакциях, связанных с сердечной недостаточностью (см. раздел 4.8).

Пациентов, получающих кризотиниб, имеющих либо не имеющих сопутствующие нарушения со стороны сердца, необходимо наблюдать для выявления признаков и симптомов сердечной недостаточности (одышка, отеки, быстрый набор веса из-за задержки жидкости в организме). При развитии данных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии, или снижении дозы, или полной отмене лекарственного препарата.

Нейтропения и лейкопения

В клинических исследованиях кризотиниба у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ очень часто регистрировались случаи нейтропении 3-ей или 4-ой степени (12%). Часто отмечались случаи лейкопении 3-ей или 4-ой степени (3%) (см. раздел 4.8). Фебрильная нейтропения встречалась менее чем у 0,5% пациентов в ходе клинических исследований кризотиниба. Общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы следует проводить по клиническим показаниям и чаще в случае отклонений 3-ей или 4-ой степени, повышения температуры или развития инфекционного процесса (см. раздел 4.2).

Перфорация желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях кризотиниба регистрировались случаи перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ходе пострегистрационного применения кризотиниба были зарегистрированы случаи перфорации ЖКТ с летальным исходом (см. раздел 4.8).

Следует с осторожностью применять кризотиниб у пациентов с установленным риском перфорации ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе, метастазами в

ЖКТ, одновременным приемом лекарственных средств с известным риском перфорации ЖКТ).

При развитии перфорации ЖКТ необходимо прекратить прием кризотиниба. Следует информировать пациента о первых симптомах перфорации ЖКТ и рекомендовать срочно обратиться за медицинской помощью в случае их возникновения.

Воздействие на почки

В клинических исследованиях у пациентов, получающих терапию кризотинибом, наблюдалось повышение концентрации креатинина в крови и снижение клиренса креатинина. Почечная недостаточность и острая почечная недостаточность были зарегистрированы у пациентов, получающих терапию кризотинибом, при проведении клинических исследований и в пострегистрационный период. Также наблюдались случаи летального исхода, случаи, требующие проведения гемодиализа и случаи гиперкалиемии 4-ой степени. Перед началом терапии и во время терапии кризотинибом рекомендуется провести мониторинг функции почек. Особое внимание следует уделить пациентам, имеющим факторы риска или с нарушением функции почек в анамнезе (см. раздел 4.8).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не требующей проведения перитонеального диализа или гемодиализа, следует проводить коррекцию дозы кризотиниба (см. раздел 4.2 и 5.2).

Нарушения зрения

В клинических исследованиях кризотиниба у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ (n=1722), случаи дефекта поля зрения 4-ой степени с потерей зрения были зарегистрированы у 4 (0,2%) пациентов. Атрофия зрительного нерва и поражение зрительного нерва были отмечены в качестве потенциальных причин потери зрения.

У пациентов с тяжелой потерей зрения, развившейся впервые (максимальная острота зрения с коррекцией менее 6/60 на один или оба глаза), необходимо прекратить терапию кризотинибом (см. раздел 4.2). Необходимо провести офтальмологическое обследование, включающее проверку максимальной остроты зрения с коррекцией, фотографии сетчатки, обследование полей зрения, проведение оптической когерентной томографии (ОКТ) и другие надлежащие методы обследования, необходимые в случае впервые развившейся

тяжелой потери зрения. Недостаточно информации для характеристики риска возобновления терапии кризотинибом у пациентов с тяжелой потерей зрения. При принятии решения о возобновлении терапии кризотинибом следует учитывать потенциальную пользу для пациента.

Если степень тяжести нарушения зрения сохраняется или усиливается, рекомендуется провести офтальмологическое обследование (см. раздел 4.8).

Фотосенсибилизация

Сообщалось о развитии фотосенсибилизации у пациентов, получавших препарат Ксалкори (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать избегать длительного воздействия солнца во время применения препарата Ксалкори и предпринимать защитные меры при пребывании на открытом воздухе (например, надевать защитную одежду и/или использовать солнцезащитные средства).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Следует избегать одновременного применения кризотиниба с сильными ингибиторами CYP3A4 и сильными или умеренными индукторами CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Следует избегать одновременного применения кризотиниба с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (см. раздел 4.5). Не следует применять кризотиниб в комбинации с другими лекарственными препаратами, способными вызывать брадикардию, удлинять интервал QT, и/или антиаритмическими средствами (см. подразделы «Удлинение интервала QT», «Брадикардия» раздела 4.4 и раздел 4.5).

Взаимодействие с пищей и напитками

Следует избегать употребления грейпфрута или грейпфрутового сока в ходе терапии кризотинибом (см. разделы 4.2 и 4.5).

Гистологические типы, отличные от аденокарциномы

Имеется ограниченная информация о применении препарата у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ гистологического типа, отличного от аденокарциномы, включая плоскоклеточную карциному (ПКК) (см. раздел 5.1).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Лекарственные препараты, способные повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови

Ожидается повышение концентрации кризотиниба в плазме крови при совместном применении кризотиниба с сильными ингибиторами CYP3A. Комбинированный однократный пероральный прием кризотиниба в дозе 150 мг на фоне применения кетоконазола (сильного ингибитора CYP3A) в дозе 200 мг 2 раза в сутки приводил к увеличению системного воздействия кризотиниба. При этом значения площади под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности (AUC_{inf}) и максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (C_{max}) кризотиниба возрастали приблизительно в 3,2 и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с монотерапией кризотинибом.

Совместное применение повторных доз кризотиниба (250 мг 1 раз в сутки) и повторных доз итраконазола (200 мг 1 раз в сутки) – сильного ингибитора CYP3A, приводило к повышению AUC_{tau} и C_{max} кризотиниба в равновесном состоянии приблизительно в 1,6 раза и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с монотерапией кризотинибом.

Поэтому следует избегать совместного применения кризотиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A (включая помимо прочих атазанавир, ритонавир, кобицистат, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и эритромицин) за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациентов превышает риск. В таких случаях необходимо тщательно следить за возникновением у пациентов нежелательных реакций, связанных с кризотинибом (см. раздел 4.4).

Физиологически обоснованные фармакокинетические модели прогнозировали повышение AUC кризотиниба в равновесном состоянии на 17% после лечения умеренными ингибиторами CYP3A, такими как дилтиазем или верапамил. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кризотиниба и умеренных ингибиторов CYP3A.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок также могут повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного приема (см. раздел 4.2 и 4.4).

Лекарственные препараты, способные снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови

Совместное применение повторных доз кризотиниба (250 мг 2 раза в сутки) и повторных доз рифампицина (600 мг 1 раз в сутки), сильного индуктора CYP3A4, приводило к снижению AUC_{τ} и $C_{\max}$ кризотиниба в равновесном состоянии на 84% и 79%, соответственно, по сравнению с монотерапией кризотинибом. Следует избегать совместного применения сильных индукторов CYP3A, включая помимо прочих карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и препараты, содержащие зверобой продырявленный (см. раздел 4.4).

Влияние умеренных индукторов CYP3A, включая помимо прочих эфавиренз или рифабутин, однозначно не установлено, поэтому их совместного применения с кризотинибом также следует избегать (см. раздел 4.4).

Совместное применение с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока

Растворимость кризотиниба в водных растворителях зависит от значения pH: при низких (кислых) значениях pH растворимость его возрастает. Однократный прием кризотиниба в дозе 250 мг после применения 40 мг эзомепразола 1 раз в сутки в течение 5 дней приводил к снижению общего воздействия кризотиниба (AUC_{inf}) приблизительно на 10%, при этом пиковый уровень воздействия ($C_{\max}$) не изменялся. Степень изменения общего воздействия препарата не была клинически значимой. Таким образом, при совместном применении кризотиниба с лекарственными препаратами, вызывающими повышение pH желудочного сока (такими как, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды) не требуется коррекции начальной дозы кризотиниба.

Лекарственные препараты, концентрация которых в плазме крови может изменяться под действием кризотиниба

После приема кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза в сутки пациентами со злокачественными новообразованиями в течение 28 дней, AUC_{inf} мидазолама (при его пероральном приеме) была в 3,7 раз выше, чем при монотерапии мидазоламом. Данный факт может указывать на то, что кризотиниб является умеренным ингибитором CYP3A. Таким образом, следует избегать совместного применения кризотиниба с субстратами CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном, включая помимо прочих

алфентанил, цизаприд, циклоспорин, производные спорыньи, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус (см. раздел 4.4). Если необходим совместный прием, следует осуществлять тщательный контроль клинических показателей.

Исследования *in vitro* показали, что кризотиниб является ингибитором CYP2B6. Поэтому потенциально кризотиниб может повышать концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренз).

В исследованиях на гепатоцитах человека *in vitro* было продемонстрировано, что кризотиниб может вызывать индукцию ферментов, регулируемых прегнан-Х-рецептором (PXR) и конститутивным рецептором андростана (например, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Однако в исследованиях *in vivo* при совместном применении кризотиниба с маркерным субстратом CYP3A – мидазоламом - индукции не наблюдалось. Следует соблюдать осторожность при совместном применении кризотиниба с лекарственными препаратами, которые преимущественно метаболизируются этими ферментами. Следует отметить, что при совместном применении может снижаться эффективность пероральных контрацептивов.

Исследования *in vitro* также продемонстрировали, что кризотиниб является слабым ингибитором ферментов уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 и УДФ-ГТ2B7. Следовательно, при совместном применении кризотиниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, преимущественно метаболизируемых УДФ-ГТ1A1 (например, ралтегравира, иринотекана) или УДФ-ГТ2B7 (например, морфина, налоксона), в плазме крови.

По данным исследований *in vitro* прогнозируется, что кризотиниб будет ингибировать интестинальный Р-гликопротеин. Таким образом, совместное применение кризотиниба с лекарственными препаратами, которые являются субстратами Р-гликопротеина (например, дигоксином, дабигатраном, колхицином, правастатином) может повышать их терапевтический эффект и вызывать развитие нежелательных реакций. Рекомендуется проводить тщательное клиническое наблюдение при совместном применении кризотиниба с данными лекарственными препаратами.

Кризотиниб является ингибитором OCT1 и OCT2 *in vitro*. В связи с этим при совместном применении кризотиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, являющихся субстратами OCT1 или OCT2 (например, метформина, прокаинамида).

