

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСАЛКОРІ

(XALKORI®)

Склад:

діюча речовина: кризотиніб;

1 капсула містить 200 мг або 250 мг кризотинібу;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), шелак, пропіленгліколь, аміаку розчин концентрований, калію гідроксид, заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 200 мг:

тьмяно-білого / тьмяно-рожевого кольору, тверді желатинові капсули розміру 1, що містять порошок від білого до блідо-жовтого кольору. Дизайн друкованого тексту (логотипу): корпус капсули: CRZ 200, ковпачок капсули: Pfizer; колір чорнила: чорний;

капсули 250 мг:

тьмяно-рожевого кольору, тверді желатинові капсули розміру 0, що містять порошок від білого до блідо-жовтого кольору. Дизайн друкованого тексту (логотипу): корпус капсули: CRZ 250, ковпачок капсули: Pfizer; колір чорнила: чорний.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01E D01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Кризотиніб є селективним низькомолекулярним інгібітором рецепторів тирозинкінази (RTK)

кінази анапластичної лімфоми (ALK) та її онкогенних форм (наприклад продуктів злиття ALK і окремих її мутацій). Кризотиніб є також інгібітором рецепторів фактора росту гепатоцитів (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) і рецептора RON (Recepteur d'Origine Nantais) RTK. Кризотиніб, залежно від концентрації, інгібує активність ALK, ROS1 і c-Met в біохімічних тестах, а також інгібує фосфорилування і модулює кіназозалежні фенотипи в клітинних аналізах. Кризотиніб має потужну селективну інгібіторну активність та індукує апоптоз ліній пухлинних клітин, які експресують продукти злиття ALK (у тому числі білок голкошкірих, асоційований з мікротрубочками, тип 4 (EML4)-ALK, і нуклеофозмін (NPM)-ALK), продукти злиття ROS1 або проявляють ампліфікацію генних локусів ALK або MET. Кризотиніб продемонстрував протипухлинну ефективність, у тому числі помітну циторедуктивну протипухлинну активність у мишей-носіїв ксенотрансплантатів пухлин, експресуючих злиті білки ALK. Протипухлинний ефект кризотинібу залежить від дози та корелює з фармакодинамічним інгібуванням фосфорилування продуктів злиття ALK (у тому числі EML4-ALK і NPM-ALK) в пухлинах *in vivo*. Кризотиніб також продемонстрував помітну протипухлинну активність в дослідженнях ксенотрансплантатів мишей, пухлини яких були згенеровані з використанням клітинних ліній NIH-3T3, сконструйованих для експресії ключових продуктів злиття ROS1, виявлених в пухлинах людини. Протипухлинний ефект кризотинібу дозозалежний і демонструє кореляцію з інгібуванням фосфорилування ROS1 *in vivo*. Дослідження *in vitro* на 2 клітинних лініях, отриманих із АВКЛ (SU-DHL-1 і Karpas-299, обидві містять NPM-ALK), показали, що кризотиніб здатний індукувати апоптоз, а в клітинах Karpas-299 кризотиніб інгібував проліферацію та опосередковану ALK передачу сигналів у клінічно досяжних дозах. Дані *in vivo*, отримані на моделі Karpas-299, показали повну регресію пухлини в разі застосування дози 100 мг/кг один раз на добу.

Клінічні дослідження

Попередньо не лікований ALK-позитивний метастатичний НДКРЛ (недрібноклітинний рак легень) — рандомізоване дослідження 3 фази 1014

Ефективність та безпека застосування Ксалкорі при лікуванні пацієнтів з ALK-позитивним метастатичним НДКРЛ, які раніше не отримували системного лікування прогресуючої хвороби, були продемонстровані у міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні 1014.

Аналіз повної вибірки включав 343 пацієнти з ALK-позитивним НДКРЛ, підтвердженням з використанням флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) до рандомізації: 172 пацієнти були рандомізовані для отримання кризотинібу і 171 пацієнт – для отримання хіміотерапії (пеметрексед карбоплатин або цисплатин, до 6 циклів лікування).

Кризотиніб значно збільшував виживаність без прогресування захворювання (ВБП), основний критерій дослідження, в порівнянні з хіміотерапією за оцінкою IRR. Покращення ВБП кризотинібом спостерігалось однаково в підгрупах, визначених за такими початковими характеристиками пацієнта, як вік, стать, раса, досвід паління, час з моменту встановлення діагнозу, функціональний стан згідно з ECOG і наявність метастазів в головний мозок. Відзначено числове покращення загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів, яким застосовували кризотиніб, водночас дане покращення не було статистично значимим. Дані щодо ефективності у рандомізованому дослідженні 3 фази 1014 наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати оцінки ефективності в рандомізованому дослідженні 3 фази 1014 (аналіз всієї вибірки) у пацієнтів, що раніше не отримували лікування ALK-позитивного поширеного НДКРЛ*

Параметр відповіді	Кризотиніб N=172	Хіміотерапія N=171
Виживаність без прогресування (за оцінкою IRR)		
Кількість пацієнтів з подією, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Медіана ВБП у місяцях (95% ДІ)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
p-значення ^c	<0,0001	
Загальна виживаність ^d		
Кількість летальних випадків, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Медіана ЗВ у місяцях (95% ДІ)	НД (45,8; НД)	47,5 (32,2; НД)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
p-значення ^c	0,0489	
Вірогідність 12-місячного виживання, ^d % (95% ДІ)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Вірогідність 18-місячного виживання, ^d % (95% ДІ)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Вірогідність 48-місячного виживання, ^d % (95% ДІ)	56,6(48,3; 64,1)	49,1(40,5; 57,1)
Частота об'єктивної відповіді (за оцінкою IRR)		
Частота об'єктивної відповіді, % (95% ДІ)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
p-значення ^f	<0,0001	
Тривалість відповіді		
Місяців ^g (95% ДІ)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; IRR – незалежна радіологічна оцінка; N/n – число хворих; НД – не досягнуто; ВБП – виживаність без прогресування; ЧОВ – частота об'єктивної відповіді; ЗВ – загальна виживаність.

*ВБП, частота об'єктивної відповіді та тривалість відповіді базуються на даті припинення збору даних 30 листопада 2013 року; ЗВ базується на даті останнього візиту останнього пацієнта 30 листопада 2016 року та ґрунтується на медіані спостереження близько 46 місяців.

^a Медіана часу ВБП була 6,9 місяця (95% ДІ: 6,6; 8,3) для пеметрекседу/цисплатину (коефіцієнт ризику = 0,49; p-значення <0,0001 для кризотинібу в порівнянні з пеметрекседом/цисплатином) і 7 місяців (95% ДІ: 5,9; 8,3) для пеметрекседу/карбоплатину (коефіцієнт ризику = 0,45; p-значення <0,0001 для кризотинібу в порівнянні з пеметрекседом/карбоплатином).

^b На підставі стратифікованого аналізу пропорційних ризиків Кокса.

^c На підставі стратифікованого логарифмічного рангового критерію (1-сторонній критерій).

^d Оновлено на підставі останнього аналізу ЗВ. Аналіз ЗВ не був скоректований з урахуванням потенційно спотворюючих ефектів перехресного дизайну (144 (84 %) пацієнти у групі хіміотерапії отримували подальше лікування кризотинібом).

^e Частота об'єктивної відповіді склала 47% (95% ДІ: 37; 58) для пеметрекседу/цисплатину (p-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом) та 44% (95% ДІ: 32; 55) для пеметрекседу/карбоплатину (p-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом).

^f На підставі стратифікованого критерію Кохрана – Мантеля – Хензеля (2-сторонній критерій).

⁹ Оцінка за допомогою методу Каплана – Мейєра.

Для пацієнтів з раніше лікованими метастазами в головний мозок в початковому стані медіана часу до прогресування внутрішньочерепного захворювання (IC-TTP) становила 15,7 місяця в групі кризотинібу (N=39) і 12,5 місяця в групі хіміотерапії (N=40) (HR=0,45 [95 % ДІ: 0,19; 1,07]; 1-сторонній, р-значення=0,0315). Для пацієнтів без метастазів в головний мозок в початковому стані медіана IC-TTP не була досягнута ні в групі кризотинібу (N=132), ні в групі хіміотерапії (N = 131) (HR=0,69 [95% ДІ: 0,33; 1,45]; 1-сторонній, р-значення=0,1617).

Була зібрана інформація про симптоми, що повідомлялися пацієнтами, і загальну оцінку якості життя з використанням анкети, розробленої Європейською організацією досліджень і лікування раку EORTC QLQ-C30, та її модуля для раку легень QLQ-LC13.

Показник «час до погіршення» визначався за першим посиленням болю в грудях, кашлю або задишки на ≥ 10 пунктів у балах в порівнянні з початковим рівнем за оцінкою на підставі анкети EORTC QLQ-LC13.

Кризотиніб продемонстрував більшу ефективність, значно подовжуючи час до погіршення стану, в порівнянні з хіміотерапією (медіана 2,1 місяця у порівнянні з 0,5 місяця; коефіцієнт ризику = 0,59, 95% ДІ: 0,45; 0,77; скорегований ранговий критерій Хохберга 2-сторонній, р-значення=0,0005).

Попередньо лікований ALK-позитивний метастатичний НДКРЛ — рандомізоване дослідження 3 фази 1007

У міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні 1007 були продемонстровані ефективність і безпека кризотинібу для лікування пацієнтів з ALK-позитивним метастатичним НДКРЛ, які раніше отримували системне лікування поширеного захворювання.

Аналіз повної вибірки включав 347 пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ, визначеним з використанням FISH до рандомізації. 173 пацієнти були рандомізовані для отримання кризотинібу і 174 пацієнти – для отримання хіміотерапії (пеметрексед або доцетаксел). Кризотиніб значно збільшував виживаність без прогресування захворювання (ВБП), основний критерій дослідження, у порівнянні з хіміотерапією за оцінкою IRR. Перевага кризотинібу за ВБП була стабільною в підгрупах пацієнтів за такими початковими характеристиками як вік, стать, раса, паління, час з моменту встановлення діагнозу, функціональний стан згідно з ECOG, наявність метастазів у головний мозок і терапія EGFR TKI у минулому.

Дані щодо ефективності у рандомізованому дослідженні 1007 наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати оцінки ефективності в рандомізованому дослідженні 3 фази 1007 (аналіз всієї вибірки) у пацієнтів, що раніше отримували лікування ALK-позитивного поширеного НДКРЛ*

Параметр відповіді	Кризотиніб N=173	Хіміотерапія N=174
Виживаність без прогресування (за IRR)		
Кількість пацієнтів з подією, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Тип події, n (%)		

Прогресування захворювання	84 (49%)	119 (68%)
Смерть без об'єктивної прогресії	16 (9%)	8 (5%)
Медіана ВБП у місяцях (95% ДІ)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
р-значення ^c	<0.0001	
Загальна виживаність ^d		
Кількість смертельних випадків, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Медіана ЗВ у місяцях (95% ДІ)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
р-значення ^c	0,1145	
Вірогідність 6-місячного виживання, ^e % (95% ДІ)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Вірогідність 1-річного виживання, ^e % (95% ДІ)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Частота об'єктивної відповіді (за IRR)		
Частота об'єктивної відповіді % (95% ДІ)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
р-значення ^g	<0.0001	
Тривалість відповіді		
Медіана ^e , місяців (95% ДІ)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; IRR – незалежна радіологічна оцінка; N/n – число хворих; ВБП – виживаність без прогресування; ЧОВ – частота об'єктивної відповіді; ЗВ – загальна виживаність.

* ВБП, частота об'єктивної відповіді і тривалість відповіді базуються на даті припинення збору даних 30 березня 2012 року; ЗВ базується на даті припинення збору даних 31 серпня 2015 року.

^a Медіана часу ВБП була 4,2 місяця (95% ДІ: 2,8; 5,7) для пеметрекседу (коефіцієнт ризику = 0,59; р-значення=0,0004 для кризотинібу в порівнянні з пеметрекседом) і 2,6 місяця (95% ДІ: 1,6, 4,0) для доцетакселу (коефіцієнт ризику = 0,30; р-значення <0,0001 для кризотинібу в порівнянні з доцетакселом).

^b На підставі стратифікованого аналізу пропорційних ризиків Кокса.

^c На підставі стратифікованого логарифмічного рангового критерію (1-сторонній критерій).

^d Оновлено на підставі кінцевого аналізу ЗВ. Кінцевий аналіз ЗВ не був скоригований з урахуванням потенційно спотворюючих ефектів перехресного дизайну (154 [89%] пацієнти отримали згодом лікування кризотинібом).

^e Оцінка за допомогою методу Каплана – Мейєра.

^f Частота об'єктивної відповіді склала 29% (95% ДІ: 21, 39) для пеметрекседу (р-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом) та 7% (95% ДІ: 2, 16) для доцетакселу (р-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом).

^g На підставі стратифікованого критерію Кохрана – Мантеля – Хензеля (2-сторонній критерій).

52 пацієнти в групі кризотинібу і 57 пацієнтів, що отримували хіміотерапію, з раніше

лікованими або не лікованими безсимптомними метастазами в головному мозку були залучені до рандомізованого дослідження 3 фази 1007. Показник частоти контролю внутрішньочерепного захворювання (IC-DCR) через 12 тижнів склав 65% і 46 % для пацієнтів в групі кризотинібу і хіміотерапії відповідно.

Було зібрано інформацію про симптоми, що повідомлялися пацієнтами, і про загальну оцінку якості життя з використанням анкети EORTC QLQ-C30 та її модуля для раку легень QLQ-LC13 на початковому етапі (1 день 1 циклу) і в 1 день кожного наступного циклу лікування. Загалом 162 пацієнти в групі кризотинібу і 151 пацієнт в групі хіміотерапії відповіли на анкети EORTC QLQ-C30 і LC13 на початку і принаймні під час 1-го візиту після початкового опитування.

Кризотиніб продемонстрував більшу ефективність, значно подовжуючи час до погіршення стану, в порівнянні з хіміотерапією (медіана 4,5 місяця в порівнянні з 1,4 місяця) у пацієнтів, які повідомляли про біль у грудях, задишку або кашель (HR 0,50; 95% ДІ: 0,37; 0,66; скоригований ранговий критерій Хохберга $p < 0,0001$).

Значно більше покращення загальної оцінки якості життя від початкового рівня спостерігалось в групі кризотинібу в порівнянні з групою хіміотерапії (2-20 цикли; p -значення $< 0,05$).

Непорівняльні дослідження ALK-позитивного поширеного НДКРЛ

У 2-х міжнародних непорівняльних дослідженнях (дослідження 1001 і 1005) вивчали застосування кризотинібу як монотерапії при лікуванні ALK-позитивного поширеного НДКРЛ. Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях була частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) відповідно до критеріїв RECIST.

Загалом 149 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ, у тому числі 125 пацієнтів, що раніше проходили лікування ALK-позитивного НДКРЛ, були включені в дослідження 1001 на момент припинення збору даних для аналізу ВБП і ЧОВ. Медіана тривалості лікування становила 42 тижні.

Загалом 934 пацієнти з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ отримали лікування кризотинібом в дослідженні 1005 на момент припинення збору даних для аналізу ВБП і ЧОВ. Медіана тривалості лікування у цих пацієнтів становила 23 тижні. Пацієнти могли продовжувати лікування після початку прогресування захворювання, визначеного за критеріями RECIST, на розсуд лікаря-дослідника. 77 зі 106 (73%) пацієнтів продовжили лікування протягом принаймні 3-х тижнів після об'єктивного прогресування захворювання.

Дані щодо ефективності з досліджень 1001 і 1005 представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати ефективності лікування ALK-позитивного поширеного НДКРЛ з досліджень 1001 і 1005

Параметр ефективності	Дослідження 1001	Дослідження 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Частота об'єктивної відповіді ^b (95% ДІ)	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Час до відповіді пухлини [медіана (діапазон)], тижнів	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Тривалість відповіді ^c [медіана (95% ДІ)], тижнів	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Виживаність без прогресування ^c [медіана (95% ДІ)], місяців	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^d
	N=154 ^e	N=905 ^e

Кількість летальних випадків, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Загальна виживаність ^c [медіана (95% ДІ)], місяців	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; N/n – кількість пацієнтів; ВБП – виживаність без прогресування.

^a На дати припинення збору даних 01 червня 2011 року (дослідження 1001) і 15 лютого 2012 р. (дослідження 1005).

^b Реакції трьох пацієнтів не підлягали оцінці в дослідженні 1001, і реакції 42 пацієнтів не підлягали оцінці в дослідженні 1005.

^c Оцінка за допомогою методу Каплана – Мейєра.

^d Дані щодо ВБП з дослідження 1005 включали 807 пацієнтів в популяції аналізу безпеки, які були виявлені за допомогою аналізу FISH (дані до дати припинення збору даних 15 лютого 2012 року).

^e На дату припинення збору даних 30 листопада 2013 року.

ROS1-позитивний поширений НДКРЛ

У багатоцентровому багатонаціональному непорівняльному дослідженні 1001 вивчали застосування кризотинібу як монотерапії для лікування ROS1-позитивного НДКРЛ. Загалом 53 пацієнти з ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ були включені в дослідження на момент припинення збору даних, у тому числі 46 пацієнтів, що раніше отримували лікування ROS1-позитивного поширеного НДКРЛ, і обмежене число пацієнтів (N=7), які раніше не отримували системного лікування. Первинною кінцевою точкою ефективності був показник частоти об'єктивної відповіді за критеріями RECIST. Вторинними точками були час до реакції пухлини, тривалість відповіді, ВБП і ЗВ. Пацієнти отримували кризотиніб в дозуванні 250 мг перорально 2 рази на добу.

У дослідження 1001 залучали пацієнтів з поширеним ROS1-позитивним НДКРЛ до початку клінічного випробування. У більшості пацієнтів ROS1-позитивний НДКРЛ був виявлений за допомогою FISH. Медіана тривалості лікування становила 22,4 місяця (95% ДІ: 15,0, 35,9). Зареєстровано 6 повних відповідей і 32 часткових відповіді, частота об'єктивної відповіді 72% (95% ДІ: 58%, 83%). Медіана тривалості відповіді становила 24,7 місяця (95% ДІ: 15,2, 45,3). Протягом перших 8 тижнів лікування був досягнутий 50% об'єктивних відповідей пухлини. Медіана ВБП на момент закриття збору даних становила 19,3 місяця (95% ДІ: 15,2, 39,1). Медіана загальної виживаності на момент закриття збору даних становила 51,4 місяця (95% ДІ: 29,3, НД).

Дані щодо ефективності з дослідження 1001 у пацієнтів з ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ представлено в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати ефективності ROS1-позитивного поширеного НДКРЛ з дослідження 1001

Параметр ефективності	Дослідження 1001 N=53 ^a
-----------------------	---------------------------------------

Параметр ефективності	Дослідження 1001 N=53 ^a
Частота об'єктивної відповіді [% (95% ДІ)]	72 (58, 83)
Час до реакції пухлини [медіана (діапазон)], тижнів	8 (4, 104)
Тривалість відповіді ^b [медіана (95% ДІ)], місяців	24,7 (15,2, 45,3)
Виживаність без прогресування ^b [медіана (95% ДІ)], місяців	19,3 (15,2, 39,1)
Загальна виживаність ^b [медіана (95% ДІ)], місяців	51,4 (29,3, НД)
Скорочення: ДІ=довірчий інтервал; N=кількість пацієнтів; НД=не досягнуто. Загальна виживаність базується на медіані спостереження близько 63 місяців. ^a На дату припинення збору даних 30 червня 2018 року. ^b Оцінка за допомогою методу Каплана - Мейєра.	

Захворювання без гістологічних ознак аденокарциноми

21 пацієнт з раніше не лікованим і 12 пацієнтів з попередньо лікованим поширеним ALK-позитивним НДКРЛ без гістологічних ознак аденокарциноми були включені в рандомізовані дослідження 3 фази 1014 і 1007 відповідно. Підгрупи в цих дослідженнях були занадто малі, щоб зробити достовірні висновки. Слід зазначити, що жоден з пацієнтів з плоскоклітинним раком за гістологічним типом не був рандомізований в групу кризотинібу в дослідженні 1007 і жоден з таких пацієнтів не був прийнятий в дослідження 1014, оскільки в цих дослідженнях використовували терапію на базі пеметрекседу як порівняння.

Була отримана інформація від 45 пацієнтів з раніше лікованим НДКРЛ без гістологічних ознак аденокарциноми (у тому числі 22 пацієнти з плоскоклітинним раком) в дослідженні 1005, відповідь яких на терапію підлягала оцінці. Часткова відповідь спостерігалася у 20 з 45 пацієнтів з НДКРЛ без гістологічних ознак аденокарциноми відносно частоти об'єктивної відповіді 44% і у 9 з 22 пацієнтів з НДКРЛ з гістологічними ознаками плоскоклітинної карциноми відносно частоти об'єктивної відповіді 41%; обидва показники були меншими, ніж показник частоти об'єктивної відповіді, про яку повідомлялося в дослідженні 1005 (54%) для усіх пацієнтів.

Повторне лікування кризотинібом

Відсутні дані з безпеки та ефективності повторного лікування кризотинібом пацієнтів, яким застосовували кризотиніб в попередніх лініях терапії.

Пацієнти літнього віку

Зі 171 пацієнта з ALK-позитивним НДКРЛ, які отримували кризотиніб в рандомізованому дослідженні 3 фази 1014, 22 (13%) були віком від 65 років, зі 109 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ, які отримували кризотиніб і перейшли з групи хіміотерапії, 26 (24%) були віком від 65 років. Зі 172 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ, які отримували кризотиніб в рандомізованому дослідженні 3 фази 1007, 27 (16%) були віком від 65 років. Зі 154 і 1063 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ в непорівняльних дослідженнях 1001 і 1005 22 (14%) і 173 (16%) були віком від 65 років відповідно. У пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ частота побічних реакцій була загалом аналогічна у пацієнтів <65 років і пацієнтів у віці ≥ 65 років, за винятком набряків і запору, про які повідомлялося з більшою частотою (різниця ≥15%) в дослідженні 1014 у пацієнтів у віці ≥ 65 років, що отримували лікування кризотинібом. Жоден з пацієнтів в групі кризотинібу в рандомізованих дослідженнях 3 фази 1007 та 1014 і непорівняльному дослідженні 1005 не був віком понад 85 років. У непорівняльному дослідженні 1001 брав участь

один пацієнт з ALK-позитивним НДКРЛ віком понад 85 років зі 154 пацієнтів (див. також розділ «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»). Із 53 пацієнтів з ROS1-позитивним НДКРЛ в непорівняльному дослідженні 1001 15 (28%) були віком від 65 років. У дослідженні 1001 були відсутні пацієнти з ROS1-позитивним НДКРЛ віком понад 85 років.

Діти

Були встановлені безпека та ефективність застосування кризотинібу для дітей із рецидивною або рефрактерною системною ALK-позитивною АВКЛ у віці від 3 до < 18 років або з неоперабельною, рецидивною або рефрактерною ALK-позитивною ЗМП у віці від 2 до < 18 років (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»). Немає даних щодо безпеки чи ефективності лікування кризотинібом дітей віком до 3 років з ALK-позитивною АВКЛ або дітей віком до 2 років з ALK-позитивною ЗМП. Перед призначенням кризотинібу дітям слід перевірити їхню здатність ковтати капсули цілими. Дітям (віком від ≥ 6 до < 18 років), які здатні ковтати капсули кризотинібу цілими, можна призначати лікування кризотинібом.

Діти з ALK-позитивною АВКЛ (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»)

Застосування кризотинібу як монотерапії при лікуванні дітей із рецидивною або рефрактерною системною ALK-позитивною АВКЛ вивчали в дослідженні 0912 ($n = 22$). Усі залучені пацієнти отримували попереднє системне лікування захворювання: 14 пацієнтів проходили 1 попередню лінію системного лікування, 6 пацієнтів — 2 попередні лінії системного лікування, а 2 пацієнти проходили більше ніж 2 попередніх лінії системного лікування. Серед 22 пацієнтів, залучених до дослідження 0912, 2 попередньо проходили трансплантацію кісткового мозку. Наразі немає клінічних даних стосовно дітей, які пройшли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) після лікування кризотинібом. Пацієнти з первинними або метастатичними пухлинами центральної нервової системи (ЦНС) не брали участі у дослідженні. Двадцять два (22) пацієнти, залучені до дослідження 0912, отримували початкову дозу кризотинібу 280 мг/м^2 (16 пацієнтів) або 165 мг/м^2 (6 пацієнтів) двічі на добу. Кінцеві точки оцінки ефективності в дослідженні 0912 включали ЧОВ, ЧВП і ТВ за оцінкою незалежної експертизи. Медіанна тривалість спостереження за пацієнтами становила 5,5 місяця.

Демографічні характеристики учасників дослідження: 23 % - жіночої статі, медіана віку - 11 років, 50 % - представники європеїдної раси й 9 % — монголоїдної. Загальний стан на вихідному рівні за шкалою ігрової активності Ланскі (пацієнти віком ≤ 16 років) або шкалою загального стану Карновського (пацієнти віком > 16 років) становив 100 (50 % пацієнтів) або 90 (27 % пацієнтів). Розподіл пацієнтів за віком був таким: 4 пацієнти віком від 3 до < 6 років, 11 пацієнтів від 6 до < 12 років та 7 пацієнтів від 12 до < 18 років. Пацієнти віком до 3 років не брали участі у цьому дослідженні.

Дані оцінки ефективності незалежною експертизою наведено в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати оцінки ефективності лікування ALK-позитивної АВКЛ у дослідженні 0912

Параметр ефективності ^a	N = 22 ^b
ЧОВ (% (95 % ДІ)) ^b	86 (67; 95)
Повна відповідь, n (%)	17 (77)
Часткова відповідь, n (%)	2 (9)
ЧВП ^c	
Медіана (діапазон), місяці	0,9 (0,8; 2,1)

ТВ ^{г, д}	
Медіана (діапазон), місяці	3,6 (0,0, 15,0)
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; ТВ — тривалість відповіді; N/n — кількість пацієнтів; ЧОВ — частота об'єктивної відповіді; ЧВП — час до відповіді пухлини.	
^а За оцінкою незалежної експертної комісії з використанням критеріїв відповіді за класифікацією Лугано.	
^б На дату завершення збору даних 19 січня 2018 р.	
^в 95 % ДІ за методом сумарної оцінки Уілсона.	
^г Розраховано за допомогою описової статистики.	
^д Десять із 19 пацієнтів (53 %) перейшли до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин після появи об'єктивної відповіді. Показники ТВ для пацієнтів, які перенесли трансплантацію, цензурували на час останньої оцінки пухлини перед трансплантацією.	

Діти з ALK-позитивною ЗМП (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»)

Застосування кризотинібу як монотерапії при лікуванні дітей із неоперабельною, рецидивною або рефрактерною ALK-позитивною ЗМП вивчали в дослідженні 0912 (n = 14). Більшість пацієнтів (12 із 14), залучених до дослідження, проходили операцію (8 пацієнтів) або попереднє системне лікування (7 пацієнтів: 5 пацієнтів проходили 1 попередню лінію системного лікування, 1 пацієнт — 2 попередні лінії системного лікування, а 1 пацієнт проходив більше ніж 2 попередніх лінії системного лікування захворювання). Пацієнти з первинними або метастатичними пухлинами ЦНС не брали участі у дослідженні. 14 пацієнтів, залучених до дослідження 0912, отримували початкову дозу кризотинібу 280 мг/м² (12 пацієнтів), 165 мг/м² (1 пацієнт) або 100 мг/м² (1 пацієнт) двічі на добу. Кінцеві точки оцінки ефективності в дослідженні 0912 включали ЧОВ, ЧВП і ТВ за оцінкою незалежної експертизи. Медіанна тривалість спостереження за пацієнтами становила 17,6 місяця.

Демографічні характеристики учасників дослідження: 64 % – жіночої статі, медіана віку – 6,5 року, 71 % – представники європеоїдної раси. Загальний стан на вихідному рівні за шкалою ігрової активності Ланскі (пацієнти віком ≤ 16 років) або шкалою загального стану Карновського (пацієнти віком > 16 років) становив 100 (71 % пацієнтів), 90 (14 % пацієнтів) або 80 (14 % пацієнтів). Розподіл пацієнтів за віком був таким: 4 пацієнти віком від 2 до < 6 років, 8 пацієнтів – від 6 до < 12 років та 2 пацієнтів – від 12 до < 18 років. Пацієнти віком до 2 років не брали участі у цьому дослідженні.

Дані оцінки ефективності незалежною експертизою наведено в таблиці 6.