Фармакодинамические взаимодействия

В клинических исследованиях кризотиниба было отмечено удлинение интервала QT. В связи с этим следует тщательно оценивать необходимость совместного применения кризотиниба с лекарственными препаратами, для которых характерно удлинение интервала QT или с лекарственными препаратами, которые способны вызывать развитие полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes) (например, класса IA [хинидин, дизопирамид] или класса III [например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид], метадоном, цизапридом, моксифлоксацином, антипсихотическими препаратами и т.д.). При совместном применении данных лекарственных препаратов необходимо проводить мониторинг интервала QT (см. разделы 4.2 и 4.4).

В ходе клинических исследований были выявлены случаи брадикардии, поэтому следует с осторожностью применять кризотиниб в комбинации с другими препаратами, вызывающими брадикардию (например, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил и дилтиазем, бета-блокаторами, клонидином, гуанфацином, дигоксином, мефлохином, антихолинэстеразными средствами, пилокарпином), в связи с риском развития выраженной брадикардии (см. разделы 4.2 и 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется исключить возможность беременности во время приема препарата Ксалкори.

Следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, по крайней мере, 90 дней после завершения лечения данным препаратом (см. раздел 4.5).

Беременность

Препарат Ксалкори может оказывать вредное воздействие на плод при применении в период беременности. Исследования на животных продемонстрировали наличие у данного препарата репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Данные о применении кризотиниба беременными женщинами отсутствуют. Препарат Ксалкори не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии кризотинибом. Беременные женщины, или пациентки, забеременевшие во время терапии кризотинибом, пациенты-мужчины, получающие

лечение и являющиеся половыми партнерами беременных женщин, должны быть осведомлены о потенциальных рисках неблагоприятного воздействия препарата на плод.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли кризотиниб и его метаболиты в женское грудное молоко. Из-за потенциального риска для младенца, женщинам следует рекомендовать воздержаться от грудного вскармливания во время лечения препаратом Ксалкори (см. раздел 5.3).

Фертильность

На основании данных по безопасности, полученных в доклинических исследованиях, был сделан вывод о возможности нарушения мужской и женской фертильности на фоне приема препарата Ксалкори (см. раздел 5.3). До начала лечения и мужчины, и женщины должны проконсультироваться у врача по вопросу сохранения фертильности.

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

Препарат Ксалкори оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность, поскольку у пациентов на фоне приема препарата Ксалкори возможно развитие брадикардии с клиническими проявлениями (например, в виде обморока, головокружения, артериальной гипотензии), нарушения зрения или утомляемости (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ниже приводятся данные по воздействию кризотиниба у 1669 пациентов с распространенным ALK-позитивным НМРЛ, которые принимали участие в двух рандомизированных исследованиях фазы 3 (исследования 1007 и 1014) и двух несравнительных клинических исследованиях (исследования 1001 и 1005), а также у 53 пациентов с ROS1-позитивным распространенным НМРЛ, которые приняли участие в несравнительном клиническом исследовании 1001, при этом общее число пациентов составляло 1722 пациента (см. раздел 5.1). Данные пациенты постоянно получали препарат в начальной дозе 250 мг внутрь 2 раза в сутки. В исследовании 1014 медиана

продолжительности лечения у пациентов в группе кризотиниба (n=171) составила 47 недель и 23 недели - у пациентов, перешедших с химиотерапии на прием кризотиниба (n=109). В исследовании 1007 медиана продолжительности лечения у пациентов в группе кризотиниба (n=172) составила 48 недель. Для пациентов с ALK-позитивным НМРЛ в исследовании 1001 (n=154) и 1005 (n= 1063) медиана продолжительности лечения составила 57 и 45 недель, соответственно. Для пациентов с ROS1-позитивным НМРЛ в исследовании 1001 (N=53) медиана продолжительности лечения составила 101 неделю.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, зарегистрированными у 1722 пациентов с распространенным ALK или ROS1-позитивным НМРЛ, были гепатотоксичность, ИБЛ/пневмонит, нейтропения и удлинение интервала QT (см. раздел 4.4). Самыми частыми нежелательными реакциями ($\geq 25\%$) у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ являлись: нарушение зрения, тошнота, диарея, рвота, отек, запор, повышение активности трансаминаз, утомляемость, снижение аппетита, головокружение и нейропатия.

Самыми частыми нежелательными реакциями (с частотой $\geq 3\%$ при любой причинной обусловленности), приводившими к временному прекращению приема препарата, были нейтропения (11 %), повышение активности трансаминаз (7 %), рвота (5 %) и тошнота (4 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями (с частотой $\geq 3\%$ при любой причинной обусловленности), приводившими к снижению дозы препарата, были повышение активности трансаминаз (4 %) и нейтропения (3 %). Нежелательные явления при любой причинной обусловленности, приводившие к полной отмене препарата, были отмечены у 302 (18 %) пациентов, из которых самыми частыми нежелательными явлениями ($\geq 1\%$) были интерстициальная болезнь легких (1 %) и повышение активности трансаминаз (1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 приведены нежелательные реакции, зарегистрированные у 1722 пациентов с распространенным ALK или ROS1-позитивным НМРЛ, получавших кризотиниб в двух рандомизированных исследованиях фазы 3 (1007 и 1014) и двух несравнительных клинических исследованиях (исследования 1001 и 1005) (см. раздел 5.1).

Нежелательные реакции, приведенные в таблице 3, систематизированы по системно-органному классам и частоте развития, используя следующий подход: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить

невозможно). Нежелательные реакции в пределах каждой частотной группы располагаются в порядке убывания их серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований кризотиниба (n=1722)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ^a (22%) Анемия ^b (15%) Лейкопения ^c (15%)		
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита (30%)	Гипофосфатемия (6%)	
Нарушения со стороны нервной системы	Нейропатия ^d (25%) Дисгевзия (21%)		
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения ^e (63%)		
Нарушения со стороны сердца	Головокружение ^f (26%) Брадикардия ^g (13%)	Сердечная недостаточность ^h (1%) Удлинение интервала QT (4%) Обморок (3%)	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Интерстициальная болезнь легких ⁱ (3%)	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота (51%) Диарея (54%) Тошнота (57%) Запор (43%) Боль в животе ^j (21%)	Эзофагит ^k (2%) Диспепсия (8%)	Перфорация желудочно-кишечного тракта ^l (<1%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности трансаминаз ^m (32%)	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (7%)	Печеночная недостаточность (<1%)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (13%)		Фотосенсибилизация (< 1%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Киста почки ⁿ (3%) Повышение концентрации креатинина в крови ^o (8%)	Острая почечная недостаточность (<1%) Почечная недостаточность (<1%)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отек ^p (47%) Утомляемость (30%)		
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение концентрации тестостерона в крови ^q (2 %)	Повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови (< 1%)*

Термины для явлений, имеющих одинаковый механизм развития или представляющих собой одно и то же состояние или заболевание, были сгруппированы вместе и зарегистрированы в таблице 3 в рамках одной нежелательной лекарственной реакции. Термины, зарегистрированные в ходе исследования до даты

завершения сбора данных и имеющие отношение к соответствующей нежелательной лекарственной реакции, указаны в скобках, как представлено ниже.

* Креатинфосфокиназа не была стандартным лабораторным тестом в клинических исследованиях кризотиниба.

- a Нейтропения (фебрильная нейтропения, нейтропения, снижение числа нейтрофилов).
- b Анемия (анемия, снижение уровня гемоглобина, гипохромная анемия).
- c Лейкопения (лейкопения, снижение количества лейкоцитов).
- d Нейропатия (ощущение жжения, дизестезия, ощущение ползания мурашек, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, гипотония, моторная дисфункция, атрофия мышц, слабость мышц, невралгия, неврит, периферическая нейропатия, нейротоксичность, парестезия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, паралич малоберцового нерва, полинейропатия, сенсорное расстройство, ощущение жжения кожи).
- e Нарушение зрения (диплопия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света, фотофобия, фотопсия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, нарушение восприятия яркости света, ухудшение зрения, зрительная персеверация, плавающие помутнения стекловидного тела).
- f Головокружение (нарушение равновесия, головокружение, постуральное головокружение, предобморочное состояние).
- g Брадикардия (брадикардия, снижение частоты сердечных сокращений, синусовая брадикардия).
- h Сердечная недостаточность (сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, снижение фракции выброса, недостаточность левого желудочка, отек легких). В клинических исследованиях (n=1722) у 19 (1,1%) пациентов, получавших лечение кризотинибом, отмечалось развитие сердечной недостаточности любой степени тяжести, у 8 пациентов (0,5%) - 3-ей или 4-ой степени тяжести, в 3 случаях (0,2%) наблюдался летальный исход.
- i Интерстициальная болезнь легких (острый респираторный дистресс-синдром, альвеолит, интерстициальная болезнь легких, пневмонит).
- j Боль в животе (чувство дискомфорта в животе, боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота, чувствительность живота).
- k Эзофагит (язва пищевода).
- l Перфорация ЖКТ (перфорация ЖКТ, перфорация кишечника, перфорация толстой кишки).
- m Повышение активности трансаминаз (повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени, нарушение функции печени, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение активности трансаминаз).
- n Киста почки (абсцесс почки, почечная киста, кровоизлияние в полость кисты почки, инфицирование кисты почки).
- o Повышение концентрации креатинина в крови (повышение концентрации креатинина в крови, снижение почечного клиренса креатинина).
- p Отек (отек лица, генерализованный отек, локальная припухлость, локализованный отек, отек, периферический отек, периорбитальный отек).

q Снижение концентрации тестостерона в крови (снижение концентрации тестостерона в крови, гипогонадизм, вторичный гипогонадизм).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гепатотоксичность

Лекарственно-индуцированная гепатотоксичность с летальным исходом наблюдалась в 0,1% случаев из 1722 пациентов, получавших кризотиниб в клинических исследованиях. Одновременное повышение активности АЛТ и/или АСТ $\geq$ чем в 3 раза относительно ВГН и уровня общего билирубина $\geq$ чем в 2 раза относительно ВГН без значимого повышения активности щелочной фосфатазы ($\leq$ 2 раза относительно ВГН) наблюдалось менее чем у 1% пациентов, принимавших кризотиниб.

Повышение активности АЛТ или АСТ 3-ей или 4-ой степени наблюдалось у 187 (11%) и 95 (6%) пациентов, соответственно. 17 (1%) пациентам потребовалось полное прекращение терапии в связи с повышением активности трансаминаз, при этом, данные явления, как правило, поддавались коррекции при изменении дозы препарата в соответствии с таблицей 2 (см. раздел 4.2). В рандомизированном исследовании 1014 фазы 3 повышение активности АЛТ или АСТ до 3-ей или 4-ой степени наблюдалось у 15% и 8% пациентов, получавших кризотиниб по сравнению с 2% и 1% пациентов, получавших химиотерапию, соответственно. В рандомизированном исследовании 1007 фазы 3 повышение активности АЛТ или АСТ 3-ей или 4-ой степени наблюдалось у 18% и 9% пациентов, получавших кризотиниб, и у 5% и <1% пациентов, получавших химиотерапию.

Повышение активности трансаминаз обычно наблюдалось в течение первых двух месяцев терапии. По данным исследований кризотиниба у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ медиана времени до повышения активности трансаминаз 1-ой или 2-ой степени составляла 23 дня. Медиана времени до повышения активности трансаминаз 3-ей или 4-ой степени составляла 43 дня.

Эпизоды повышения уровня трансаминаз 3-ей или 4-ой степени, как правило, купировались после временного прекращения терапии. В исследованиях кризотиниба у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ (n=1722) снижение дозы препарата в связи с повышением активности трансаминаз было необходимо у 76 (4%) пациентов. 17 (1%) пациентам потребовалась полная отмена препарата.

Следует контролировать состояние пациентов с целью выявления гепатотоксичности и придерживаться тактики лечения пациентов, рекомендованной в разделах 4.2 и 4.4.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Со стороны ЖКТ чаще всего регистрировались следующие нежелательные явления любой причинной обусловленности: тошнота (57%), диарея (54%), рвота (51%) и запоры (43%). Большинство из этих явлений были легкой и средней степени тяжести. Медиана времени до развития тошноты и рвоты составила 3 дня, и спустя 3 недели лечения частота развития данных нежелательных явлений уменьшалась. Поддерживающая терапия должна включать назначение противорвотных лекарственных препаратов. Медиана времени до развития диареи и запора составляла 13 и 17 дней, соответственно. Поддерживающая терапия при развитии диареи и запора должна включать назначение стандартных противодиарейных и слабительных лекарственных препаратов, соответственно.

В клинических исследованиях кризотиниба регистрировались случаи перфорации ЖКТ. В ходе пострегистрационного применения кризотиниба были зарегистрированы случаи перфорации ЖКТ с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Удлинение интервала QT

В исследованиях кризотиниба с участием пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ интервал QTcF (интервал QT, с коррекцией по формуле Fridericia) ≥ 500 мс был зарегистрирован у 34 (2,1%) из 1619 пациентов, которым была выполнена ЭКГ как минимум 1 раз после оценки исходного состояния, и максимальное повышение интервала QTcF ≥ 60 мс относительно исходного уровня наблюдалось у 79 (5,0%) из 1585 пациентов, которым была выполнена ЭКГ исходно и как минимум 1 раз после оценки исходного состояния. Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, имевшее любую причинную обусловленность и относившееся к 3-й или 4-й степени тяжести, было зарегистрировано у 27 (1,6%) из 1722 пациентов (см. разделы 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2).

В несравнительном исследовании ЭКГ (см. раздел 5.2), в котором анализ ЭКГ проводился вручную слепым методом, у 11 (21%) пациентов удлинение интервала QTcF по сравнению с исходным составило ≥ 30 и < 60 мс и у 1 (2%) пациента удлинение интервала QTcF по сравнению с исходным составило ≥ 60 мс. Ни у одного пациента не было достигнуто максимальное значение интервала QTcF ≥ 480 мс. Анализ основной тенденции показал, что максимальное среднее изменение интервала QTcF по сравнению с исходным значением составляло 12,3 мс (95% ДИ 5,1; 19,5 мс, среднее значение, полученное при дисперсионном анализе [ANOVA] методом наименьших квадратов [LS]) и отмечалось через 6 часов после приема препарата в 1 день 2 цикла. Все значения верхней границы 90% ДИ для среднего

изменения LS по сравнению с исходным значением интервала QTcF в течение всего 1 дня 2 цикла составляли <20 мс.

Удлинение интервала QT может приводить к развитию аритмий и является фактором риска внезапной смерти. Удлинение интервала QT клинически может проявляться в виде брадикардии, головокружения и синкопе. Электролитные нарушения, обезвоживание и брадикардия могут способствовать повышению риска удлинения интервала QTc, в связи с чем у пациентов с токсическими явлениями со стороны ЖКТ рекомендуется периодический мониторинг ЭКГ и определение уровней электролитов (см. раздел 4.4).

Брадикардия

В исследованиях кризотиниба с участием пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ случаи развития брадикардии любой причинной обусловленности были зарегистрированы у 219 (13%) из 1722 пациентов, получавших кризотиниб. Большинство данных явлений были легкой степени тяжести. У 259 (16%) из 1666 пациентов, которым была выполнена оценка основных показателей состояния организма как минимум 1 раз после оценки исходного состояния, частота пульса снизилась до уровня <50 уд/мин.

Необходимо проводить тщательную оценку применения сопутствующих лекарственных препаратов, вызывающих развитие брадикардии. По вопросам лечения пациентов с развившейся брадикардией с клиническими проявлениями следует придерживаться рекомендаций, указанных в подразделе «Коррекция дозы» и разделе «Особые указания и меры предосторожности при применении» (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5).

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, принимающих кризотиниб, может развиваться тяжелая, угрожающая жизни или летальная ИБЛ/пневмонит. В исследованиях кризотиниба с участием пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ (n=1722) у 50 (3%) пациентов, получавших кризотиниб, развилась ИБЛ любой степени тяжести и любой причинной обусловленности, в том числе у 18 (1%) пациентов — 3-ей или 4-ой степени, и в 8 ($<1\%$) случаях был зарегистрирован летальный исход. Согласно оценке независимого наблюдательного комитета (IRC) у 20 (1,2%) пациентов с ALK-позитивным НМРЛ (n=1669) развилась ИБЛ/пневмонит, включая 10 случаев ($<1\%$) с летальным исходом. У всех пациентов данное состояние развивалось в течение 3 месяцев после начала терапии. Необходимо контролировать

пациентов с легочными симптомами, характерной для ИБЛ/пневмонита. Следует исключать другие возможные причины развития ИБЛ/пневмонита (см. разделы 4.2 и 4.4).

Влияние на зрение

В клинических исследованиях кризотиниба у пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ (n=1722), случаи дефекта поля зрения 4-ой степени с потерей зрения были зарегистрированы у 4 (0,2%) пациентов. Атрофия зрительного нерва и поражение зрительного нерва были отмечены в качестве потенциальных причин потери зрения (см. раздел 4.4).

Нарушение зрения любой причинной обусловленности и любой степени тяжести, чаще всего в виде ухудшения зрения, фотопсии, нечеткости зрения и плавающих помутнений стекловидного тела, наблюдалось у 1084 (63%) из 1772 пациентов, получавших кризотиниб. Из 1084 пациентов, у которых развилось нарушение зрения, у 95% пациентов данные явления были легкой степени тяжести. 7 (0,4%) пациентам потребовалась временная отмена препарата и двум (0,1%) пациентам потребовалось снижение дозы препарата в связи с развитием нарушения зрения. Ни одному из 1722 пациентов не потребовалась полная отмена кризотиниба по причине нарушения зрения.

По данным Опросника по оценке зрительных симптомов (VSAQ-ALK) у пациентов, принимавших кризотиниб в исследовании 1007 и исследовании 1014, нарушение зрения наблюдалось чаще, чем у пациентов, получавших химиотерапию. Нарушение зрения, как правило, развивалось в течение первой недели приема лекарственного препарата. В группе пациентов, получавших кризотиниб в ходе рандомизированных исследований фазы 3 1007 и 1014, нарушение зрения отмечалось у большинства пациентов (>50%). По данным опросника VSAQ-ALK эти нарушения развивались с частотой от 4 до 7 дней каждую неделю, длились до 1 минуты и оказывали незначительное влияние или не оказывали никакого влияния на повседневную активность (0-3 баллов из максимально возможных 10 баллов).

Также было проведено офтальмологическое подисследование 54 пациентов с НМРЛ, принимавших кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза в сутки. В ходе исследования выполняли специфическую офтальмологическую оценку в определенные временные точки. У 38 (70,4%) из 54 пациентов отмечалось нежелательное явление в системно-органном классе «Нарушения со стороны органа зрения» любой причинной обусловленности и связанное с курсом лечения; из них 30 пациентов прошли офтальмологическое обследование. Из

указанных 30 пациентов у 14 (36,8%) были выявлены любые отклонения от нормы со стороны органов зрения, а у 16 (42,1%) пациентов офтальмологических отклонений обнаружено не было. Наиболее часто отклонения выявляли при помощи биомикроскопии со щелевой лампой (21,1%), осмотра глазного дна фундус линзой (15,8%), проверкой остроты зрения (13,2%). У многих пациентов уже существовали офтальмологические отклонения и сопутствующие патологии до лечения, которые могли бы вносить свой вклад в офтальмологические отклонения, выявленные в ходе данного исследования. Убедительной причинно-следственной взаимосвязи с приемом кризотиниба установлено не было. Не было выявлено никаких отклонений со стороны числа клеток в водянистой влаге и при оценке опалесценции водянистой влаги передней камеры глаза. Нарушения зрения, связанные с применением кризотиниба, по всей видимости, не были связаны с изменениями скорректированной остроты зрения, стекловидного тела, сетчатки и зрительного нерва. У пациентов с впервые развившемся нарушением зрения 4-ой степени необходимо прекратить терапию кризотинибом и провести офтальмологическое обследование. В случае сохранения или ухудшения зрительных нарушений, рекомендуется проведение офтальмологического обследования (см. раздел 4.2 и раздел 4.4).

Влияние на нервную систему

Случаи развития нейропатии любой причинной обусловленности (как указано в таблице 3) были зарегистрированы у 435 (25%) из 1722 пациентов, получавших кризотиниб. В данных исследованиях также часто регистрировались случаи дисгевзии, в основном 1-ой степени тяжести.

Киста почки

Случаи развития сложной кисты почки любой причинной обусловленности наблюдались у 52 (3%) из 1722 пациентов, получавших кризотиниб. У некоторых пациентов наблюдались локальные кистозные разрастания, выходящие за пределы почек. У пациентов с развившейся кистой почки, следует рассмотреть необходимость периодического мониторинга методами исследования с визуализацией и лабораторного анализа мочи.

Нейтропения и лейкопения

В исследованиях с участием пациентов с ALK или ROS1-позитивным HMPЛ (n=1722) нейтропения 3-ей или 4-ой степени была зарегистрирована у 212 (12%) пациентов,

получавших кризотиниб. Медиана времени до развития нейтропении любой степени тяжести составила 89 дней. Развитие нейтропении сопровождалось снижением дозы или полной отменой препарата у 3% и < 1% пациентов, соответственно. В ходе клинических исследований кризотиниба фебрильная нейтропения была зарегистрирована менее чем у 0,5% пациентов.