Таблиця 6. Результати оцінки ефективності лікування ALK-позитивної ЗМП у дослідженні 0912

Параметр ефективності ^а	N = 14 ^б
ЧОВ (% (95 % ДІ)) ^в	86 (60; 96)
Повна відповідь, n (%)	5 (36)
Часткова відповідь, n (%)	7 (50)
ЧВП ^г	
Медіана (діапазон), місяці	1,0 (0,8; 4,6)
ТВ ^{г, д}	
Медіана (діапазон), місяці	14,8 (2,8; 48,9)

Параметр ефективності ^а	N = 14 ^б
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; ТВ — тривалість відповіді; N/n — кількість пацієнтів; ЧОВ — частота об'єктивної відповіді; ЧВП — час до відповіді пухлини.	
^а За оцінкою незалежної експертної комісії.	
^б На дату завершення збору даних 19 січня 2018 р.	
^в 95 % ДІ за методом сумарної оцінки Уїлсона.	
^г Розраховано за допомогою описової статистики.	
^д У жодного з 12 пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді пухлини, не спостерігалось подальшого прогресування захворювання, а їхні показники ТВ були цензуровані на час останньої оцінки пухлини.	

Діти з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів відхилило вимогу надавати результати досліджень Ксалкорі в усіх субпопуляціях педіатричних пацієнтів з НДКРЛ (див. інформацію про застосування дітям в розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Абсорбція

Після перорального прийому разової дози кризотинібу натще медіана часу досягнення максимальної концентрації в плазмі крові становить від 4 до 6 год. При застосуванні препарату 2 рази на добу рівноважний стан настав на 15 день прийому кризотинібу та зберігався стабільним. Абсолютна біодоступність кризотинібу при одноразовому пероральному прийомі в дозі 250 мг складає 43 %.

У здорових добровольців при одноразовому пероральному прийомі кризотинібу в дозі 250 мг збагачена жирами їжа знижувала значення площі під кривою «концентрація в плазмі – час» AUC_{inf} та пікову концентрацію C_{max} кризотинібу приблизно на 14%. Кризотиніб можна приймати як з їжею, так і незалежно від прийому їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Геометричний середній об'єм розподілу (V_{ss}) кризотинібу після внутрішньовенного введення дози 50 мг становив 1772 л, що свідчить про екстенсивний розподіл препарату в тканинах з плазми крові.

Зв'язування кризотинібу з білками плазми крові людини *in vitro* становить 91% незалежно від концентрації препарату. Дослідження *in vitro* свідчать, що кризотиніб є субстратом Р-глікопротеїну (Р-gp).

Біотрансформація

Дослідження *in vitro* показали, що кризотиніб зазнає метаболічних перетворень переважно під впливом CYP3A4/5. Первинні шляхи метаболічних перетворень у людини – це окислення піперидинового кільця з утворенням лактаму кризотинібу та О-деалкілювання з подальшою кон'югацією О-деалкілюваних метаболітів у фазі 2.

Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини показали, що кризотиніб є інгібітором CYP2B6 та CYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші

види взаємодій») зі змінною у часі активністю. Дослідження *in vitro* показали малоймовірність того, що обумовлене впливом кризотинібу пригнічення метаболізму субстратів CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 або CYP2D6 стане причиною клінічних взаємодій лікарських препаратів.

In vitro дослідження показали, що кризотиніб є слабким інгібітором UGT1A1 і UGT2B7 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Проте в дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що клінічні лікарські взаємодії маловірогідні в результаті інгібування кризотинібом метаболізму лікарських засобів, які є субстратами для UGT1A4, UGT1A6 або UGT1A9.

Дослідження *in vitro* на гепатоцитах людини показали малу ймовірність того, що обумовлене впливом кризотинібу індукування метаболізму речовин-субстратів CYP1A2 стане причиною клінічних взаємодій лікарських засобів.

Виведення

Після прийому разової дози кризотинібу середній термінальний період напіввиведення становив 42 години.

Після застосування разової дози 250 мг радіоактивно міченого кризотинібу здоровим добровольцям 63% та 22% отриманої дози виводилось із випорожненнями та сечею відповідно. Незмінений кризотиніб відображав 53% та 2,3% отриманої дози у випорожненнях та сечі відповідно.

Одночасне застосування кризотинібу з субстратами транспортерів

Кризотиніб *in vitro* є інгібітором Р-глікопротеїну (Р-рр). Таким чином, кризотиніб потенційно здатен підвищувати концентрації субстратів Р-рр у плазмі крові, які застосовують одночасно з кризотинібом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro кризотиніб є інгібітором транспортних білків OCT1 і OCT2. У зв'язку з цим кризотиніб потенційно може підвищувати концентрацію в плазмі крові препаратів, що є субстратами білків OCT1 і OCT2 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У дослідженнях *in vitro* кризотиніб в терапевтичних концентраціях не проявляв властивості інгібіторів людських транспортних поліпептидів органічних аніонів у печінці (OATP)1B1 або OATP1B3, а також переносників органічних аніонів у нирках (OAT)1 або OAT3. Таким чином, малоймовірно, що обумовлене впливом кризотинібу пригнічення поглинання субстратів цих транспортерів у печінці або нирках стане причиною клінічних взаємодій лікарських препаратів.

Вплив на інші транспортні білки

Кризотиніб у клінічно значущих концентраціях не є інгібітором транспортних білків жовчних солей *in vitro*.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів

Порушення функції печінки

Кризотиніб зазнає значних метаболічних перетворень у печінці. У відкрите нерандомізоване клінічне дослідження (дослідження 1012) були залучені пацієнти з легким (рівень АСТ > верхня межа норми (ВМН) та загальний білірубін ≤ВМН або будь-який з показників, АСТ чи

загальний білірубін $> \text{ВМН}$ але $< 1,5 \times \text{ВМН}$), помірним (будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $> 1,5 \times \text{ВМН}$ та $\leq 3 \times \text{ВМН}$) і тяжким порушенням функції печінки (будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $> 3 \times \text{ВМН}$) та пацієнти з нормальною функцією печінки (АСТ та загальний білірубін $\leq \text{ВМН}$), які відповідали критеріям легкого та помірного порушення функції печінки відповідно до класифікації Національного інституту раку США.

Після застосування 250 мг кризотинібу два рази на добу у пацієнтів з легким порушенням функції печінки ($N=10$) спостерігалися значення системної експозиції кризотинібу у рівноважному стані, подібні таким у пацієнтів з нормальною функцією печінки ($N=8$), з середньоеометричними значеннями площі під кривою «концентрація в плазмі – час» як денної експозиції у рівноважному стані ($\text{AUC}_{\text{daily}}$) і C_{max} на рівні 91,1% та 91,2% відповідно. Корекція початкової дози для пацієнтів з легким порушенням функції печінки не потрібна.

Після застосування 200 мг кризотинібу два рази на добу у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки ($N=8$) спостерігалася підвищення системної експозиції кризотинібу у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки ($N=8$) при однаковому рівні дози, при цьому середньоеометричні значення $\text{AUC}_{\text{daily}}$ і C_{max} становили 150% та 144% відповідно. Проте системна експозиція кризотинібу у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки при застосуванні 200 мг двічі на добу була порівнянною з експозицією у пацієнтів з нормальною функцією печінки при застосуванні 250 мг двічі на добу; середньоеометричні значення $\text{AUC}_{\text{daily}}$ і C_{max} складала 114% і 109% відповідно.

Параметри системної експозиції $\text{AUC}_{\text{daily}}$ і C_{max} кризотинібу у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки ($N=6$), яким застосовували 250 мг кризотинібу один раз на день, складала близько 64,7% і 72,6% відповідно відносно значень експозиції у пацієнтів з нормальною функцією печінки при застосуванні 250 мг кризотинібу два рази на день.

Рекомендується коригувати дозу кризотинібу при застосуванні пацієнтам з помірним і тяжким порушенням функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

У непорівняльні дослідження 1001 і 1005 були включені пацієнти з легким ($60 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90$ мл/хв) і помірним ($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60$ мл/хв) порушенням функції нирок. Проводилася оцінка впливу на функцію нирок, що визначалася за початковим показником CL_{cr} при спостережуваних мінімальних значеннях концентрації у рівноважному стані ($\text{C}_{\text{trough, ss}}$). У дослідженні 1001 скориговане середнє геометричне концентрації плазми $\text{C}_{\text{trough, ss}}$ у пацієнтів з легкими ($N=35$) та помірними ($N=8$) порушеннями нирок було відповідно на 5,1% і 11% вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У дослідженні 1005 скориговане середнє геометричне концентрації плазми $\text{C}_{\text{trough, ss}}$ у пацієнтів з легкими ($N = 191$) та помірними ($N=65$) порушеннями нирок було відповідно на 9,1% і 15% вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Крім того, за результатами фармакокінетичного аналізу з використанням даних з досліджень 1001, 1005 і 1007 було встановлено, що CL_{cr} не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику кризотинібу. З огляду на невеликі підвищення експозиції кризотинібу (5–15%) не рекомендується початкова корекція дози для пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок.

Після одноразового застосування кризотинібу в дозі 250 мг у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ мл/хв), стан яких не вимагає проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу, AUC_{inf} і C_{max} кризотинібу підвищувалися відповідно на 79 % і 34 % порівняно з

пацієнтами з нормальною функцією нирок. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, стан яких не вимагає проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу, слід скоригувати дозу кризотинібу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Популяція дитячого віку серед онкохворих

При режимі дозування 280 мг/м² двічі на добу (що приблизно у 2 рази перевищує рекомендовану дозу для дорослих) спостерігалася аналогічна концентрація кризотинібу перед прийомом наступної дози (C_{trough}) у рівноважному стані незалежно від кватилів маси тіла. Середнє значення C_{trough} у рівноважному стані в дітей при дозі 280 мг/м² двічі на добу дорівнювало 482 нг/мл, тоді як середнє значення C_{trough} у рівноважному стані в дорослих пацієнтів з онкологічними захворюваннями при дозі 250 мг двічі на добу в межах різних клінічних досліджень коливалося в діапазоні 263–316 нг/мл.

Вік

За результатами фармакокінетичного аналізу з використанням даних досліджень 1001, 1005 і 1007 було встановлено, що вік не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику кризотинібу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

Маса тіла і стать

За результатами фармакокінетичного аналізу з використанням даних досліджень 1001, 1005 і 1007 було встановлено, що маса тіла та стать не чинять клінічно значущого впливу на фармакокінетику кризотинібу.

Етнічна приналежність

За результатами фармакокінетичного аналізу з використанням даних досліджень 1001, 1005 і 1007 було встановлено, що передбачувана рівноважна AUC_{ss} (95% ДІ) у пацієнтів монголоїдної раси (N=523) на 23–37 % вища, ніж у представників інших етнічних груп (N=691).

У дослідженнях за участю пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ (N = 1669) спостерігалися такі побічні реакції з абсолютною різницею $\geq 10\%$ у пацієнтів монголоїдної раси (N = 753), ніж у представників інших етнічних груп (N = 916): підвищені рівні трансаміназ, зниження апетиту, нейтропенія та лейкопенія. Жодних побічних реакцій на лікарський препарат не спостерігалось з абсолютною різницею $\geq 15\%$.

Літній вік

Недостатньо даних для цієї підгрупи пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»). За результатами фармакокінетичного аналізу з використанням даних досліджень 1001, 1005 і 1007 було встановлено, що вік не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику кризотинібу.

Електрофізіологія серця

Потенційну здатність кризотинібу подовжувати інтервал QT оцінювали у пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ, які приймали кризотиніб у дозі 250 мг 2 рази на добу. Для оцінки впливу кризотинібу на тривалість інтервалу QT проводили реєстрацію ЕКГ у трьох повторах після прийому разової дози та після досягнення рівноважного стану. За допомогою автоматизованого машинного аналізу ЕКГ було виявлено, що у 34 пацієнтів з 1619 (2,1%) зі щонайменше одним ЕКГ-дослідженням після вихідного інтервал QTcF дорівнював або

перевищував 500 мс, а у 79 пацієнтів з 1585 (5,0%) зі щонайменше одним дослідженням ЕКГ після початкового спостерігали подовження QTcF від вихідного рівня на 60 мс або більше (див. розділ «Особливості застосування»).

Піддослідження ЕКГ з використанням сліпого неавтоматизованого оцінювання ЕКГ проводилося у 52 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ, які отримували кризотиніб 250 мг 2 рази на день. У 11 (21%) пацієнтів відмічалася збільшення в порівнянні з початковим значенням QTcF ≥ 30 - < 60 мс і у 1 (2%) пацієнта спостерігалася збільшення в порівнянні з початковим значенням QTcF ≥ 60 мс. У жодного пацієнта не було зафіксовано максимальне значення QTcF ≥ 480 мс. Аналіз центральної тенденції показав, що усі верхні межі 90% ДІ для межі середнього значення (за методом найменших квадратів) зміни QTcF в порівнянні з початковим рівнем в усі проміжні точки в 1-й день 2-го циклу були < 20 мс. Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз вказував на можливість залежного від концентрації подовження QTc. Крім того, було виявлено зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), пов'язане із збільшенням концентрації кризотинібу в плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»), з максимальним середнім зменшенням 17,8 удару за хвилину через 8 годин в 1-й день 2-го циклу.

Клінічні характеристики

Показання.

Препарат Ксалкорі як монотерапія показаний для:

- терапії першої лінії у дорослих з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK);
- лікування дорослих з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше отримували лікування;
- лікування дорослих з ROS1-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ);
- лікування дітей (від ≥ 6 до < 18 років) з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою (АВКЛ), позитивною до кінази анапластичної лімфоми (ALK);
- лікування дітей (від ≥ 6 до < 18 років) з рецидивною або рефрактерною неоперабельною запальною міофібробластичною пухлиною (ЗМП), позитивною до кінази анапластичної лімфоми (ALK).

Протипоказання

Підвищена чутливість до кризотинібу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакокінетичні взаємодії

Лікарські препарати, що можуть підвищити концентрацію кризотинібу у плазмі крові

Очікується, що одночасне застосування кризотинібу та потужних інгібіторів CYP3A4 підвищує концентрацію кризотинібу в плазмі крові. Комбінований одноразовий пероральний прийом кризотинібу в дозі 150 мг і кетоконазолу в дозі 200 мг 2 рази в добу, потужного інгібітору CYP3A, призводить до збільшення системної експозиції кризотинібу. При цьому значення площі під кривою «концентрація в плазмі – час» від нуля до нескінченності (AUC_{inf}) і максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) зростають приблизно в 3,2 і 1,4 рази відповідно в порівнянні з прийомом кризотинібу як монотерапії.

Одночасне застосування повторюваних доз кризотинібу (250 мг один раз на добу) з повторюваними дозами ітраконазолу (200 мг один раз на добу), потужного інгібітору CYP3A, підвищувало рівноважне значення AUC_{tau} приблизно у 1,6 раза та значення C_{max} у 1,3 раза у порівнянні з прийомом кризотинібу як монотерапії.

Не слід застосовувати одночасно з потужними інгібіторами CYP3A, які включають, серед іншого, атазанавір, ритонавір, кобіцистат, ітраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин та еритроміцин). Проте за умови переваги користі для пацієнта над ризиком одночасне застосування слід супроводжувати ретельним моніторингом побічних реакцій на кризотиніб (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичне моделювання, що базується на фізіології, передбачає підвищення на 17% значення рівноважного AUC кризотинібу після одночасного застосування з помірними інгібіторами CYP3A дилтіаземом або верапамілом. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кризотинібу з помірними інгібіторами CYP3A.

Не слід вживати грейпфрути або грейпфрутовий сік, які також можуть підвищувати концентрацію кризотинібу в плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що можуть знизити концентрацію кризотинібу у плазмі крові

Застосування повторних доз кризотинібу (250 мг два рази на день) одночасно з рифампіцином (600 мг 1 раз на добу), потужним індуктором CYP3A4, призводило до зниження значень рівноважної концентрації AUC_{tau} і C_{max} кризотинібу на 84 % і 79 % відповідно в порівнянні з прийомом останнього як монотерапії. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A, включаючи, серед іншого, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин та препарати звіробоя (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив помірних індукторів, таких як ефавіренц або рифабутин та ін., чітко не встановлений, тому їх комбінації з кризотинібом слід також уникати (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування кризотинібу з препаратами, що підвищують рН шлункового соку

Розчинність кризотинібу у воді залежить від рН. Так, при низьких значеннях рН його розчинність зростає. Одноразовий прийом 250 мг кризотинібу після застосування 40 мг езомепразолу один раз на день протягом 5 днів призводить до зниження загальної AUC_{inf} кризотинібу приблизно на 10 % і не змінює C_{max} кризотинібу в плазмі крові; збільшення експозиції препарату клінічно незначне. Таким чином, корекція початкової дози кризотинібу при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що викликають підвищення рН шлункового соку (інгібітори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінових рецепторів або антациди), не потрібна.

Лікарські засоби, концентрації яких в плазмі крові можуть змінюватися при їх комбінуванні з кризотинібом

Після прийому кризотинібу в дозі 250 мг 2 рази на день пацієнтами зі злоякісними новоутвореннями протягом 28 днів AUC_{inf} мідазоламу (при його пероральному прийомі) була в 3,7 раза вищою, ніж на тлі монотерапії мідазоламом. Це свідчить про те, що кризотиніб є помірним інгібітором CYP3A. Слід уникати одночасного застосування кризотинібу з субстратами ізоферменту CYP3A, які характеризуються вузьким терапевтичним діапазоном, такими як алфентаніл, цисаприд, циклоспорин, алкалоїди ріжків, фентаніл, пімозид, хінідин, сиролімус, такролімус, але не обмежується ними (див. розділ «Особливості застосування»).

За необхідності застосування такої комбінації потрібно проводити ретельний медичний нагляд.

In vitro дослідження показали, що кризотиніб є інгібітором CYP2B6. Тому кризотиніб може збільшувати концентрації у плазмі крові препаратів, які метаболізуються за допомогою CYP2B6 (таких як бупропіон, ефавіренц).

In vitro дослідження на гепатоцитах людини показали, що кризотиніб може індукувати ферменти, регульовані X-рецептором прегнану (PXR) і конститутивним рецептором андростану (CAR) (таких як CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Проте індукції *in vivo* при застосуванні кризотинібу з мідазоламом, субстратом CYP3A, не спостерігалось. Слід дотримуватися обережності при застосуванні кризотинібу в комбінації з препаратами, які переважно метаболізуються такими ферментами. Слід пам'ятати, що ефективність пероральних контрацептивів може знизитися під час застосування препарату.

In vitro дослідження показали, що кризотиніб є слабким інгібітором уридин дифосфат глюкуронозилтрансферази (UGT) 1A1 і UGT2B7. Тому кризотиніб може збільшувати концентрації у плазмі крові препаратів, які метаболізуються за допомогою UGT1A1 (таких як ралтегравір, іринотекан) або UGT2B7 (таких як морфін, налоксон) при їх одночасному застосуванні.

Результати дослідження *in vitro* свідчать, що кризотиніб пригнічує P-gp в кишечнику. Тому застосування кризотинібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-gp (наприклад, дигоксин, дабігатран, колхіцин, правастатин), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Рекомендується ретельний медичний нагляд при застосуванні кризотинібу з цими лікарськими препаратами.

In vitro кризотиніб є інгібітором транспортних білків OCT1 і OCT2. У зв'язку з цим кризотиніб потенційно може підвищувати концентрацію в плазмі крові препаратів, що є субстратами білків OCT1 і OCT2 (таких як метформін, прокаїнамід).

Фармакодинамічні взаємодії

В клінічних дослідженнях кризотинібу спостерігали подовження інтервалу QT. Таким чином, слід з обережністю приймати рішення про одночасне застосування кризотинібу з лікарськими засобами, про які відомо, що вони подовжують інтервал QT, або з лікарськими засобами, здатними викликати шлуночкову тахікардію типу «пірует» (препарати класу IA (хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, цизаприд, моксифлоксацин, нейролептики та ін.). У разі застосування комбінації таких лікарських засобів потрібно проводити контроль інтервалу QT (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

У ході клінічних досліджень повідомлялось про випадки розвитку брадикардії. У зв'язку з можливим ризиком розвитку симптомів брадикардії слід з обережністю призначати кризотиніб одночасно з іншими лікарськими засобами, що знижують ЧСС (наприклад, недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, такі як верапаміл і дилтіазем, бета-адреноблокатори, клонідин, гуанфацин, дигоксин, мефлохін, інгібітори холінестерази, пілокарпін) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Особливості застосування

Оцінка статусу ALK і ROS1

При визначенні статусу ALK або ROS1 у пацієнта важливо використовувати добре валідований та надійний метод для уникнення псевдонегативних або псевдопозитивних результатів.

Гепатотоксичність

У клінічних дослідженнях повідомлялось про випадки гепатотоксичності (включаючи випадки з летальним наслідком у дорослих пацієнтів), обумовлені застосуванням препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Показники функціональних проб печінки, включаючи рівні АЛТ, АСТ та загального білірубіну, слід контролювати щотижня протягом перших 2 місяців лікування, а надалі – один раз на місяць та за клінічними показаннями. У разі підвищення рівнів 2, 3 та 4 ступеня контроль необхідно проводити частіше, див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо пацієнтів, у яких підвищуються рівні трансаміназ.

Інтерстиціальне захворювання легень/ пневмоніт

У пацієнтів під час лікування кризотинібом можуть виникати тяжкі, небезпечні для життя або летальні випадки інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) або пневмоніту. Слід контролювати стан пацієнтів із симптомами, що свідчать про розвиток ІЗЛ/пневмоніту. Якщо виникає підозра на розвиток ІЗЛ/пневмоніту, лікування кризотинібом слід припинити. Слід враховувати можливість розвитку ІЗЛ/пневмоніту, пов'язаного з прийомом препарату, при диференціальній діагностиці симптомів у пацієнтів із захворюваннями, які нагадують ІЗЛ: пневмоніт, радіаційний пневмоніт, алергічний пневмоніт, інтерстиціальний пневмоніт, фіброз легень, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), альвеоліт, інфільтрація легень, пневмонія, набряк легень, хронічна обструктивна хвороба легень, плевральний випіт, аспіраційна пневмонія, бронхіт, облітеруючий бронхіоліт і бронхоектази. Після виключення інших можливих причин виникнення ІЗЛ/пневмоніту слід остаточно припинити застосування кризотинібу пацієнтам з ІЗЛ/пневмонітом, пов'язаним з лікуванням (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Подовження інтервалу QT

Спостерігалось подовження інтервалу QTс в клінічних дослідженнях у пацієнтів, що отримували лікування кризотинібом (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакокінетика»), яке може призвести до підвищення ризику виникнення шлуночкових аритмій (наприклад, типу «пірует») або раптової смерті. Перед початком лікування у хворих із уже існуючою брадикардією, з подовженням QTс в анамнезі або схильністю до цього, які приймають антиаритмічні препарати або інші лікарські засоби, про які відомо, що вони подовжують інтервал QT, і у хворих із наявним відповідним серцевим захворюванням та/або порушенням балансу електролітів слід оцінювати користь і потенційні ризики застосування кризотинібу. Таким хворим кризотиніб слід призначати з обережністю і періодично перевіряти показники

електрокардіографії (ЕКГ), рівні електролітів і функцію нирок. При призначенні кризотинібу слід отримати результати ЕКГ і рівнів електролітів (наприклад кальцію, магнію, калію) безпосередньо перед прийомом першої дози. Рекомендується періодичний контроль за допомогою дослідження ЕКГ і рівнів електролітів, особливо на початку лікування, у разі блювання, діареї, зневоднення або порушення функції нирок. У разі потреби рівень електролітів слід коригувати. Якщо підвищення QTс перевищує або дорівнює 60 мс в порівнянні з початковим рівнем, але QTс <500 мс, слід відмінити кризотиніб і проконсультуватися з кардіологом. Якщо підвищення QTс перевищує або дорівнює 500 мс, необхідно негайно проконсультуватися з кардіологом. Що стосується пацієнтів, у яких розвивається подовження інтервалу QTс, див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» і «Фармакокінетика».

Брадикардія

Повідомлялося про виникнення брадикардії з будь-якої причини у клінічних дослідженнях у 13 % дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ та в 17 % дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП, які отримували кризотиніб. У пацієнтів, які отримують лікування кризотинібом, може виникати симптоматична брадикардія (непритомність, запаморочення, гіпотонія). Повний вплив кризотинібу на ЧСС може не проявлятися протягом декількох тижнів після початку терапії. У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку симптоматичної брадикардії слід за можливості уникати одночасного застосування кризотинібу та інших лікарських засобів, що знижують ЧСС (наприклад бета-адреноблокаторів, недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, таких як верапаміл і дилтіазем, клонідин, дигоксин). Слід регулярно контролювати ЧСС і артеріальний тиск. У разі розвитку асимптоматичної брадикардії корекція дози препарату не потрібна. Щодо лікування пацієнтів, у яких розвивається симптоматична брадикардія, див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції».

Серцева недостатність

Під час клінічних досліджень і постмаркетингового застосування кризотинібу в дорослих пацієнтів повідомлялося про виникнення тяжких, загрозливих для життя або летальних побічних реакцій, пов'язаних із серцевою недостатністю (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час застосування кризотинібу слід контролювати стан пацієнтів з наявними серцевими порушеннями або без них на наявність симптомів серцевої недостатності (задишка, набряки, швидке збільшення маси тіла, викликане затримкою рідини). Якщо спостерігаються такі симптоми, залежно від обставин слід розглядати призупинення прийому препарату, зниження дози або припинення прийому.

Нейтропенія і лейкопенія

У клінічних дослідженнях кризотинібу в дорослих пацієнтів з НДКРЛ, позитивним до ALK або ROS1, дуже часто (12%) повідомлялося про нейтропенію 3 або 4 ступеня. У клінічних дослідженнях кризотинібу в дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП нейтропенія 3 або 4 ступеня спостерігалася дуже часто (68 %). Про лейкопенію 3 або 4 ступеня повідомлялося часто (3 %) у пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ і дуже часто (24 %) у дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях кризотинібу менш ніж у 0,5 % дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ спостерігалася фебрильна нейтропенія. У дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП про фебрильну нейтропенію повідомляли в одного пацієнта (2,4 %). За наявності клінічних показань слід проводити

загальний клінічний аналіз крові, включаючи розгорнуту лейкоцитарну формулу; у разі виникнення відхилень 3 або 4 ступенів або розвитку гарячки чи інфекції повторні аналізи необхідно проводити частіше (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Перфорація шлунково-кишкового тракту

У клінічних дослідженнях кризотинібу повідомлялось про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту. Під час постмаркетингового застосування кризотинібу були повідомлення про летальні випадки перфорації шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Побічні реакції»).

Кризотиніб слід призначати з обережністю пацієнтам з ризиком перфорації шлунково-кишкового тракту (наприклад, дивертикуліт в анамнезі, метастази в шлунково-кишковому тракті, одночасне застосування лікарських засобів з відомим ризиком перфорації шлунково-кишкового тракту).

Прийом кризотинібу слід припинити пацієнтам, у яких виникла перфорація шлунково-кишкового тракту. Слід проінформувати пацієнтів про перші ознаки перфорації шлунково-кишкового тракту і про необхідність у разі їх виникнення негайно звертатися до лікаря.

Вплив на нирки

У клінічних дослідженнях кризотинібу спостерігалися випадки підвищення креатиніну в крові і зниження кліренсу креатиніну у пацієнтів, які отримували лікування кризотинібом. Під час клінічних досліджень і постмаркетингового застосування кризотинібу повідомлялося про ниркову недостатність і гостру ниркову недостатність. У дорослих пацієнтів також спостерігалися випадки з летальними наслідками, випадки, що вимагають гемодіалізу, і випадки гіперкаліємії 4 ступеня. Рекомендується проводити моніторинг ниркової функції у пацієнтів на початковому етапі і під час терапії кризотинібом, звертаючи особливу увагу на пацієнтів з чинниками ризику або нирковою недостатністю в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, стан яких не вимагає проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу, слід скоригувати дозу кризотинібу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Вплив на зір

У клінічних дослідженнях кризотинібу у дорослих пацієнтів з НДКРЛ, позитивним до ALK або ROS1 (N=1722), повідомлялося про виникнення дефекту поля зору 4 ступеня з втратою зору у 4 (0,2%) пацієнтів. Повідомлялося про атрофію зорового нерва і захворювання зорового нерва як вірогідні причини втрати зору.

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю педіатричної популяції з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП порушення зору виникли у 25 із 41 (61 %) пацієнта дитячого віку (див. розділ «Побічні реакції»).