В исследованиях с участием пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ (n=1722) у 48 (3%) пациентов, получавших терапию кризотинибом, наблюдалась лейкопения 3-ей или 4-ой степени. Медиана времени до развития лейкопении любой степени тяжести составила 85 дней.

Лейкопения сопровождалась снижением дозы препарата менее чем у 0,5% пациентов и ни у одного из пациентов развитие лейкопении не потребовало полной отмены терапии кризотинибом.

В исследованиях пациентов с ALK или ROS1-позитивным распространенным НМРЛ, снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов до 3-ей или 4-ой степени отмечалось с частотой 4% и 13%, соответственно.

Мониторинг развернутого анализа крови, включая лейкоцитарную формулу, следует проводить по показаниям, и с большей частотой, если отмечается развитие отклонений 3-ей или 4-ой степени, лихорадки или инфекционного процесса. По вопросу лечения пациентов с отклонениями в гематологических лабораторных анализах см. раздел 4.2.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83-00-73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Лечение передозировки кризотинибом должно включать общие поддерживающие меры. Антидота препарата Ксалкори не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK).

Код АТХ: L01ED01

Механизм действия

Кризотиниб является селективным низкомолекулярным ингибитором рецепторной тирозинкиназы (RTK) ALK и ее онкогенных вариантов (т.е. продуктов слияния ALK и ее отдельных мутаций). Кризотиниб также является ингибитором рецепторов фактора роста гепатоцитов (HGFR, c-Met) семейства RTK, ROS1 (c-ros) и нантского рецептора (Recepteur d'Origine Nantais - RON) семейства RTK. Кризотиниб в зависимости от концентрации степени ингибирует активность ALK, ROS1 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 ассоциированный с микротрубочками протеиноподобный эхинодерм 4 типа [EML4]-ALK и нуклеофосмин [NPM]-ALK), белки слияния ROS1, либо демонстрирующих амплификацию локусов генов *ALK* или *MET*. У мышей с ксенотрансплантатами опухоли, экспрессирующей продукты слияния ALK, кризотиниб продемонстрировал противоопухолевую активность, включая выраженный циторедуктивный противоопухолевый эффект. 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 значительное противоопухолевое действие в исследованиях на мышах с ксенотрансплантатами опухолей, которые были получены при использовании панели клеточных линий NIH-3T3, созданных с целью экспрессии ключевых слияний ROS1, обнаруженных в опухолях человека. Противоопухолевое действие кризотиниба зависело от дозы и коррелировало с подавлением фосфорилирования ROS1 *in vivo*.

Клиническая эффективность и безопасность

ALK-позитивный распространенный НМРЛ, у пациентов ранее не получавших лечение - рандомизированное исследование 1014 3-ей фазы

Эффективность и безопасность кризотиниба при лечении пациентов с ALK-позитивным распространенным метастатическим НМРЛ, ранее не получавших системную терапию по поводу распространенной стадии заболевания, были продемонстрированы в международном рандомизированном открытом исследовании 1014.

Популяция для полного анализа включала 343 пациента с ALK-позитивным распространенным НМРЛ, верификация которого проводилась методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) до проведения рандомизации: 172 пациента были рандомизированы в группу кризотиниба и 171 пациент был рандомизирован в группу химиотерапии (пеметрексед + карбоплатин или цисплатин; до 6 циклов терапии). Демографические характеристики и параметры заболевания общей популяции были следующими: 62% - женщины, медиана возраста - 53 года, функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) до лечения – 0 или 1 (95%), 51% - лица европеоидной расы и 46% - монголоидной расы, 4% - курильщики в настоящее время, 32% - курили в прошлом и 64% - никогда не курили. Параметры заболевания общей популяции были следующими: метастазы имелись у 98% пациентов, у 92% пациентов при гистологическом исследовании опухоль была классифицирована как аденокарцинома и у 27% пациентов имелись метастазы в головной мозг.

Пациенты могли продолжать лечение кризотинибом и после прогрессирования заболевания, установленного в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST), по решению исследователя в том случае, если терапия все еще приносила пациенту клиническую пользу. 65 из 89 (73%) пациентов, получавших кризотиниб, и 11 из 132 (8,3%) пациентов, получавших химиотерапию, продолжили лечение в течение, как минимум, 3 недель после объективно диагностированного прогрессирования заболевания. Пациенты, рандомизированные в группу химиотерапии, могли перейти на получение кризотиниба при прогрессировании заболевания, установленного в соответствии с критериями RECIST, подтвержденного при независимой рентгенологической оценке (IRR). Сто сорок четыре (84%) пациента в группе получавших химиотерапию, впоследствии перешли на прием кризотиниба.

По оценке IRR кризотиниб значительно продлевал выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), что являлось первичной целью исследования, по сравнению с химиотерапией. Преимущество кризотиниба в отношении ВБП наблюдалось во всех

подгруппах пациентов, выделенных на основании исходных характеристик, таких как возраст, пол, раса, статус курильщика, время с момента постановки диагноза, функциональный статус по шкале ECOG и наличие метастазов в головной мозг. Наблюдалось численное улучшение общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших кризотиниб, хотя это улучшение не было статистически значимым. Данные эффективности, полученные в рандомизированном исследовании 1014 3-ей фазы обобщены в таблице 4, кривые Каплана-Мейера относительно ВБП и ОВ отражены на рисунке 1 и 2, соответственно.

Таблица 4. Результаты эффективности, полученные в рандомизированном исследовании 1014 фазы 3 (популяция для полного анализа) у пациентов с ранее нелеченым ALK-позитивным распространенным НМРЛ*

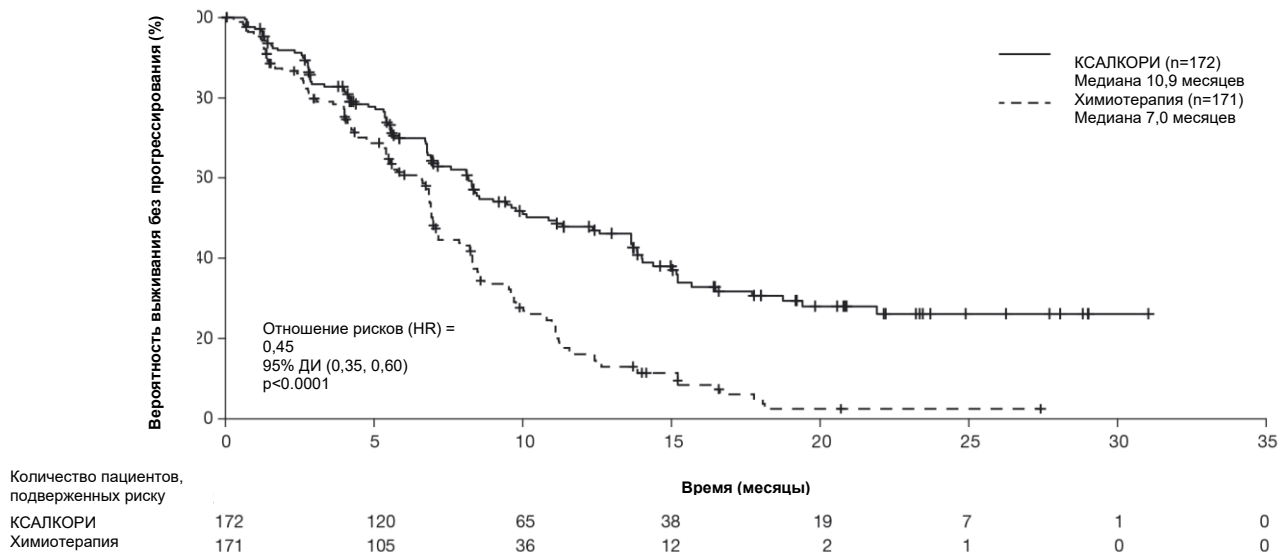
Параметр эффективности	Кризотиниб (N = 172)	Химиотерапия (N = 171)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (по оценке IRR)		
Количество событий, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
ОР (95% ДИ) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
значение p ^c	< 0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) ^d		
Количество летальных исходов, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	Н/Д (45,8; Н/Д)	47,5 (32,2; Н/Д)
ОР (95% ДИ) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
значение p ^c	0,0489	
Вероятность выживания через 12 месяцев ^d , % (95% ДИ)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Вероятность выживания через 18 месяцев ^d , % (95% ДИ)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Вероятность выживания через 48 месяцев ^d , % (95% ДИ)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Частота объективного ответа (по оценке IRR)		

Частота объективного ответа, % (95% ДИ)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
значение p ^f	< 0,0001	
Продолжительность ответа		
Месяцы ^g (95% ДИ)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Сокращения: ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков (Hazard Ratio (HR)); IRR - независимая рентгенологическая оценка; N/n - количество пациентов; Н/Д - не достигнут; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ОВ - общая выживаемость

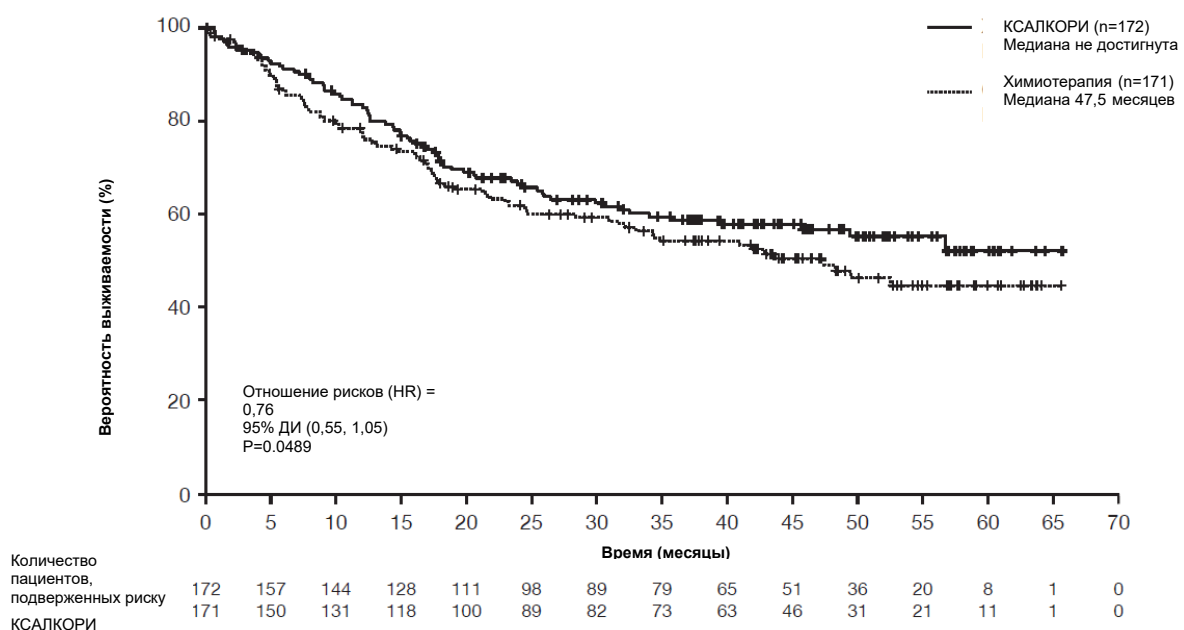
- * ВБП, частота объективного ответа и длительность ответа основаны на дате завершения сбора данных 30 ноября 2013 г.; ОВ основана на дате последнего визита последнего пациента 30 ноября 2016 г. и представляет медианное время последующего наблюдения приблизительно 46 месяцев.
- a Медиана ВБП составила 6,9 месяцев (95% ДИ: 6,6; 8,3) для пеметрекседа/цисплатины (ОР =0,49; $p<0,0001$ для кризотиниба по сравнению с пеметрекседом/цисплатином) и 7,0 месяцев (95% ДИ: 5,9,8,3) для пеметрекседа/карбоплатина (ОР=0,45; $p<0,0001$ для кризотиниба по сравнению с пеметрекседом/карбоплатином).
- b На основании стратифицированного анализа пропорциональных рисков Кокса.
- c На основании стратифицированного лог критерия (1-стороннего).
- d Обновлено на основании финального анализа ОВ. Результаты анализа ОВ не были скорректированы с учетом возможных искажающих эффектов перехода на другую терапию (144 [84 %] пациента в группе химиотерапии получали в последующем терапию кризотинибом).
- e Частота объективного ответа (ЧОО) составила 47% (95% ДИ: 37; 58) для пеметрекседа/цисплатина ($p<0,0001$ при сравнении с кризотинибом) и 44% (95% ДИ: 32; 55) для пеметрекседа/карбоплатина ($p<0,0001$ по сравнению с кризотинибом).
- f На основании стратифицированного анализа методом Кохрана-Мантеля-Хензеля (2-стороннего).
- g Оценка по методу Каплана-Мейера.

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (по данным IRR) у пациентов ранее не получавших лечение по поводу ALK-позитивного распространенного НМРЛ в зависимости от групп лечения в рандомизированном исследовании 1014 фазы 3 (популяция для полного анализа)



Сокращения: ДИ = доверительный интервал; n = количество пациентов; p = значение p.

Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости у пациентов ранее не получавших лечение по поводу ALK-позитивного распространенного НМРЛ в зависимости от групп лечения в рандомизированном исследовании 1014 фазы 3 (популяция для полного анализа)



Сокращения: ДИ = доверительный интервал; n = количество пациентов; p = значение p.

У пациентов, ранее получавших лечение по поводу метастазов в головной мозг, наличие которых было подтверждено на исходном уровне, медиана времени до прогрессирования интракраниальных опухолевых очагов (IC-TTP) составляла 15,7 месяцев в группе кризотиниба (n=39) и 12,5 месяцев в группе химиотерапии (n=40) (OR=0,45 [95% ДИ: 0,19; 1,07]; 1-стороннее значение $p=0,0315$). У пациентов без метастазов в головной мозг на исходном уровне медиана IC-TTP достигнута не была как в группе кризотиниба (n=132), так и в группе химиотерапии (n=131) (OR=0,69 [95% ДИ: 0,33; 1,45]; 1-стороннее значение $p=0,1617$).

Оценка симптомов, сообщаемых пациентами, а также глобальная оценка качества жизни производилось с помощью опросника EORTC QLQ-C30 и его модуля, специфического для рака легкого (EORTC QLQ-LC13). Всего 166 пациентов в группе кризотиниба и 163 пациента в группе химиотерапии заполнили опросники EORTC QLQ-C30 и LC-13 на исходном уровне и, по крайней мере, 1 раз во время последующих визитов. В группе кризотиниба наблюдалось значительно более выраженное улучшение глобального качества жизни по сравнению с группой химиотерапии (общая разница от исходных показателей составила 13,8; $p < 0,0001$).

Время до ухудшения состояния (TTD) определялось как первое увеличение счета на ≥ 10 баллов от исходного уровня таких симптомов как боль в области грудной клетки, кашель или одышка согласно опроснику EORTC QLQ-LC13.

Кризотиниб улучшал симптомы, существенно увеличивая время до ухудшения состояния (TTD) по сравнению с химиотерапией (медиана: 2,1 месяца против 0,5 месяца; отношение рисков 0,59; 95% ДИ: 0,45; 0,77; лог-ранговое 2-стороннее значение p с поправкой по методу Хокберга=0,0005).

ALK-позитивный распространенный НМРЛ, у пациентов ранее получавших лечение - рандомизированное исследование 1007 фазы 3

Эффективность и безопасность применения кризотиниба в лечении пациентов с ALK-позитивным метастатическим НМРЛ, ранее получавших системную терапию по поводу распространенной стадии заболевания, были продемонстрированы в международном рандомизированном открытом исследовании 1007.

Популяция полного анализа включала 347 пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ, верификация которого проводилась методом FISH до проведения рандомизации. 173 пациента были рандомизированы в группу кризотиниба и 174 пациента были рандомизированы в группу получавших химиотерапию (пеметрексед или доцетаксел). Демографические характеристики и параметры заболевания общей популяции были следующими: 56% - женщины, медиана возраста - 50 лет, функциональный статус по шкале ECOG на исходном уровне – 0 (39%) или 1 (52%), 52% - лица европеоидной расы и 45% - монголоидной расы, 4% - курильщики в настоящее время, 33% - курили в прошлом и 63% - никогда не курили, у 93% пациентов имелись метастазы и у 93% пациентов при гистологическом исследовании опухоль была классифицирована как аденокарцинома.

Пациенты могли продолжать терапию кризотинибом после прогрессирования заболевания, установленного в соответствии с критериями RECIST, по решению исследователя в том случае, если это лечение, все еще имело клиническую пользу. 58 из 84 (69%) пациентов, получавших кризотиниб, и 17 из 119 (14%) пациентов, получавших химиотерапию, продолжили лечение в течение, как минимум, 3 недель после объективно диагностированного прогрессирования заболевания. Пациенты, рандомизированные в группу химиотерапии, могли перейти на получение кризотиниба при прогрессировании заболевания, установленного в соответствии с критериями RECIST, подтвержденного при независимой рентгенологической оценке (IRR).

По оценке IRR, кризотиниб значительно продлевал выживаемость без прогрессирования (ВБП), что являлось первичной целью исследования, по сравнению с химиотерапией. Преимущество кризотиниба в отношении ВБП наблюдалось во всех подгруппах, выделенных на основании исходных характеристик пациентов, таких как возраст, пол, раса, статус курильщика, время с момента постановки диагноза, функциональный статус по шкале ECOG, наличие метастазов в головной мозг и предшествующая терапия ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR TK1).

Данные эффективности, полученные в исследовании 1007, обобщены в таблице 5, кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) отражены на рисунке 3 и 4, соответственно.

Таблица 5. Результаты эффективности, полученные в рандомизированном исследовании 1007 фазы 3 (популяция для полного анализа) у пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ, ранее получавших лечение*

Параметр эффективности	Кризотиниб (N = 173)	Химиотерапия (N = 174)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (по оценке IRR)		
Количество случаев, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Тип события, n (%)		
Прогрессирование заболевания	84 (49%)	119 (68%)
Летальный исход без объективного прогрессирования	16 (9%)	8 (5%)
Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
ОР (95% ДИ) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
p-значение ^c	< 0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) ^d		
Количество летальных исходов, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	21,7 (18,9; 30,5	21,9 (16,8; 26,0)
ОР (95% ДИ) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
p-значение ^c	0,1145	
Вероятность выживания через 6 месяцев ^e , % (95% ДИ)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Вероятность выживания через 1 год ^e , % (95% ДИ)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Частота объективного ответа (по оценке IRR)		
Частота объективного ответа, % (95% ДИ)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
p-значение ^g	< 0,0001	
Продолжительность ответа		
Медиана ^e , Месяцы (95% ДИ)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

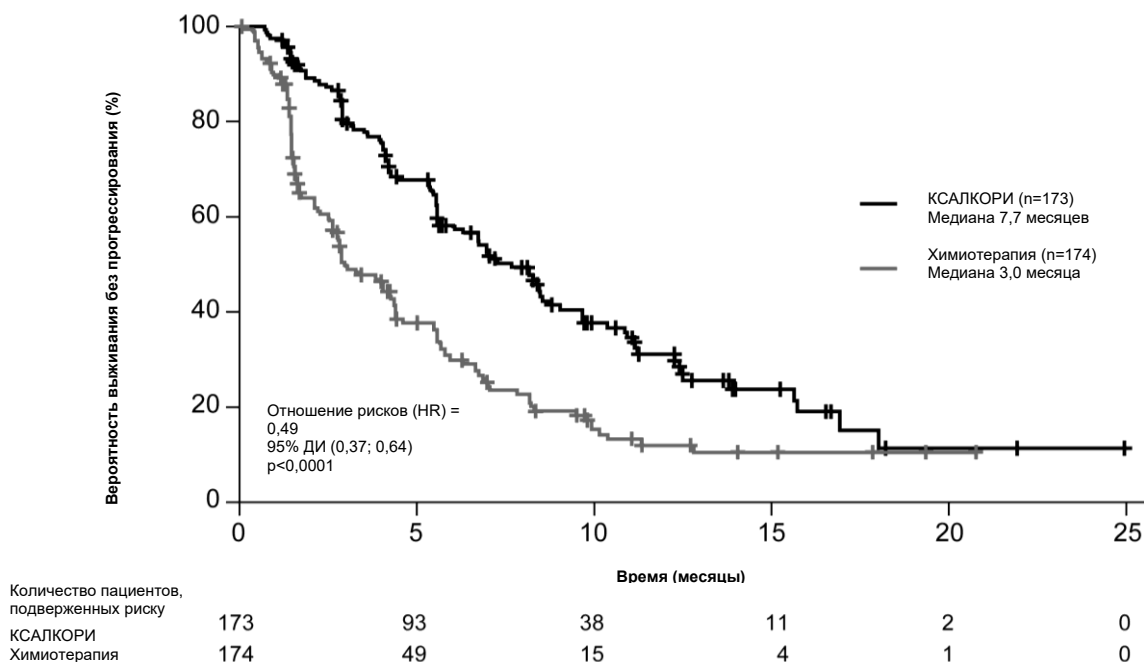
Сокращения: ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков (Hazard Ratio (HR)); IRR - независимая рентгенологическая оценка; N/n - количество пациентов; ЧОО - частота объективного ответа; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ОВ - общая выживаемость.