Дітям з АВКЛ або ЗМП перед початком лікування кризотинібом необхідно пройти початкове офтальмологічне обстеження. Рекомендовано повторне офтальмологічне обстеження, включно з обстеженням сітківки, протягом 1 місяця після початку застосування кризотинібу, кожні 3 місяці після цього та в разі появи будь-яких нових симптомів із боку зору. Медичні працівники повинні інформувати пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, про симптоми

токсичного впливу на очі та потенційний ризик втрати зору. У разі порушень зору 2 ступеня слід спостерігати за симптомами та повідомляти офтальмологу, розглядаючи можливість зменшення дози. Застосування кризотинібу слід призупинити до обстеження з приводу будь-якого порушення з боку очей 3 або 4 ступеня, а в разі тяжкої втрати зору 3 або 4 ступеня терапію кризотинібом слід остаточно припинити, якщо не буде виявлено іншої причини (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 12).

Лікування кризотинібом слід припинити пацієнтам всіх вікових груп з уперше виявленою тяжкою втратою зору (з гостротою зору з корекцією менше 6/60 в одному або обох очах) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід провести офтальмологічне обстеження, яке включає визначення гостроти зору з корекцією, фотографії сітківки ока, дослідження поля зору, оптичну когерентну томографію (ОКТ) та інші обстеження, які потрібні для оцінки вперше діагностованої втрати зору та інших пов'язаних із зором симптомів, якщо це клінічно виправдано (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Наразі немає достатньої інформації для характеристики ризиків у разі повторного застосування кризотинібу пацієнтам, у яких розвиваються пов'язані із зором симптоми або втрата зору. У разі прийняття рішення про поновлення застосування кризотинібу слід враховувати потенційну користь та ризики для пацієнта.

При збереженні або посиленні порушень зору рекомендується офтальмологічне обстеження (див. розділ «Побічні реакції»).

Фоточутливість

Повідомлялося про реакції фоточутливості у пацієнтів, які приймали Ксалкорі (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати уникати тривалого перебування на сонці під час прийому Ксалкорі, а під час перебування на відкритому повітрі вживати заходів захисту (наприклад, використовувати захисний одяг та/або сонцезахисний крем).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Слід уникати одночасного застосування кризотинібу з сильними інгібіторами CYP3A4 або з сильними та помірними індукторами CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного застосування кризотинібу з субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного застосування кризотинібу та інших лікарських засобів, що знижують ЧСС, лікарських засобів, про які відомо, що вони подовжують інтервал QT та/або антиаритмічних препаратів (див. вище «Подовження інтервалу QT», «Брадикардія» і розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з їжею

Слід не вживати грейпфрути та грейпфрутовий сік під час лікування кризотинібом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Захворювання без гістологічних ознак аденокарциноми

Існує обмежена інформація відносно пацієнтів з ALK-позитивним і ROS1-позитивним НДКРЛ без гістологічних ознак аденокарциноми, включаючи плоскоклітинний рак (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Гіпонатрієва дієта

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу по 200 мг або 250 мг, тобто практично не містить натрію.

Діти

Шлунково-кишкова токсичність

Кризотиніб може викликати тяжку шлунково-кишкову токсичність у дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП. У дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП блювання та діарея виникали у 95 % та 85 % відповідно.

Рекомендовано застосування протиблювотних засобів до та під час лікування кризотинібом для запобігання нудоті та блюванню. Для лікування шлунково-кишкової токсичності рекомендовано стандартні протиблювотні та протидіарейні засоби. Якщо в пацієнтів дитячого віку розвивається нудота 3 ступеня, яка триває 3 дні, або діарея чи блювання 3 або 4 ступеня, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію, рекомендовано припинити застосування кризотинібу до повного зникнення цих порушень, а потім відновити в зменшеній дозі наступного рівня. За клінічними показаннями рекомендовано підтримувальне лікування, як-от гідратація, додавання електролітів і парентеральне харчування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування в період вагітності та годування груддю

Жінки репродуктивного віку

Слід рекомендувати жінкам репродуктивного віку уникати настання вагітності протягом лікування препаратом Ксалкорі.

Контрацепція у чоловіків і жінок

Пацієнтам, які приймають цей препарат, необхідно використовувати належні засоби контрацепції протягом курсу лікування та щонайменше протягом 90 днів після завершення лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Ксалкорі може спричиняти шкідливий вплив на плід у разі застосування цього препарату жінкам під час вагітності. У дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність.

Відсутні дані щодо застосування кризотинібу вагітним жінкам. Застосування цього препарату в період вагітності слід починати тільки тоді, коли клінічний стан матері вимагає лікування цим препаратом. Якщо кризотиніб застосовують під час вагітності або у разі настання вагітності у пацієнтки (або партнерки пацієнта) протягом лікування цим препаратом, необхідно інформувати пацієнта або пацієнтку про потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється кризотиніб або його метаболіти з грудним молоком у людини. У

зв'язку з можливим виникненням небажаних реакцій у немовлят під впливом препарату в період годування груддю матері слід рекомендувати припинити годування груддю під час лікування Ксалкорі.

Фертильність

Відповідно до результатів доклінічних досліджень передбачається, що Ксалкорі може впливати на фертильність чоловіків і жінок. Чоловікам і жінкам слід проконсультуватися щодо збереження фертильності до початку лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Ксалкорі має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтам слід бути обережними під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами через ризик виникнення симптоматичної брадикардії (непритомності, запаморочення, гіпотонії), розладів зору або стомлюваності на тлі прийому препарату Ксалкорі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози

Лікування препаратом Ксалкорі має ініціюватись та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Спосіб застосування

Капсули слід ковтати цілими, бажано запиваючи водою, незалежно від прийому їжі. Їх не слід роздавлювати, розчиняти або відкривати. Не слід вживати грейпфрути або грейпфрутовий сік, які можуть підвищувати концентрацію кризотинібу в плазмі крові; слід уникати прийому препаратів звіробію, оскільки він може зменшувати концентрацію кризотинібу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо прийом препарату був пропущений, цю дозу слід прийняти, коли пацієнт або особа, яка доглядає за ним, згадає про це, за винятком випадків, коли до прийому наступної дози залишається менше ніж 6 годин. У такому разі пацієнт не повинен приймати пропущену дозу. Пацієнтам не потрібно застосовувати 2 дози одночасно, щоб компенсувати пропущену дозу.

Діти з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП

Рекомендовано використання протиблювотних засобів до та під час лікування кризотинібом для запобігання нудоті та блюванню в дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП. Для лікування шлунково-кишкової токсичності рекомендовано стандартні протиблювотні та протидіарейні засоби. За клінічними показаннями рекомендовано підтримувальне лікування, як-от внутрішньовенна або пероральна гідратація, додавання електролітів і парентеральне харчування (див. розділ «Особливості застосування»).

Тестування гена ALK та ROS1

Для відбору пацієнтів, яким буде призначено лікування препаратом Ксалкорі, необхідно

проводити виявлення генів ALK або ROS1 з використанням точного та валідованого методу (див. розділ «Фармакодинаміка» для отримання інформації про тести, що використовувались у дослідженнях).

Статус ALK-позитивного НДКРЛ, ROS1-позитивного НДКРЛ, ALK-позитивної АВКЛ або ALK-позитивної ЗМП слід встановити до початку терапії кризотинібом. Аналіз повинні проводити лабораторії, які довели свою кваліфікацію у проведенні досліджень за релевантною застосованою методикою (див. розділ «Особливості застосування»).

Дози

Дорослі пацієнти з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ

Рекомендована схема дозування кризотинібу – 250 мг 2 рази на добу (500 мг на добу) безперервно.

Діти з ALK позитивною АВКЛ або ALK позитивною ЗМП

Рекомендована схема дозування кризотинібу для дітей з АВКЛ або ЗМП становить 280 мг/м² перорально двічі на добу до прогресування захворювання або ознак неприйнятної токсичності. Рекомендовану початкову схему дозування кризотинібу для дітей на основі площі поверхні тіла (ППТ) наведено в таблиці 7. Якщо необхідно, можна досягти бажаної дози, комбінуючи капсули кризотинібу різного дозування. Перед призначенням кризотинібу дітям слід перевірити їхню здатність ковтати капсули цілими. Діти повинні застосовувати кризотиніб під наглядом дорослих.

У таблиці 7 подано схеми дозування кризотинібу для дітей, які здатні ковтати капсули цілими.

Таблиця 7. Діти: початкова доза кризотинібу

Площа поверхні тіла (ППТ) *	Доза (двічі на добу)	Загальна добова доза
0,60-0,80 м ²	200 мг (1 капсула 200 мг)	400 мг
0,81-1,16 м ²	250 мг (1 капсула 250 мг)	500 мг
1,17-1,51 м ²	400 мг (2 капсули по 200 мг)	800 мг
1,52-1,69 м ²	450 мг (1 капсула 200 мг 1 капсула 250 мг)	900 мг
≥ 1,70 м ²	500 мг (2 капсули по 250 мг)	1000 мг
* Рекомендована схема дозування для пацієнтів із ППТ менше 0,60 м ² не встановлена.		

Корекція дози

З огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості може виникнути необхідність у припиненні застосування та/або у зниженні дози препарату.

Дорослі пацієнти з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ

У 1722 дорослих пацієнтів, які отримували кризотиніб, з ALK-позитивним або ROS1-позитивним

НДКРЛ в клінічних дослідженнях найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 3\%$), пов'язаними з призупиненням прийому препарату, були нейтропенія, підвищення рівня трансаміназ, блювання і нудота. Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 3\%$), пов'язаними зі зниженням дози препарату, були збільшення рівнів трансаміназ і нейтропенія. У разі необхідності зниження дози пацієнтам, яким застосовують 250 мг кризотинібу 2 рази на день, дозу кризотинібу слід зменшити як описано нижче.

- Перше зниження дози: Ксалкорі 200 мг перорально 2 рази на день
- Друге зниження дози: Ксалкорі 250 мг перорально 1 раз на день.
- Остаточного відмінити лікування у разі непереносимості дози 250 мг Ксалкорі один раз на день

Рекомендації щодо зниження дози у разі виникнення гематологічної та негематологічної токсичності наведено у таблицях 8 та 9. Для пацієнтів, яким застосовують дози менше 250 мг два рази на добу, слід також керуватися інструкціями щодо зниження дози, наведеними у таблицях 8 та 9 відповідно.

Таблиця 8. Дорослі пацієнти: зміни дозування Ксалкорі – гематологічна токсичність^{а,б}

Ступінь за СТСАЕ ^в	Дозування препарату Ксалкорі
3 ступінь	Призупинити лікування до полегшення стану до ≤ 2 ступеня, після чого відновити попередній режим прийому
4 ступінь	Призупинити лікування до полегшення стану до ≤ 2 ступеня, потім відновити лікування на рівні наступної більш низької дози ^{г,д}

^а За винятком лімфопенії (якщо вона не супроводжується клінічними явищами, наприклад опортуністичними інфекціями).

^б Щодо пацієнтів, у яких розвивається нейтропенія та лейкопенія, див. також розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції».

^в Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту раку США.

^г У разі рецидивів призупинити лікування до полегшення стану до ≤ 2 ступеня, після чого відновити лікування у дозі 250 мг 1 раз на день. У разі подальших рецидивів 4 ступеня препарат Ксалкорі слід остаточно відмінити.

^д Для пацієнтів, які лікуються із застосуванням дози 250 мг один раз на день або яким зменшили дозу до 250 мг один раз на день, слід припинити застосування на час оцінки стану.

Таблиця 9. Дорослі пацієнти: зміни дозування Ксалкорі – негематологічна токсичність

Ступінь за СТСАЕ ^а	Дозування препарату Ксалкорі
-------------------------------	------------------------------

Підвищення рівня аланін аміотрансферази (АЛТ) або аспартат аміотрансферази (АСТ) до 3 або 4 ступеня, що супроводжується рівнем загального білірубіну ≤ 1 ступеня	Призупинити лікування до полегшення стану до ≤ 1 ступеня або вихідного рівня, потім відновити у дозуванні 250 мг 1 раз на день і збільшити до 200 мг 2 рази на день у разі клінічної переносимості ^{б,в}
Підвищення рівня АЛТ або АСТ до 2, 3 або 4 ступеня з одночасним підвищенням рівня загального білірубіну до 2, 3 або 4 ступеня (за відсутності холестазу або гемолізу)	Остаточнo відмінити лікування
Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт будь-якого ступеня	Призупинити лікування, якщо є підозра на ІЗЛ/пневмоніт, і остаточно відмінити, якщо діагностований ІЗЛ/пневмоніт, пов'язаний з лікуванням ^г
Подовження інтервалу QTc до 3 ступеня	Призупинити лікування до полегшення стану до ≤ 1 ступеня, перевірити та у разі необхідності відкоригувати рівень електролітів, потім відновити лікування на рівні наступної більш низької дози ^{б,в}
Подовження інтервалу QTc до 4 ступеня	Остаточнo відмінити лікування
Брадикардія 2, 3 ступеня ^{г,д} Симптоматична брадикардія, може бути тяжкою і клінічно значущою, що вимагає медичного втручання	Призупинити лікування до полегшення стану до ≤ 1 ступеня або збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) до 60 уд./хв або більше Оцінити супутню терапію препаратами, які можуть призвести до розвитку брадикардії, а також гіпотензивними препаратами. Якщо було визначено препарат супутньої терапії, що впливає на ЧСС, та відмінено або його доза скоректована, то після полегшення стану до ≤ 1 ступеня або збільшення ЧСС до 60 уд./хв або більше потрібно відновити лікування препаратом Ксалкорі за попереднім графіком дозування. Якщо препарат супутньої терапії, що впливає на ЧСС, не був виявлений або не був відмінений або доза не була скоригована, то після полегшення стану до ≤ 1 ступеня або збільшення ЧСС до 60 уд./хв або більше слід відновити лікування препаратом Ксалкорі з застосуванням нижчої дози^б
Брадикардія 4 ступеня ^{г,д,е} Загрозливі для життя наслідки, потрібне негайне медичне втручання	Слід остаточно відмінити застосування препарату, якщо не було виявлено іншого супутнього лікарського засобу, який спричиняє проблему. Якщо супутній лікарський засіб, який спричиняє проблему, виявили і відмінили або відкоригували його дозу, потрібно розпочати застосування знову з 250 мг один раз на день^в після поліпшення стану до ≤ 1 ступеня або збільшення ЧСС до 60 уд./хв або більше; проводити частий моніторинг
Порушення зору 4 ступеня (втрата зору)	Припинити лікування під час оцінки тяжкої втрати зору

^а Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій (Національного інституту

раку США)

^б У разі подальших рецидивів ≥ 3 ступеня Ксалкорі слід остаточно відмінити, див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції».