* ВБП, частота объективного ответа и длительность ответа основаны на дате завершения сбора данных 30

марта 2012 г.; ОВ основана на дате завершения сбора данных 31 августа 2015 г.

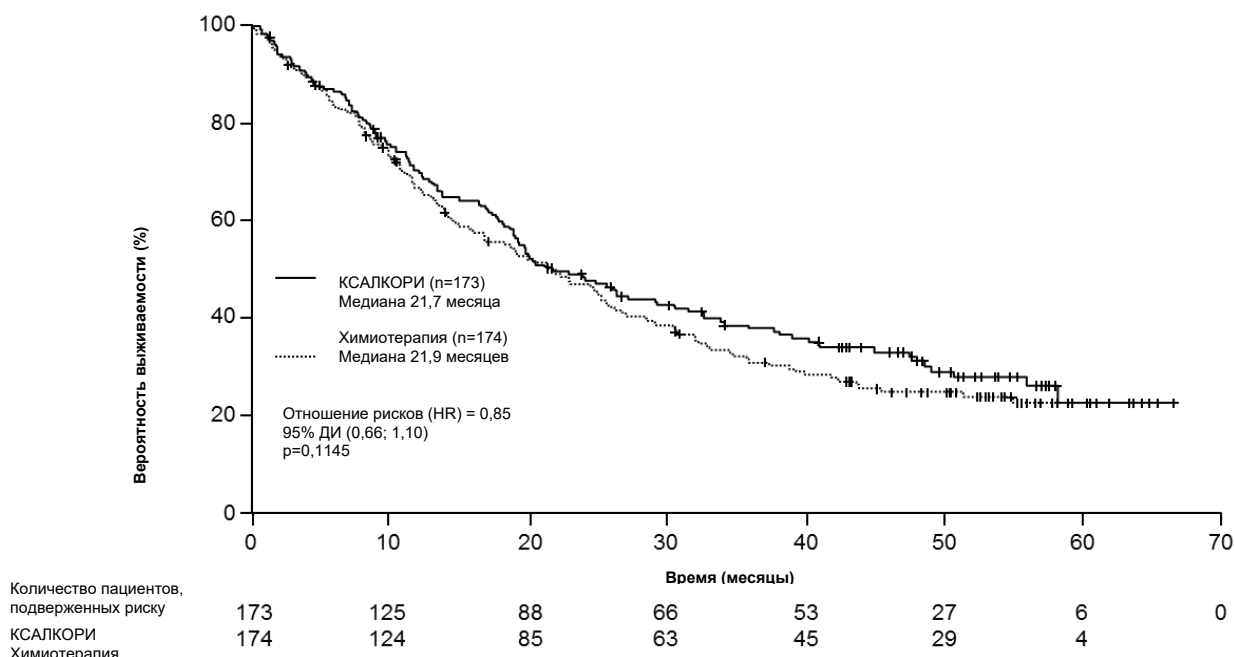
- a Медиана ВБП составила 4,2 месяца (95% ДИ: 2,8; 5,7) для пеметрекседа (ОР = 0,59; $p = 0,0004$ при сравнении кризотиниба с пеметрекседом) и 2,6 месяца (95% ДИ: 1,6; 4,0) для доцетаксела (ОР = 0,30; $p < 0,0001$ при сравнении кризотиниба с доцетакселом).
- b На основании стратифицированного анализа пропорциональных рисков Кокса.
- c На основании стратифицированного лог-рангового критерия (1-стороннего).
- d Обновлено на основании заключительного анализа ОВ. В заключительный анализ общей выживаемости (ОВ) не вносилась поправка на потенциально влияющий фактор перекрестного дизайна (154 [89%] пациента впоследствии получали терапию кризотинибом).
- e Оценка по методу Каплана-Мейера.
- f Частота объективного ответа (ЧОО) составила 29% (95% ДИ: 21; 39) для пеметрекседа ($p < 0,0001$ при сравнении с кризотинибом) и 7% (95% ДИ: 2; 16) для доцетаксела ($p < 0,0001$ при сравнении с кризотинибом).
- g На основании стратифицированного анализа методом Кохрана-Мантеля-Хензеля (2-стороннего).

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (по данным IRR) у пациентов, ранее получавших лечение по поводу ALK-позитивного распространенного НМРЛ в зависимости от групп лечения в рандомизированном исследовании 1007 фазы 3 (популяция для полного анализа)



Сокращения: ДИ = доверительный интервал; n = количество пациентов; p = значение p.

Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости у пациентов, ранее получавших лечение по поводу ALK-позитивного распространенного НМРЛ в зависимости от группы лечения в рандомизированном исследовании 1007 фазы 3 (популяция для полного анализа)



Сокращения: ДИ = доверительный интервал; n = количество пациентов; p = значение p.

В рандомизированное исследование 1007 фазы 3 были включены 52 пациента, получавших кризотиниб, и 57 пациентов, получавших химиотерапию, ранее получавших или не получавших лечение по поводу бессимптомных метастазов в головной мозг. Частота контроля интракраниального опухолевого процесса (Intracranial Disease Control Rate - IC-DCR) через 12 недель составила 65% и 46% у пациентов, получавших кризотиниб и химиотерапию, соответственно.

Оценка симптомов, сообщаемых пациентами, а также глобальная оценка качества жизни производились с помощью основного опросника EORTC QLQ-C30 и его модуля, специфического для рака легкого (EORTC QLQ-LC13) в начале исследования (1 день 1 цикла) и в 1 день каждого последующего цикла терапии.

В целом, 162 пациента в группе кризотиниба и 151 пациент в группе химиотерапии заполнили опросники EORTC QLQ-C30 и LC-13 на исходном уровне и, по крайней мере, 1 раз во время последующих визитов.

У пациентов, сообщавших о боли в области грудной клетки, одышке или кашле, кризотиниб улучшал симптомы, существенно увеличивая время до ухудшения состояния (медиана:

4,5 месяца против 1,4 месяца), по сравнению с химиотерапией (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,37; 0,66; лог-ранговое 2-стороннее значение p с поправкой по методу Хокберга $<0,0001$).

Кризотиниб продемонстрировал существенно более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с химиотерапией в отношении алопеции (циклы со 2 по 15; $p<0,05$), кашля (циклы со 2 по 20; $p<0,0001$), одышки (циклы со 2 по 20; $p<0,0001$), кровохаркания (циклы со 2 по 20; $p<0,05$), боли в руке или плече (циклы со 2 по 20; $p<0,0001$), боли в области грудной клетки (циклы со 2 по 20; $p<0,0001$) и боли в других частях тела (циклы со 2 по 20; $p<0,05$). Кризотиниб приводил к существенно менее выраженному ухудшению состояния относительно исходного уровня в отношении периферической нейропатии (циклы с 6 по 20; $p<0,05$), дисфагии (циклы с 5 по 11; $p<0,05$) и стоматита (циклы со 2 по 20; $p<0,05$) по сравнению с химиотерапией.

Прием кризотиниба приводил к улучшению глобального качества жизни, при этом в группе, получавших кризотиниб, наблюдалось более выраженное изменение относительно исходного уровня по сравнению с группой, получавших химиотерапию (циклы со 2 по 20; $p<0,05$).

Несравнимые исследования ALK-позитивного распространенного НМРЛ

Применение кризотиниба в лечении ALK-позитивного распространенного НМРЛ изучалось в 2 мультинациональных несравнимых исследованиях (исследования 1001 и 1005). Из включенных в эти исследования пациентов, пациенты, описанные ниже, ранее получали системное лечение по поводу местно-распространенного или метастатического заболевания. Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях являлась частота объективного ответа (ЧОО) в соответствии с критериями RECIST.

Всего 149 пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ, в том числе 125 пациентов, ранее получавших лечение по поводу ALK-позитивного распространенного НМРЛ, было включено в исследование 1001 на момент окончания сбора данных для проведения анализа ВБП и ЧОО. Демографические характеристики и параметры заболевания были следующими: 50% - женщины, медиана возраста - 51 год, функциональный статус по шкале ECOG на исходном уровне - 0 (32%) или 1 (55%), 61% - лица европеоидной расы и 30% - монголоидной расы, менее 1% - курильщики в настоящий момент, 27% курили в прошлом и 72% никогда не курили, у 94% пациентов имелись метастазы и у 98% пациентов при гистологическом исследовании опухоль была

классифицирована как аденокарцинома. Медиана продолжительности лечения составила 42 недели.

Всего 934 пациента с ALK-позитивным распространенным НМРЛ получали кризотиниб в исследовании 1005 на момент окончания сбора данных для проведения анализа ВБП и ЧОО. Демографические характеристики и параметры заболевания были следующими: 57% - женщины, медиана возраста - 53 года, функциональный статус по шкале ECOG на исходном уровне - 0/1 (82%) или 2/3 (18%), 52% - лица европеоидной расы и 44% - монголоидной расы, 4% курильщики в настоящий момент, 30% курили в прошлом и 66% никогда не курили, у 92% пациентов имелись метастазы и у 94% - при гистологическом исследовании опухоль была классифицирована как аденокарцинома. Медиана продолжительности лечения составила 23 недели. Пациенты могли продолжать назначенное лечение после прогрессирования заболевания, установленного по критериям RECIST, по усмотрению исследователя. 77 из 106 пациентов (73%) продолжили лечение кризотинибом как минимум в течение 3 недель после объективно диагностированного прогрессирования заболевания. Данные эффективности, полученные в исследованиях 1001 и 1005 приведены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты эффективности лечения ALK-позитивного распространенного НМРЛ, исследования 1001 и 1005

Параметр эффективности	Исследование 1001	Исследование 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Частота объективного ответа ^b [% (95% ДИ)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Время до ответа опухоли [медиана (диапазон)], недели	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Длительность ответа ^c [медиана (95% ДИ)], недели	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Выживаемость без прогрессирования ^c [медиана (95% ДИ)], месяцы	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	N=154 ^e	N=905 ^e
Количество летальных исходов, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Общая выживаемость ^c [медиана % (95% ДИ)], месяцы	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Сокращения: ДИ - доверительный интервал; N/n - количество пациентов; ВВП - выживаемость без прогрессирования.

- a Даты окончания сбора данных: 01 июня 2011г. (исследование 1001) и 15 февраля 2012г. (исследование 1005).
- b Оценка ответа на терапию не проводилась у трех пациентов в исследовании 1001 и у 42 пациентов в исследовании 1005.
- c Оценка проводилась по методу Каплана-Мейера.
- d Данные ВВП исследования 1005 включали 807 пациентов (установленных методом FISH) в популяции для оценки безопасности (дата окончания сбора данных 15 февраля 2012 г.).
- e Дата окончания сбора данных 30 ноября 2013 г.

ROS1-позитивный распространенный НМРЛ

Применение кризотиниба в виде монотерапии для лечения распространенного ROS1-позитивного НМРЛ изучалось в многоцентровом международном исследовании 1001 с одной группой. В общей сложности в исследование на момент окончания сбора данных были включены 53 пациента с ROS1-позитивным распространенным НМРЛ, в число которых входили 46 ранее получавших лечение пациентов с ROS1-позитивным распространенным НМРЛ и ограниченное количество пациентов (N=7), не получавших ранее системной терапии. Первичной конечной точкой оценки эффективности была ЧОО согласно критериям RECIST. Вторичные конечные точки включали время до ответа опухоли (ВДОО), длительность ответа (ДО), ВВП и ОВ. Пациенты получали кризотиниб в дозе 250 мг перорально 2 раза в сутки.

Демографические характеристики были следующими: 57% женщины; медиана возраста — 55 лет; функциональный статус по шкале ECOG на исходном уровне - 0 или 1 (98%) или 2 (2%); 57% - лица европеоидной расы, 40% — монголоидной расы; 25% курили в прошлом, 75 % никогда не курили. Параметры заболевания были следующими: у 94% пациентов имелись метастазы, у 96 % пациентов при гистологическом исследовании опухоль была классифицирована как аденокарцинома, и 13% пациентов не получали ранее системной терапии по поводу метастатического заболевания.

В исследование 1001 включали только пациентов с распространенным ROS1-позитивным НМРЛ. У большинства пациентов ROS1-позитивный НМРЛ был верифицирован методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Медиана продолжительности лечения составляла 22,4 месяца (95% ДИ: 15,0; 35,9). Было зарегистрировано 6 полных ответов и 32 частичных ответа, что соответствовало ЧОО 72% (95% ДИ: 58%, 83%). Медиана ДО достигнута к 24,7 месяцам (95% ДИ: 15,2; 45,3). Объективный ответ опухоли составил 50%

в течение первых 8 недель лечения. Медиана ВВП на момент завершения сбора данных составляла 19,3 месяца (95% ДИ: 15,2; 39,1). На момент окончания сбора данных медиана ОВ была 51,4 месяца (95% ДИ: 29,3; НД).

Данные по эффективности, полученные у пациентов с ROS1-позитивным распространенным НМРЛ в исследовании 1001, приведены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности лечения у пациентов с ROS1-позитивным распространенным НМРЛ в исследовании 1001

Параметр эффективности	Исследование 1001 N = 53 ^a
Частота объективных ответов (% (95 % ДИ))	72 (58; 83)
Время до ответа опухоли [медиана (диапазон)], недели	8 (4; 104)
Длительность ответа ^b (медиана (95 % ДИ)), месяцы	24,7 (15,2; 45,3)
Выживаемость без прогрессирования ^b (медиана (95 % ДИ)), месяцы	19,3 (15,2; 39,1)
ОВ ^b [медиана (95% ДИ)] месяцы	51,4 (29,3; НД)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, N — количество пациентов, НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость. ОВ основана на медиане продолжительности наблюдения до 63 месяцев.

a Дата окончания сбора данных 30 июня 2018 г.

b Оценка проводилась по методу Каплана-Мейера.

Гистологические типы, отличные от аденокарциномы

В рандомизированные исследования 1014 и 1007 3-ей фазы был включен 21 пациент, ранее не получавший лечение, и 12 пациентов, ранее получавших лечение по поводу ALK-позитивного распространенного НМРЛ неаденокарциномного гистологического типа, соответственно. Данные подгруппы пациентов были слишком малочисленны для того, чтобы можно было сделать достоверные выводы. Следует отметить, что в группу кризотиниба в исследовании 1007 не было включено ни одного пациента с плоскоклеточной карциномой (ПКК) и пациенты с ПКК не были включены в исследование 1014, поскольку в качестве препарата сравнения в данном исследовании использовался пеметрексед.

Данные получены на основании поддающихся оценке ответов у 45 пациентов, ранее получавших лечение по поводу НМРЛ неаденокарциномного гистологического типа (включая 22 пациента с ПКК) в исследовании 1005. Частичный ответ наблюдался у 20 из 45 пациентов с неаденокарциномным гистологическим типом НМРЛ при ЧОО 44% и у 9 из 22

пациентов с ПКС НМРЛ при ЧОО 41%, значения которых были меньше ЧОО, полученных в исследовании 1005 (54%) для всех пациентов.

Повторное лечение кризотинибом

Данные по безопасности и эффективности повторного лечения кризотинибом пациентов, получавших кризотиниб в предыдущих линиях терапии, отсутствуют.

Лица пожилого возраста

Из 171 пациента с ALK-позитивным НМРЛ, получавшего кризотиниб в рандомизированном исследовании 1014 фазы 3, 22 (13%) были в возрасте 65 лет или старше. Из 109 пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получавших кризотиниб в результате перехода в данную группу из группы химиотерапии, 26 пациентов (24%) были в возрасте 65 лет или старше. Из 172 пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получавших кризотиниб в рандомизированном исследовании 1007 фазы 3, 27 (16%) были в возрасте 65 лет или старше. Из 154 и 1063 пациентов с ALK-позитивным НМРЛ в несравнительных исследованиях 1001 и 1005, 22 (14%) и 173 (16%) были в возрасте 65 лет или старше, соответственно. Частота развития нежелательных реакций у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, в целом, была схожей среди пациентов < 65 лет и пациентов ≥ 65 лет за исключением отеков и запора, которые регистрировались в исследовании 1014 с большей частотой (разница ≥ 15%) у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, получавших кризотиниб. Возраст пациентов в группе кризотиниба в рандомизированных исследованиях фазы 3 1007 и 1014, а также несравнительном исследовании 1005 не превышал 85 лет. Из 154 пациентов, принимавших участие в несравнительном исследовании 1001, 1 пациент с ALK-позитивным НМРЛ был в возрасте > 85 лет (см. также раздел 4.2 и 5.2). В несравнительном исследовании 1001 из 53 пациентов с ROS1-позитивным НМРЛ 15 (28 %) пациентов были в возрасте 65 лет или старше. ROS1-позитивные пациенты в возрасте старше 85 лет в исследовании 1001 отсутствовали.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного перорального приема кризотиниба натощак среднее время достижения максимальной концентрации составляет от 4 до 6 ч. 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 снижал значения AUC_{inf} и C_{max} приблизительно на 14 %. Таким образом, кризотиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

Среднее геометрическое объема распределения (V_{ss}) кризотиниба составило 1772 л после внутривенного введения препарата в дозе 50 мг, что указывает на экстенсивное распределение препарата в тканях.

Связывание кризотиниба с белками плазмы крови *in vitro* вне зависимости от концентрации составляет 91%. Результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что кризотиниб является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр).

Биотрансформация

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 О-деалкилирование с последующим конъюгированием О-деалкилированных метаболитов в фазе 2.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что кризотиниб ингибирует активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A в степени, зависимой от времени (см. раздел 4.5). Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования метаболизма лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6, маловероятно.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что кризотиниб является слабым ингибитором УДФГТ1A1 и УДФГТ2B7 (см. раздел 4.5). Однако в исследованиях *in vitro* было показано, что клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования метаболизма лекарственных средств, являющихся субстратами ферментов УДФГТ1A4, УДФГТ1A6 или УДФГТ1A9, маловероятно.

Исследования *in vitro* на гепатоцитах человека показали, что клинически значимое

лекарственное взаимодействие в результате опосредованной кризотинибом индукции метаболизма лекарственных средств, являющихся субстратами CYP1A2, маловероятно.

Элиминация

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

При однократном приеме 250 мг кризотиниба, меченого радиоактивным изотопом, здоровыми добровольцами 63% и 22% принятой дозы выводилось 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.

Совместное применение с лекарственными средствами, являющимися субстратами переносчиков

Кризотиниб является ингибитором Р-гликопротеина (P-gp) *in vitro*. В связи с этим кризотиниб способен повышать концентрации совместно принимаемых лекарственных препаратов, являющихся субстратами Р-gp, в плазме крови (см. раздел 4.5).

Кризотиниб является ингибитором OCT1 и OCT2 *in vitro*. Таким образом, кризотиниб способен повышать концентрации совместно принимаемых лекарственных препаратов, являющихся субстратами OCT1 или OCT2, в плазме крови (см. раздел 4.5).

В клинически значимых концентрациях *in vitro* кризотиниб не ингибировал захват клетками печени человека белков-переносчиков органических анионов (organic anion transporting polypeptide — OATP) (OATP)1B1 или OATP1B3 или захват клетками почек белков-переносчиков органических анионов (OAT)1 или OAT3. Поэтому маловероятно, что будут происходить межлекарственные взаимодействия в результате опосредованного кризотинибом ингибирования захвата в печени или почках препаратов, являющихся субстратами для этих белков-переносчиков.

Влияние на протеины других переносчиков

В клинически значимых концентрациях кризотиниб не является ингибитором BSEP *in vitro*.

Печеночная недостаточность

Кризотиниб в значительной степени метаболизируется печенью.

Пациенты с легкой (с уровнем АСТ > ВГН и уровнем общего билирубина ≤ ВГН, либо любым уровнем АСТ и уровнем общего билирубина > ВГН, но ≤ 1,5 × ВГН), средней (с любым уровнем АСТ и уровнем общего билирубина > 1,5 × ВГН и ≤ 3 × ВГН) или тяжелой (с любым уровнем АСТ и уровнем общего билирубина > 3 × ВГН) степенью нарушения функции печени и пациенты с нормальной (с уровнями АСТ и общего билирубина ≤ ВГН) функцией печени, которые выступали в качестве подобранных контрольных пациентов для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени, были включены в открытое не рандомизированное клиническое исследование (исследование 1012) на основании классификации NCI.

После приема кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза в сутки у пациентов с легкой степенью нарушения функции печени (N = 10) наблюдалось сходное системное воздействие кризотиниба в равновесном состоянии, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (N = 8), с соотношениями среднегеометрических значений площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC_{daily}) и C_{max} в равновесном состоянии 91,1 % и 91,2 %, соответственно. Не рекомендуется проводить коррекцию начальной дозы для пациентов с легкой степенью нарушения функции печени.