^в Для пацієнтів, які лікуються із застосуванням дози 250 мг один раз на день або яким зменшили дозу до 250 мг один раз на день, слід припинити застосування на час оцінки стану.

^г Див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції».

^д ЧСС менше 60 уд./хв.

^е Остаточна відміна лікування через можливий рецидив.

Діти з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП

Якщо пацієнти, які отримують рекомендовану початкову дозу, потребують її зниження, дозу препарату Ксалкорі слід знизити, як показано в таблиці 10.

Таблиця 10. Діти: рекомендовані зниження дози препарату Ксалкорі

Площа поверхні тіла (ППТ)	Перше зниження дози		Друге зниження дози	
	Доза	Загальна добова доза	Доза	Загальна добова доза
0,60–0,80 м ²	250 мг один раз на добу	250 мг	Остаточно припинити застосування препарату	
0,81–1,16 м ²	200 мг два рази на добу	400 мг	250 мг один раз на добу*	250 мг
1,17–1,51 м ²	250 мг два рази на добу	500 мг	200 мг два рази на добу*	400 мг
$\geq 1,52$ м ²	400 мг два рази на добу	800 мг	250 мг два рази на добу*	500 мг
* Слід остаточно припинити застосування препарату пацієнтам, які не можуть переносити кризотиніб після 2 знижень дози.				

Рекомендовані зміни дози в разі гематологічних і негематологічних побічних реакцій для дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП наведено в таблицях 11 і 12 відповідно.

Таблиця 11. Діти: зміни дози препарату Ксалкорі в разі гематологічних побічних реакцій

Ступінь за критеріями СТСАЕ ^а	Схема дозування препарату Ксалкорі
Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)	

Зменшення кількості нейтрофілів 4 ступеня	Перший випадок: тимчасово припинити лікування до повернення стану до 2 ступеня або нижчого, після чого повернутися до застосування в зменшеній дозі наступного рівня. Другий випадок: Остаточного припинити застосування препарату у разі рецидиву, ускладненого фебрильною нейтропенією або інфекцією. У разі неускладненої нейтропенії 4 ступеня або назавжди припинити застосування, або призупинити лікування до повернення стану до ≤ 2 ступеня, після чого повернутися до застосування в зниженій дозі наступного рівня ^б .
Кількість тромбоцитів	
Зменшення кількості тромбоцитів 3 ступеня (з одночасною кровотечею)	Тимчасово припинити лікування до повернення стану до 2 ступеня або нижчого, після чого повернутися до застосування в тій самій дозі.
Зменшення кількості тромбоцитів 4 ступеня	Тимчасово припинити лікування до повернення стану до 2 ступеня або нижчого, після чого повернутися до застосування в зменшеній дозі наступного рівня. Остаточного припинити застосування препарату у разі рецидиву.
Анемія	
Ступінь 3	Тимчасово припинити лікування до повернення стану до 2 ступеня або нижчого, після чого повернутися до застосування в тій самій дозі.
Ступінь 4	Тимчасово припинити лікування до повернення стану до 2 ступеня або нижчого, після чого повернутися до застосування в зменшеній дозі наступного рівня. Остаточного припинити застосування препарату у разі рецидиву.
^а Ступінь відповідно до Загальних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного онкологічного інституту (NCI CTCAE) версії 4.0. ^б Слід остаточно припинити терапію в пацієнтів, які не можуть переносити препарат Ксалкорі після 2 знижень дози, якщо інше не вказано в таблиці 10.	

Рекомендується контролювати показники загального аналізу крові, включно з лейкоцитарною формулою, щотижня протягом першого місяця терапії, а потім принаймні щомісяця, з більш частим контролем, якщо виникають порушення 3 або 4 ступеня, гарячка або інфекція.

Таблиця 12. Діти: зміни дози препарату Ксалкорі в разі негематологічних побічних реакцій

Ступінь за критеріями CTCAE ^а	Схема дозування препарату Ксалкорі
Підвищення рівня АЛТ або АСТ 3 або 4 ступеня з підвищенням рівня загального білірубіну ≤ 1 ступеня	Тимчасово припинити лікування до повернення стану до ступеня ≤ 1 , після чого повернутися до застосування в зменшеній дозі наступного рівня.
Підвищення рівня АЛТ або АСТ 2, 3 або 4 ступеня з одночасним підвищенням рівня загального білірубіну 2, 3 або 4 ступеня (за відсутності холестазу чи гемолізу)	Остаточного припинити застосування препарату.
Інтерстиціальна хвороба легень або пневмоніт будь-якого ступеня, пов'язаний із застосуванням препарату	Остаточного припинити застосування препарату.

Подовження інтервалу QTc 3 ступеня	Тимчасово припинити лікування до повернення до вихідного рівня або досягнення значення QTc менше 481 мс, після чого повернутися до застосування в зниженій дозі наступного рівня.
Подовження інтервалу QTc 4 ступеня	Остаточнo припинити застосування препарату.
Брадикардія 2 та 3 ступеня ^б Симптоматика може бути тяжкою та клінічно значущою, показане медичне втручання	Тимчасово припинити лікування до відновлення частоти серцевих скорочень у стані спокою відповідно до віку пацієнта (на основі 2,5-го процентиля за віковими нормами): від 1 до < 2 років – 91 уд./хв або вище; від 2 до 3 років – 82 уд./хв або вище; від 4 до 5 років – 72 уд./хв або вище; від 6 до 8 років – 64 уд./хв або вище; більше 8 років – 60 уд./хв або вище.
Брадикардія 4 ступеня ^{б,в} Загрозливі для життя наслідки, потрібне невідкладне лікування	Слід остаточно припинити застосування Ксалкорі, якщо не визначено жодних супутніх препаратів, які могли обумовити цю побічну реакцію. Якщо виявлено та припинено застосування супутнього препарату або його дозу скориговано, слід поновити терапію на другому рівні зниження дози згідно з таблицею 10 ^в після відновлення до ≤ 1 ступеня або до критеріїв частоти серцевих скорочень, наведених для лікування симптомної чи тяжкої, клінічно значущої брадикардії, із частим моніторингом.
Нудота 3 ступеня Недостатнє пероральне харчування понад 3 дні, потрібне медичне втручання	Ступінь 3 (незважаючи на максимальну медикаментозну терапію): тимчасово припинити лікування до зникнення реакції, потім поновити терапію в зниженій дозі наступного рівня ^г .
Блювання 3 або 4 ступеня Більш ніж 6 епізодів за 24 години протягом 3 днів або довше, потрібне медичне втручання, як-от годування через зонд або госпіталізація; загрозливі для життя наслідки, потрібне невідкладне лікування	Ступінь 3 або 4 (незважаючи на максимальну медикаментозну терапію): тимчасово припинити лікування до зникнення реакції, потім поновити терапію в зниженій дозі наступного рівня ^г .
Діарея 3 або 4 ступеня Збільшення кількості випорожнень до 7 разів на добу або частіше порівняно з вихідним рівнем, нетримання калу, показання до госпіталізації; загрозливі для життя наслідки, потрібне невідкладне лікування	Ступінь 3 або 4 (незважаючи на максимальну медикаментозну терапію): тимчасово припинити лікування до зникнення реакції, потім поновити терапію в зниженій дозі наступного рівня ^г .
Порушення з боку очей 1 ступеня (легкі симптоми), 2 ступеня (помірні симптоми, що впливають на здатність виконувати повсякденні дії відповідно до віку)	Ступінь 1 або 2: слідкувати за симптомами та повідомляти офтальмолога в разі будь-яких симптомів. Розглянути можливість зниження дози в разі порушень зору 2 ступеня.
Порушення з боку очей 3 та 4 ступеня (втрата зору, помітне зниження зору)	Ступінь 3 або 4: тимчасово припинити лікування до обстеження з приводу тяжкої втрати зору. Остаточнo припинити лікування, якщо під час обстеження не виявлено інших причин.

^a Ступінь відповідно до Загальних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного онкологічного інституту (NCI CTCAE) версії 4.0.

^b Частота серцевих скорочень у стані спокою нижче за 2,5-й процентиль відповідно до вікових норм.

^в Остаточного припинити застосування препарату у разі рецидиву.

^г Слід остаточно припинити терапію пацієнтів, які не можуть переносити кризотиніб після 2 знижень дози, якщо інше не вказано в таблиці 10.

Порушення функції печінки

Кризотиніб значною мірою метаболізується у печінці. Слід з обережністю застосовувати кризотиніб для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки (див. табл. 3 та 9 та розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Коригування дози для дорослих пацієнтів із ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ

Відповідно до класифікації Національного інституту раку США, змінювати початкову дозу пацієнтам з легким порушенням функції печінки (рівень АСТ > верхня межа норми (ВМН) та загальний білірубін $\leq$ ВМН або будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін > ВМН але $\leq 1,5 \times$ ВМН) не потрібно. Рекомендованою початковою дозою для пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня (будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $> 1,5 \times$ ВМН та $\leq 3 \times$ ВМН) є 200 мг двічі на день. Для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $> 3 \times$ ВМН) початкова доза кризотинібу має становити 250 мг один раз на день (див. розділ «Фармакокінетика»). Модифікація дози кризотинібу відповідно до класифікації Чайлда – П'ю для пацієнтів з порушенням функції печінки не досліджувалася.

Коригування дози в дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП

Коригування дози для педіатричної популяції базується на клінічному дослідженні, проведеному за участю дорослих пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»). Не рекомендується коригувати початкову дозу кризотинібу пацієнтам із порушенням функції печінки легкого ступеня (або рівень АСТ вище ВМН і рівень загального білірубіну $\leq$ ВМН, або будь-який рівень АСТ і рівень загального білірубіну $>$ ВМН, але $\leq 1,5 \times$ ВМН). Рекомендована початкова доза кризотинібу для пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня (будь-який рівень АСТ і рівень загального білірубіну $> 1,5 \times$ ВМН і $\leq 3 \times$ ВМН) є першим зниженням дози на основі ППТ, як показано в таблиці 10. Рекомендована початкова доза кризотинібу для пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня (будь-який рівень АСТ і рівень загального білірубіну $> 3 \times$ ВМН) є другим зниженням дози на основі ППТ, як показано в таблиці 10.

Порушення функції нирок

Коригування дози для дорослих пацієнтів із ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ

Пацієнти з легким (кліренс креатиніну $[CL_{cr}]$ 60–90 мл/хв) та помірним (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) порушенням функції нирок не потребують зниження початкової дози препарату, оскільки не спостерігалось клінічно значущих змін концентрації кризотинібу у рівноважному стані у таких груп пацієнтів. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{cr} < 30$ мл/хв)

концентрація кризотинібу в плазмі крові може зростати. Дозу кризотинібу слід скоригувати до 250 мг перорально 1 раз на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, стан яких не вимагає проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу. Після прийому препарату як мінімум протягом 4 тижнів дозу можна підвищити з урахуванням індивідуальної переносимості та безпеки до 200 мг 2 рази на добу (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Коригування дози для дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП

Коригування дози для педіатричної популяції базується на інформації щодо дорослих пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого ($60 \leq \text{кліренс креатиніну } [CL_{cr}] < 90 \text{ мл/хв}$) або помірного ступеня ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ мл/хв}$), розрахованим за допомогою рівняння Шварца, коригування початкової дози не потрібне. Рекомендована початкова доза кризотинібу для пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня ($CL_{cr} < 30 \text{ мл/хв}$), які не потребують діалізу, є другим зниженням дози на основі ППТ, як показано в таблиці 10. Дозу можна збільшити до першого зниження дози на основі ППТ, як показано в таблиці 10, а також індивідуальної безпечності та переносимості щонайменше після 4 тижнів лікування.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку не потрібно коригувати початкову дозу (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»).

Діти

Безпека і ефективність застосування кризотинібу дітям з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ не встановлені. Дані відсутні.

Безпека і ефективність застосування кризотинібу були встановлені для педіатричної популяції пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною ALK-позитивною АВКЛ віком від 3 до < 18 років або з неоперабельною, рецидивною або рефрактерною ALK-позитивною ЗМП віком від 2 до < 18 років. Немає даних про безпечність та ефективність лікування кризотинібом дітей віком до 3 років з ALK-позитивною АВКЛ або дітей віком до 2 років з ALK-позитивною ЗМП. Перед призначенням кризотинібу дітям слід перевірити їхню здатність ковтати капсули цілими. Дітям (віком від ≥ 6 до < 18 років), які здатні ковтати капсули кризотинібу цілими, можна призначати лікування кризотинібом.

Передозування

Лікування передозування препаратом Ксалкорі повинно включати загальні підтримувальні заходи. Відомого антидоту до Ксалкорі не існує.

Побічні реакції

Короткий огляд профілю безпеки застосування дорослим пацієнтам із ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ

Описані нижче дані відображають реакції на застосування препарату Ксалкорі у 1669 пацієнтів з поширеним ALK-позитивним НДКРЛ, що брали участь в 2-х рандомізованих дослідженнях 3 фази (дослідження 1007 і 1014) і в 2-х непорівняльних дослідженнях (дослідження 1001 і 1005), та у 53 пацієнтів з ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ, які брали участь в непорівняльному дослідженні 1001; загалом у 1722 пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»). Ці пацієнти отримували безперервний курс лікування кризотинібом у дозі 250 мг перорально 2 рази на день. У дослідженні 1014 медіана тривалості терапії становила 47 тижнів для пацієнтів в групі кризотинібу (N = 171); для пацієнтів, які перейшли з групи хіміотерапії на лікування кризотинібом (N = 109) медіана тривалості лікування становила 23 тижні. У дослідженні 1007 медіана тривалості досліджуваного лікування становила 48 тижнів для пацієнтів в групі кризотинібу (N = 172). Для пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ в дослідженнях 1001 (N = 154) і 1005 (N = 1063) медіана тривалості лікування становила 57 і 45 тижнів відповідно. Для пацієнтів з ROS1-позитивним НДКРЛ в дослідженні 1001 (N = 53) медіана тривалості лікування становила 101 тиждень.

Найбільш тяжкими побічними реакціями у 1722 пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ були гепатотоксичність, ІЗЛ/пневмоніт, нейтропенія і подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»). Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 25\%$) у пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ були порушення зору, нудота, діарея, блювання, набряки, запор, підвищення трансаміназ, стомлюваність, зниження апетиту, запаморочення і нейропатія.

Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 3\%$, частота виникнення реакції з будь-якої причини), що вимагали призупинення застосування препарату, були нейтропенія (11%), збільшення рівня трансаміназ (7%), блювання (5%) і нудота (4%). Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 3\%$, частота виникнення з будь-якої причини), що вимагали зниження дози препарату, були збільшення рівня трансаміназ (4%) і нейтропенія (3%). Побічні реакції з будь-якої причини, пов'язані з остаточним припиненням лікування, виникали у 302 (18%) пацієнтів, з яких найбільш частими ($\geq 1\%$) були інтерстиціальне захворювання легень (1%) і підвищення рівня трансаміназ (1%).

Огляд побічних реакцій у табличному вигляді

У таблиці 13 наведені побічні реакції у 1722 пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ, які отримували лікування кризотинібом в 2-х рандомізованих дослідженнях 3 фази (1007 і 1014) і 2-х непорівняльних клінічних дослідженнях (1001 та 1005) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Побічні реакції, зазначені в таблиці 13, класифіковано за класами систем органів і частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо розрахувати частоту за наявними даними). У межах кожної групи побічні ефекти представлені в порядку зменшення ступеня їх тяжкості.

Таблиця 13. Побічні реакції, зареєстровані в клінічних дослідженнях кризотинібу (N=1722)

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нейтропенія ^a (22%) Анемія ^b (15%) Лейкопенія ^c (15%)		

Метаболізм та аліментарні порушення	Знижений апетит (30%)	Гіпофосфатемія (6%)	
З боку нервової системи	Нейропатія ^d (25%) Дисгевзія (21%)		
З боку органів зору	Порушення зору ^e (63%)		
З боку серця	Запаморочення ^f (26%) Брадикардія ^g (13%)	Серцева недостатність ^h (1%) Подовження QT на ЕКГ (4%) Синкопе (3%)	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення		Інтерстиціальне захворювання легень (3%)	
З боку шлунково-кишкового тракту	Блювання (51%) Діарея (54%) Нудота (57%) Запор (43%) Біль у животі ⁱ (21%)	Диспепсія (8%) Езофагіт ^k (2%)	Перфорація ШКТ ^l (<1%)
З боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня трансаміназ ^m (32%)	Підвищення рівня лужної фосфатази в крові (7%)	Печінкова недостатність (<1%)
З боку шкіри та підшкірної тканини	Висип (13%)		Фоточутливість (<1%)
З боку нирок та сечовидільної системи		Ниркова кіста ⁿ (3%) Підвищення рівня креатиніну в крові ^o (8%)	Гостра ниркова недостатність (<1%) Ниркова недостатність (<1%)
Загальні порушення	Набряк ^p (47%) Втома (30%)		
Дослідження		Зниження рівня тестостерону в крові ^q (2%)	Підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (<1%)*

Назви явищ, що стосуються одного медичного поняття або захворювання, були згруповані, і відображені у вигляді однієї побічної реакції на лікарський засіб в таблиці 13. Нижче в дужках вказано явища, фактично зареєстровані в дослідженні до дати припинення збору даних, які були віднесені до відповідної побічної реакції на лікарський засіб.

* Креатинфосфокіназа не була стандартним лабораторним тестом у клінічних дослідженнях кризотинібу.

^a Нейтропенія (фебрильна нейтропенія, нейтропенія, зниження числа нейтрофілів).

^b Анемія (анемія, зниження рівня гемоглобіну, гіпохромна анемія).

^c Лейкопенія (лейкопенія, знижена кількість лейкоцитів).

^d Нейропатія (відчуття печіння, дизестезія, парестезія шкіри, порушення ходи, гіперестезія, гіпостезія, гіпотонія, моторна дисфункція, атрофія м'язів, м'язова слабкість, невралгія, неврит,

периферична нейропатія, нейротоксичність, парестезія, периферична моторна нейропатія, периферична сенсомоторна нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, параліч малогомілкового нерва, полінейропатія, сенсорні порушення, відчуття печіння шкіри).

^e Порушення зору (диплопія, зорові райдужні кільця, світлобоязнь, фотопсія, нечіткий зір, знижена гострота зору, зорова яскравість, порушення зору, зорова персеверація, помутніння склистого тіла).

^f Запаморочення (порушення рівноваги, запаморочення, постуральне запаморочення, переднепритомний стан).

^g Брадикардія (брадикардія, зниження ЧСС, синусова брадикардія).

^h Серцева недостатність (серцева недостатність, застійна серцева недостатність, знижена фракція викиду, лівошлуночкова недостатність, набряк легень). У ході клінічних досліджень (n 1722) у 19 (1,1%) пацієнтів, які отримували лікування кризотинібом, була зареєстрована серцева недостатність будь-якого ступеня, у 8 (0,5%) пацієнтів – серцева недостатність 3 або 4 ступеня і у 3 (0,2%) пацієнтів – летальний випадок.

ⁱ Інтерстиціальне захворювання легень (гострий респіраторний дистрес-синдром, альвеоліт, інтерстиціальне захворювання легень, пневмоніт).

^j Біль в животі (дискомфорт в животі, біль в животі, біль в нижній частині живота, біль у верхній частині живота, чутливість в ділянці живота).

^k Езофагіт (езофагіт, виразка стравоходу).

^l Перфорація ШКТ (перфорація шлунково-кишкового тракту, перфорація кишечника, перфорація товстої кишки).

^m Підвищення рівня трансаміназ (підвищення рівня аланін амінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, патологічний рівень печінкових ферментів, відхилення в показниках печінкових проб, підвищення рівня трансаміназ).

ⁿ Ниркова кіста (нирковий абсцес, ниркова кіста, кровотеча з ниркових кіст, інфекція ниркових кіст).

^o Підвищення рівня креатиніну (підвищення рівня креатиніну у крові, знижений нирковий кліренс креатиніну).

^p набряк (набряк обличчя, генералізований набряк, локалізоване опухання, локалізований набряк, набряки, периферичний набряк, періорбітальний набряк).

^q Зниження рівня тестостерону в крові (зниження рівня тестостерону в крові, гіпогонадізм, вторинний гіпогонадізм).

Підсумок профілю безпечності для пацієнтів дитячого віку

Популяція для аналізу безпечності складалася зі 110 дітей (віком від 1 до < 18 років) з усіма типами пухлин, серед яких 41 пацієнт із рецидивною або рефрактерною системною ALK-позитивною АВКЛ або неоперабельною, рецидивною або рефрактерною ALK-позитивною ЗМП. Ці пацієнти отримували кризотиніб у 2 непорівняльних дослідженнях: дослідженні 0912 (n = 36) і дослідженні 1013 (n = 5). У дослідженні 0912 пацієнти отримували кризотиніб у початковій дозі 100 мг/м², 130 мг/м², 165 мг/м², 215 мг/м², 280 мг/м² або 365 мг/м² двічі на добу. У дослідженні 1013 кризотиніб застосовували в початковій дозі 250 мг двічі на добу. Загальна популяція складалася з 25 дітей з ALK-позитивною АВКЛ віком від 3 до < 18 років та 16 дітей з ALK-позитивною ЗМП віком від 2 до < 18 років. Досвід застосування кризотинібу педіатричним пацієнтам різних підгруп (вік, стать і раса) обмежений і не дає змоги зробити остаточні висновки. Профілі безпечності були узгодженими в підгрупах за віком, статтю та расою, хоча були невеликі відмінності в частоті побічних реакцій у кожній підгрупі. Найчастішими побічними реакціями (≥ 80 %), про які повідомлялося в усіх підгрупах (вік, стать і раса), були підвищення активності трансаміназ, блювання, нейтропенія, нудота, діарея та лейкопенія. Найчастішою серйозною побічною реакцією (90 %) була нейтропенія.

Медіана тривалості лікування дітей з усіма типами пухлин становила 2,8 місяця. Лікування було остаточно припинене через побічну реакцію в 11 (10 %) пацієнтів. Переривання терапії та зниження дози зареєстрували в 47 (43 %) та 15 (14 %) пацієнтів відповідно. Найчастішими побічними реакціями (> 60 %) були підвищення активності трансаміназ, блювання, нейтропенія, нудота, діарея та лейкопенія. Найчастішою побічною реакцією 3 та 4 ступеня (≥ 40 %) була нейтропенія.

Медіана тривалості лікування дітей з ALK-позитивною АВКЛ становила 5,1 місяця. Лікування було остаточно припинене через побічну реакцію в 1 (4 %) пацієнта. Одинадцять із 25 (44 %) пацієнтів із ALK-позитивною АВКЛ остаточно припинили лікування кризотинібом через подальшу трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Переривання терапії та зниження дози зареєстрували в 17 (68 %) та 4 (16 %) пацієнтів відповідно. Найчастішими побічними реакціями (≥ 80 %) були діарея, блювання, підвищення активності трансаміназ, нейтропенія, лейкопенія та нудота. Найчастішими тяжкими побічними реакціями 3 та 4 ступеня (≥ 40 %) були нейтропенія, лейкопенія та лімфопенія.

Медіана тривалості лікування дітей з ALK-позитивною ЗМП становила 21,8 місяця. Лікування було остаточно припинене через побічну реакцію в 4 (25 %) пацієнтів. Переривання терапії та зниження дози зареєстрували в 12 (75 %) та 4 (25 %) пацієнтів відповідно. Найчастішими побічними реакціями (≥ 80 %) були нейтропенія, нудота та блювання. Найчастішою побічною реакцією 3 та 4 ступеня (≥ 40 %) була нейтропенія.

Профіль безпечності кризотинібу в дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП загалом узгоджувався з раніше встановленим профілем у дорослих із ALK-позитивним або ROS1-позитивним прогресуючим НДКРЛ із деякими варіаціями частоти. Побічні реакції 3 або 4 ступеня у вигляді нейтропенії, лейкопенії та діареї спостерігалися з вищою частотою (різниця ≥ 10 %) у дітей з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП, ніж у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ. У цих двох популяціях відрізняються вік, супутні захворювання та основні захворювання, що може пояснити різницю в частоті.

Побічні реакції у педіатричних пацієнтів з усіма типами пухлин, перелічені в таблиці 14, класифіковано за системно-органими класами та такими загальноприйнятими категоріями частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не

можна оцінити за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні реакції представлено в порядку зниження ступеня їхньої серйозності.

Таблиця 14. Побічні реакції, зареєстровані у педіатричній популяції (N = 110)

	Усі типи пухлин (N = 110)	
Системно-органний клас	Дуже часто	Часто
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія ^а (71 %) Лейкопенія ^б (63 %) Анемія ^в (52 %) Тромбоцитопенія ^г (21 %)	
Розлади харчування та порушення обміну речовин	Гіпофосфатемія (30 %) Зниження апетиту (39 %)	
Порушення з боку нервової системи	Нейропатія ^л (26 %) Дисгевзія (10 %)	
Порушення з боку органів зору	Порушення зору ^е (44 %)	
Порушення з боку серця	Брадикардія ^е (14 %) Запаморочення (16 %)	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (4 %)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Блювання (77 %) Діарея (69 %) Нудота (71 %) Запор (31 %) Диспепсія (10 %) Біль у животі ^ж (43 %)	Езофагіт (4 %)
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення активності трансаміназ ^з (87 %) Підвищення рівня лужної фосфатази в крові (19 %)	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип (3 %)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Підвищення рівня креатиніну в крові (45 %)	
Загальні розлади та реакції в місці введення	Набряк ^і (20 %) Підвищена втомлюваність (46 %)	

Дата закінчення збору даних: 03 вересня 2019 р.

Терміни на позначення реакцій, які представляють ту саму медичну концепцію чи стан, були згруповані разом і зареєстровані як одна побічна реакція на лікарський засіб у таблиці 14. Терміни, фактично зареєстровані в дослідженні до дати закінчення збору даних і включені у відповідну побічну реакцію на препарат, вказані в дужках, як зазначено нижче.

^а Нейтропенія (фебрильна нейтропенія, нейтропенія, зменшення кількості нейтрофілів).

^б Лейкопенія (лейкопенія, зменшення кількості лейкоцитів).

^в Анемія (анемія, макроцитарна анемія, мегалобластна анемія, гемоглобін, зниження рівня гемоглобіну, гіперхромна анемія, гіпохромна анемія, гіпопластична анемія, мікроцитарна анемія, нормохромна нормоцитарна анемія).

^г Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів, тромбоцитопенія).

^д Нейропатія (відчуття печіння, порушення ходи, м'язова слабкість, парестезія, периферична моторна нейропатія, периферична сенсорна нейропатія).

^е Порушення зору (світлобоязнь, фотопсія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, порушення зору, плаваючі помутніння склоподібного тіла).

^є Брадикардія (брадикардія, синусова брадикардія).

^ж Біль у животі (дискомфорт у животі, біль у животі, біль у нижній чи верхній частині живота, болісність живота).

^з Підвищення активності трансаміназ (підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази).

^і набряк (набряк обличчя, локалізований набряк, периферичний набряк, періорбітальний набряк).

Хоча не всі побічні реакції, виявлені в дорослій популяції, спостерігалися під час клінічних досліджень у педіатричній популяції, ті самі побічні реакції, що виникали в дорослих пацієнтів, слід урахувати для педіатричних пацієнтів. Ті самі особливості застосування, що вказані для дорослих пацієнтів, також слід урахувати для педіатричних пацієнтів.

Опис окремих побічних реакцій

Гепатотоксичність

Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо розвитку гепатотоксичності та проводити лікування відповідно до рекомендацій, викладених у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

В дослідженнях кризотинібу за участю 1722 дорослих пацієнтів із НДКРЛ були випадки гепатотоксичності, обумовленої застосуванням препарату, з летальним наслідком у 0,1%. У менш ніж 1% пацієнтів, які отримували кризотиніб, спостерігали одночасне підвищення АЛТ та/або АСТ до значень $\geq 3 \times \text{ВМН}$ та білірубіну до рівнів $\geq 2 \times \text{ВМН}$. Рівні лужної фосфатази при цьому значно не підвищувались ($\leq 2 \times \text{ВМН}$).

Підвищення АЛТ або АСТ до 3 або 4 ступеня спостерігались у 187 (11%) і 95 (6%) дорослих пацієнтів відповідно. У сімнадцяти (1%) пацієнтів виникала потреба в остаточному припиненні лікування, пов'язаному з підвищенням рівня трансаміназ, хоча ці реакції, як правило, коригувались зміною дози, як визначено в таблиці 9 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У рандомізованому дослідженні 3 фази 1014 спостерігалось підвищення АЛТ або АСТ до 3 або 4 ступеня у 15% і 8% пацієнтів, які отримували кризотиніб, проти 2% і 1% пацієнтів, які

отримували хіміотерапію. У рандомізованому дослідженні 3 фази 1007 спостерігалось збільшення підвищень АЛТ або АСТ до ступеня 3 або 4 у 18% і 9% пацієнтів, які отримували кризотиніб, і у 5% і <1% пацієнтів, які отримували хіміотерапію.