После приема кризотиниба в дозе 200 мг 2 раза в сутки у пациентов со средней степенью нарушения функции печени (N = 8) наблюдалось более высокое системное воздействие кризотиниба в равновесном состоянии по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (N = 9) с той же дозой, с соотношениями среднегеометрических значений AUC_{daily} и C_{max} 150 % и 144 %, соответственно. Однако системное воздействие кризотиниба у пациентов со средней степенью нарушения функции печени при приеме в дозе 200 мг 2 раза в сутки было сопоставимо с тем, что наблюдалось у пациентов с нормальной функцией печени при приеме в дозе 250 мг 2 раза в сутки с соотношениями среднегеометрических значений AUC_{daily} и C_{max} 114 % и 109 %, соответственно.

Параметры системного воздействия кризотиниба AUC_{daily} и C_{max} у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (N = 6), получавших кризотиниб в дозе 250 мг 1 раз в сутки, составляли примерно 64,7 % и 72,6 %, соответственно, от таковых среди пациентов с нормальной функцией печени, получавших дозу 250 мг 2 раза в сутки.

Коррекция дозы кризотиниба рекомендуется при назначении кризотиниба пациентам со средней или тяжелой степенью нарушения функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4).

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью легкой ($60 \leq \text{КК} < 90$ мл/мин) и средней степени тяжести ($30 \leq \text{КК} < 60$ мл/мин) были включены в несравнительные исследования 1001 и 1005. Проводилась оценка влияния функции почек (определяемой по исходному КК) на наблюдаемые минимальные концентрации кризотиниба в равновесном состоянии ($C_{\text{trough,ss}}$). В исследовании 1001, скорректированное геометрическое среднее $C_{\text{trough,ss}}$ в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью легкой ($n=35$) и средней ($n=8$) степени тяжести было на 5,1% и 11% выше, соответственно, таковых значений у пациентов с нормальной функцией почек. В исследовании 1005, скорректированное геометрическое среднее $C_{\text{trough,ss}}$ в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью легкой ($n=191$) и средней ($n=65$) степени тяжести было на 9,1% и 15% выше, соответственно, таковых значений у пациентов с нормальной функцией почек. Кроме того, популяционный фармакокинетический анализ с использованием данных исследований 1001, 1005 и 1007 показал, что КК не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику кризотиниба. В связи с незначительным повышением воздействия кризотиниба (5-15%) у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции начальной дозы не требуется.

После однократного применения кризотиниба в дозе 250 мг у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($\text{КК} < 30$ мл/мин), не требующей проведения перитонеального диализа или гемодиализа, AUC_{inf} и C_{max} кризотиниба повышались по сравнению со значениями, наблюдающимися у пациентов с нормальной функцией почек, на 79% и 34%, соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не требующей проведения перитонеального диализа или гемодиализа, рекомендуется проводить коррекцию дозы кризотиниба (см. раздел 4.2 и 4.4).

Возраст

По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных исследований 1001, 1005 и 1007, возраст не оказывает влияние на фармакокинетику кризотиниба (см. разделы 4.2 и 5.1).

Масса тела и пол

По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных исследований 1001, 1005 и 1007, клинически значимого влияния массы тела или пола на фармакокинетику кризотиниба не выявлено.

Этническая принадлежность

По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных исследований 1001, 1005 и 1007, прогнозируемое значение площади под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUC_{ss}) (95% ДИ) у представителей монголоидной расы ($n=523$) было на 23-37% выше, чем у представителей других рас ($n=691$).

В исследованиях с участием пациентов с ALK-позитивным НМРЛ ($n=1669$) у представителей монголоидной расы ($n=753$) регистрировались следующие нежелательные реакции с абсолютной разницей $\geq 10\%$ по сравнению с представителями других рас ($n=916$): повышение активности трансаминаз, снижение аппетита, нейтропения и лейкопения. Нежелательных реакций с абсолютной разницей $\geq 15\%$ зарегистрировано не было.

Пациенты пожилого возраста

По данной подгруппе пациентов имеется ограниченная информация (см. разделы 4.2 и 5.1). По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных исследований 1001, 1005 и 1007, возраст не оказывает влияния на фармакокинетику кризотиниба.

Электрофизиология сердца

У пациентов с ALK или ROS1-позитивным НМРЛ, получавших кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза в сутки, проводилась оценка способности кризотиниба удлинять интервал QT. Для того, чтобы оценить влияние кризотиниба на длительность интервала QT проводилось трехкратное снятие ЭКГ после однократного применения препарата и в равновесном состоянии. При автоматической обработке ЭКГ у 34 из 1619 пациентов (2,1%), которым была выполнена ЭКГ как минимум 1 раз после оценки исходного состояния, QTcF был ≥ 500 мс, и у 79 из 1585 пациентов (5,0%) которым была выполнена ЭКГ исходно и как минимум 1 раз после оценки исходного состояния, было выявлено удлинение QTcF ≥ 60 мс по сравнению с исходным значением (см. раздел 4.4).

У 52 пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получавших кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза в сутки, было проведено подисследование ЭКГ, в котором анализ ЭКГ проводился слепым

методом. У 11 (21%) пациентов удлинение интервала QTcF по сравнению с исходным составило ≥ 30 до < 60 мс и у 1 (2%) пациента удлинение интервала QTcF по сравнению с исходным составило ≥ 60 мс. Ни у одного пациента не было достигнуто максимальное значение интервала QTcF ≥ 480 мс. Анализ основной тенденции показал, что все значения верхней границы 90% ДИ для среднего изменения LS по сравнению с исходным значением интервала QTcF во всех временных точках 1 дня 2 цикла составляли < 20 мс. Результаты анализа фармакокинетики и фармакодинамики свидетельствовали о наличии взаимосвязи между концентрацией кризотиниба в плазме крови и интервалом QTc. Кроме того, было установлено, что с повышением концентрации кризотиниба в плазме крови связано также снижение частоты сердечных сокращений (см. раздел 4.4), при этом максимальное среднее снижение 17,8 ударов в минуту (уд/мин) отмечалось спустя 8 часов после приема препарата в 1 день 2 цикла.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности многократных доз на крысах и собаках длительностью до 3 месяцев изменения в основных органах-мишенях были связаны с желудочно-кишечной (рвота, изменение фекалий, запор), гематопозитической (гипоклеточность красного костного мозга), сердечно-сосудистой (блокатор ионных каналов смешанного действия, снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления, увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке (КДД ЛЖ) и интервалов QRS и PR, снижение проводимости миокарда) или репродуктивной (дегенерация сперматоцитов паренхимы яичек, некроз отдельных клеток фолликулов яичников) системами. Дозы препарата, при которых не наблюдается нежелательных явлений (No Observed Adverse Effect Level — NOAEL), для этих результатов были либо субтерапевтическими, либо могли достигать 2,6-кратного клинического уровня воздействия у человека на основании AUC. Среди других результатов были влияние на функции печени (повышение уровня трансаминаз печени) и почек, а также возможный фосфолипидоз множественных органов без коррелирующей токсичности.

Кризотиниб не обнаружил мутагенных свойств *in vitro* в тесте Эймса на обратные мутации у бактерий. Кризотиниб не обнаружил свойств анеугенности *in vitro* в микроядерном анализе с использованием клеток яичника китайского хомячка и в анализе *in vitro* хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека. Наблюдалось небольшое увеличение хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека при цитотоксических концентрациях.

Значение NOAEL для анеугенности было приблизительно в 1,8 раза выше клинического уровня воздействия у человека на основании AUC.

Исследования канцерогенности кризотиниба не проводились.

Специальные исследования по оценке влияния кризотиниба на фертильность у животных не проводились, однако на основании результатов исследований токсичности многократных доз у крыс считается, что кризотиниб может ухудшать репродуктивную функцию и фертильность у человека. Изменения, наблюдавшиеся в репродуктивных органах самцов, включали дегенерацию сперматоцитов паренхимы яичек у крыс, получавших препарат в дозе ≥ 50 мг/кг/сут. в течение 28 дней (приблизительно в 1,1 раза выше клинического уровня воздействия у человека по AUC). Изменения, наблюдавшиеся в репродуктивных органах самок, включали некроз отдельных клеток фолликулов яичников у крыс, получавших препарат в дозе 500 мг/кг/сут. в течение 3 дней.

Не обнаружено тератогенного эффекта у кризотиниба у беременных крыс или кроликов. Частота постимплантационной гибели у крыс была повышена при дозах ≥ 50 мг/кг/сут. (отличие от AUC при рекомендованной для человека дозе примерно в 0,4 раза), а снижение массы тела плодов было признано нежелательным эффектом у крыс и кроликов при дозах 200 и 60 мг/кг/сут. соответственно (при уровне воздействия, приблизительно в 1,2 раза превышающем клинический уровень воздействия у человека по AUC).

Замедление оссификации растущих длинных костей наблюдалось у неполовозрелых крыс, получавших препарат в дозе 150 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 28 дней (приблизительно в 3,3 раза выше клинического уровня воздействия у человека на основании AUC). Другие проявления токсичности, которые могли вызвать беспокойство для пациентов детского возраста, у молодых животных не оценивались.

Результаты исследования фототоксичности *in vitro* показали, что кризотиниб может обладать фототоксическим потенциалом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Кремния диоксид коллоидный

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 102)

Двузамещенный кальция фосфат безводный

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Состав желатиновой капсулы, дозировка 200 мг:

Корпус капсулы:

Желатин

Титана диоксид (Е 171)

Крышечка капсулы:

Желатин

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Состав желатиновой капсулы, дозировка 250 мг:

Корпус капсулы:

Желатин

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Крышечка капсулы:

Желатин

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Состав чернил для нанесения надписи:

Шеллак

Пропиленгликоль

Аммиака раствор концентрированный

Калия гидроксид

Краситель железа оксид черный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При упаковке на производственной площадке Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия:

По 10 капсул в ПВХ/алюминиевом (поливинилхлорид/алюминиевом) блистере.

По 1 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

При упаковке на производственной площадке ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:

По 10 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/ПВХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид/поливинилхлорид) пленки и алюминиевой фольги.

По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

Адрес: 66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения)

ООО «Пфайзер Инновации»

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

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью
«Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250-09-16

Факс: +7 (727) 250-42-09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002125)-(РГ-RU)

ЛП-№(002125)-(ГП-BY)

ЛП-№002125-ГП-KZ

ЛП-№(002125)-(ГП-AM)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 06/04/2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксалкори доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.