Підвищення рівнів трансаміназ зазвичай спостерігалось протягом перших 2 місяців лікування. В дослідженнях кризотинібу у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ, медіана часу до початку підвищення рівня трансаміназ 1 або 2 ступеня становила 23 дні. Медіана часу до початку підвищення рівня трансаміназ 3 або 4 ступеня становила 43 дні.

Підвищення рівнів трансаміназ 3 і 4 ступеня, як правило, було оборотним після призупинення лікування. В дослідженнях кризотинібу за участю дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ (N=1722) знижували дозу у зв'язку з підвищенням рівня трансаміназ 76 (4%) хворим. У сімнадцяти (1%) пацієнтів виникала потреба в остаточному припиненні лікування.

Діти

У клінічних дослідженнях за участю 110 дітей із різними типами пухлин, які отримували кризотиніб, у 70 % і 75 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АСТ і АЛТ відповідно; підвищення 3 і 4 ступеня відбулося у 7 % і 6 % пацієнтів відповідно.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Підтримувальна терапія повинна містити протиблювотні лікарські засоби. Інформацію про додаткову підтримувальну терапію для педіатричних пацієнтів див. у розділі «Особливості застосування».

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

Нудота (57%), діарея (54%), блювання (51%), запор (43%) з будь-якої причини були найбільш поширеними зареєстрованими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ. Більшість побічних явищ були слабкого або помірного ступеня тяжкості. Медіана часу до появи нудоти і блювання становила 3 дні, при цьому частота цих явищ знижувалась після 3-х тижнів лікування. Медіана часу до появи діареї та запору становила 13 та 17 днів, відповідно. Підтримуюча терапія діареї та запору повинна включати використання стандартних протидіарейних і проносних лікарських засобів відповідно.

У клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів із НДКРЛ, які отримували терапію кризотинібом, повідомлялось про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту. Під час постмаркетингового застосування кризотинібу повідомлялось про летальні випадки перфорації шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

У клінічних дослідженнях блювання (77 %), діарея (69 %), нудота (71 %), біль у животі (43 %) і запор (31 %) були шлунково-кишковими реакціями, про які повідомлялося найчастіше у 110 педіатричних пацієнтів із різноманітними типами пухлин, які отримували терапію кризотинібом. У пацієнтів з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП, які отримували кризотиніб, блювання (95 %), діарея (85 %), нудота (83 %), біль у животі (54 %) та запор (34 %) були шлунково-кишковими реакціями з будь-яким причинно-наслідковим зв'язком, про які повідомлялося найчастіше (див. розділ «Особливості застосування»). Кризотиніб може спричинити тяжку шлунково-кишкову токсичність у педіатричних пацієнтів з АВКЛ або ЗМП

(див. розділ «Особливості застосування»).

Подовження інтервалу QT

Подовження інтервалу QT може призвести до аритмії та є фактором ризику раптового летального наслідку. Подовження інтервалу QT може клінічно проявлятися брадикардією, запамороченням і непритомністю. Порушення електролітного балансу, зневоднення та брадикардія можуть ще більше підвищити ризик подовження інтервалу QTс, тому в пацієнтів із проявами шлунково-кишкової токсичності рекомендований періодичний моніторинг ЕКГ та рівня електролітів (див. розділ «Особливості застосування»).

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

У дослідженні за участю дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ QTсF (інтервал QT, скоригований за методом Фредеріка) ≥ 500 мс був зафіксований у 34 (2,1%) з 1619 пацієнтів зі щонайменше одним дослідженням ЕКГ після початкового, при цьому максимальне збільшення QTсF ≥ 60 мс в порівнянні з початковим рівнем спостерігалось у 79 (5,0%) з 1585 пацієнтів з початковим та щонайменше одним додатковим дослідженням ЕКГ. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі 3 або 4 ступеня з будь-якої причини було зареєстровано у 27 (1,6%) з 1722 пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

У непорівняльному субдослідженні ЕКГ за участю дорослих пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка») з використанням сліпого неавтоматизованого методу зчитування ЕКГ у 11 (21%) пацієнтів спостерігалися збільшення QTсF від ≥ 30 до < 60 мс в порівнянні з початковим значенням і у 1 (2%) пацієнта зареєстровано збільшення QTсF ≥ 60 мс в порівнянні з початковим значенням. У жодного пацієнта не зафіксовано максимальне значення QTсF ≥ 480 мс. Аналіз центральної тенденції показав, що найбільша середня зміна QTсF від початкового рівня становила 12,3 мс (95% ДІ 5,1–19,5 мс, середнє значення розраховано за методом найменших середніх квадратів [LS], отримане шляхом дисперсійного аналізу [ANOVA]) і була досягнута через 6 годин після застосування дози в 1 день 2 циклу. Усі верхні межі 90% ДІ для межі середнього LS зміни QTсF в порівнянні з початковим рівнем в усі тимчасові точки у 1 день 2 циклу були < 20 мс.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 110 педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин спостерігалось подовження інтервалу QT на електрокардіограмі в 4 % пацієнтів.

Брадикардія

Слід ретельно оцінювати можливість одночасного застосування лікарських засобів, асоційованих з брадикардією. Рекомендації щодо лікування пацієнтів, у яких розвивається симптоматична брадикардія, наведені у розділах «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

У дослідженнях кризотинібу у пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ повідомлялося про виникнення брадикардії з будь-якої причини у 219 (13%) з 1722 пацієнтів, які отримували кризотиніб. Більшість побічних явищ були середньої тяжкості. В цілому у 259 (16%) з 1666 хворих зі щонайменше однією оцінкою основних показників

життєдіяльності після початкової оцінки частота пульсу становила <50 уд./хв.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 110 педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин брадикардія з будь-яким причинно-наслідковим зв'язком була зареєстрована у 14 % пацієнтів, включно з брадикардією 3 ступеня у 1 % пацієнтів.

Інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт

Необхідно спостерігати за станом пацієнтів із легневими симптомами, що вказують на ІЗЛ/ пневмоніт. Необхідно виключити інші потенційні причини ІЗЛ/ пневмоніту (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

У пацієнтів під час лікування кризотинібом можуть виникати тяжкі, небезпечні для життя або летальні випадки інтерстиціального захворювання легень або пневмоніту. У дослідженнях кризотинібу за участю дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним НДКРЛ (N=1722) повідомлялося про виникнення ІЗЛ з будь-якої причини будь-якого ступеня у 50 (3%) пацієнтів, які отримували кризотиніб, в тому числі у 18 (1%) пацієнтів це захворювання було 3 або 4 ступеня і у 8 (<1%) пацієнтів мало летальний наслідок. На підставі оцінки незалежного наглядового комітету (IRC) пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ (N=1669) у 20 (1,2%) виник ІЗЛ/пневмоніт, в тому числі у 10 (<1%) пацієнтів – з летальним наслідком. Ці випадки спостерігалися зазвичай протягом 3 місяців після початку лікування.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин у 1 пацієнта (1 %) повідомлялося про ІЗЛ/ пневмоніт, який був пневмонітом 1 ступеня.

Вплив на зір

Офтальмологічне обстеження рекомендується, якщо порушення зору зберігається або його ступінь тяжкості збільшується. Педіатричним пацієнтам необхідно проходити початкове та подальше офтальмологічне обстеження (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK або ROS1 (N=1722), повідомлялися про дефект поля зору 4 ступеня з втратою зору у 4 (0,2%) пацієнтів. Атрофія зорового нерва і захворювання зорового нерва зазначалися як вірогідні причини втрати зору (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади зору будь-якого ступеня з будь-якої причини, частіше порушення зору, фотопсію, нечіткість зору, помутніння склистого тіла, спостерігалися у 1084 (63%) з 1722 дорослих пацієнтів, які отримували кризотиніб. З 1084 пацієнтів з розладами зору у 95% такі порушення були середнього ступеня тяжкості. У 7 (0,4%) пацієнтів лікування було тимчасово призупинено, і 2 (0,1%) пацієнтам знизили дозу у зв'язку з розладами зору. Лікування кризотинібом не було повністю відмінено жодному з пацієнтів у зв'язку з розладами зору у 1722 пацієнтів, які отримували кризотиніб.

За результатами використання Анкети для оцінки зорових симптомів в дослідженнях інгібіторів кінази анапластичної лімфоми (VSAQ-ALK) дорослі пацієнти, які отримували лікування кризотинібом в дослідженні 1007 і дослідженні 1014, повідомляли про підвищення рівня зорових розладів у порівнянні з пацієнтами, що отримували хіміотерапію. Розлади зору зазвичай починаються протягом першого тижня прийому препарату. У більшості пацієнтів в групі кризотинібу в рандомізованих дослідженнях 3 фази 1007 і 1014 (> 50%) повідомлялося про порушення зору, які виникали з частотою 4–7 днів кожного тижня, тривали до 1 хвилини та мали слабкий вплив або зовсім не впливали (від 0 до 3 балів з 10 максимально можливих) на повсякденну діяльність, як зазначалося в анкетах VSAQ-ALK.

Офтальмологічне піддослідження з використанням специфічних офтальмологічних оцінок у визначені моменти часу було проведено за участю 54 дорослих пацієнтів з НДКРЛ, які отримували кризотиніб 250 мг 2 рази на день. У 38 (70,4%) з 54 пацієнтів спостерігалися побічні реакції з боку органів зору з усіх причин у зв'язку з лікуванням; з них 30 пацієнтів пройшли офтальмологічне обстеження. З 30 пацієнтів офтальмологічні порушення будь-якого типу були зареєстровані у 14 (36,8%) пацієнтів і у 16 (42,1%) пацієнтів не спостерігалось офтальмологічних порушень. Найчастіше відхилення виявляли при біомікроскопії з використанням щілинної лампи (21,1%), обстеженні очного дна (15,8%) і визначенні гостроти зору (13,2%). Попередньо наявні порушення з боку органів зору і супутні захворювання, які могли викликати офтальмологічні розлади, були відмічені у багатьох пацієнтів, що не дало змоги встановити причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням кризотинібу. Відхилень щодо кількості клітин у водянистій волозі та при дослідженні водянистої вологи в передній камері ока не виявлено. Також не було виявлено асоційованих із застосуванням кризотинібу порушень зору, пов'язаних зі змінами у коригованій гостроті зору, склистому тілі, сітківці або зоровому нерві.

Дорослим пацієнтам з новим епізодом втрати зору 4 ступеня лікування кризотинібом слід припинити і провести офтальмологічне обстеження.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 110 педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин порушення зору зареєстрували в 48 (44 %) пацієнтів. Найпоширенішими зоровими симптомами були нечіткість зору (20 %) і порушення зору (11 %).

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 41 пацієнта з ALK-позитивною АВКЛ або ALK-позитивною ЗМП порушення зору зареєстрували у 25 (61 %) пацієнтів. Із цих 25 педіатричних пацієнтів з порушеннями зору в одного пацієнта із ЗМП спостерігалось міопічне порушення з боку зорового нерва 3 ступеня, яке на початку мало 1 ступінь. Найпоширенішими зоровими симптомами були нечіткість зору (24 %), порушення зору (20 %), фотоопсія (17 %) і плаваючі помутніння склистого тіла (15 %). Усі були 1 або 2 ступеня тяжкості.

Вплив на нервову систему

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

Нейропатія (як зазначено у таблиці 13) з будь-якої причини спостерігалася у 435 (25%) з 1722 дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ, які отримували лікування кризотинібом. Крім того, в цих дослідженнях також дуже часто повідомлялося про дисгевзію, переважно 1 ступеня тяжкості.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 110 педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин нейропатія та дисгевзія були зареєстровані у 26 % та 9 % пацієнтів відповідно.

Кіста нирок

Слід розглянути необхідність періодичного контролю, включаючи інструментальне обстеження і аналіз сечі, стану пацієнтів, у яких розвинулися ниркові кісти.

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

Комплексні кісти нирок з будь-якої причини спостерігалася у 52 (3%) з 1722 дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ, які отримували кризотиніб. У деяких пацієнтів спостерігалася місцева інвазія кіст за межі нирки.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 110 педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин не повідомлялося про кісту нирки.

Нейтропенія і лейкопенія

За наявності клінічних показань слід проводити загальний клінічний аналіз крові (включаючи розгорнуту лейкоцитарну формулу). У разі виникнення відхилень 3 або 4 ступенів або розвитку гарячки чи інфекції повторні аналізи необхідно проводити частіше. Інформацію щодо пацієнтів з патологічними гематологічними параметрами лабораторних аналізів див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Дорослі пацієнти з НДКРЛ

У дослідженнях кризотинібу у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ (N=1722) повідомлялося про виникнення нейтропенії 3 або 4 ступеня у 212 (12%) пацієнтів, які отримували кризотиніб. Медіана часу до виникнення нейтропенії будь-якого ступеня становила 89 днів. Нейтропенія була пов'язана зі зменшенням дози або остаточним припиненням лікування у 3% та <1% пацієнтів відповідно. У менше ніж 0,5% пацієнтів в клінічних дослідженнях кризотинібу спостерігалася фебрильна нейтропенія.

У дослідженнях кризотинібу за участю дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ (N=1722) повідомлялося про виникнення лейкопенії 3 або 4 ступеня у 48 (3%) пацієнтів, які отримували кризотиніб. Медіана часу до виникнення лейкопенії будь-якого ступеня становила 85 днів.

Лейкопенія була пов'язана зі зменшенням дози у <0,5% пацієнтів, і жоден пацієнт не припинив остаточно лікування кризотинібом у зв'язку із розвитком лейкопенії.

У дослідженнях кризотинібу за участю дорослих пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ спостерігалися зниження рівнів лейкоцитів та нейтрофілів до 3 або 4 ступеня з частотою виникнення 4% та 13% відповідно.

Діти

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 110 педіатричних пацієнтів із різними типами пухлин нейтропенія була зареєстрована у 71 % пацієнтів, включно з нейтропенією 3 та 4 ступеня в 58 пацієнтів (53 %). Фебрильна нейтропенія була в 4 пацієнтів (3,6 %). Лейкопенія

була зареєстрована в 63 % пацієнтів, включно з лейкопенією 3 або 4 ступеня, яка спостерігалась у 18 пацієнтів (16 %).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 4 роки.

-

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 15–30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

по 10 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці;

по 10 капсул у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ/Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мусвальдаль 1, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина/

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.