

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 L01X E16.

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 індукуює 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*.

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, підтвердженим 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
Вживаність 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 пеметрекседо/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 пеметрекседо/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 пеметрекседо/цисплатину (p-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом) та 44% (95% ДІ: 32; 55) для пеметрекседо/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)	
p-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)	
p-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)
p-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; p-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; p-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 (p-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом) та 7% (95% ДІ: 2, 16) для доцетакселу (p-значення <0,0001 у порівнянні з кризотинібом).

⁹ 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
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 - Мейера.	

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 $\geq 15\%$) 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

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів відхилило вимогу надавати результати досліджень Кскалорі 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 (P-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 O-деалкілювання з подальшою кон'югацією O-деалкільованих 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 малоімовірність 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-gp). Таким чином, кризотиніб потенційно здатен підвищувати концентрації субстратів Р-gp 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, малоімовірно, 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 $\leq$ ВМН або будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $>$ ВМН але $< 1,5 \times$ ВМН), помірним (будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $> 1,5 \times$ ВМН та $\leq 3 \times$ ВМН) і тяжким порушенням функції печінки (будь-який з показників, АСТ чи загальний білірубін $> 3 \times$ ВМН) та пацієнти з нормальною функцією печінки (АСТ та загальний білірубін $\leq$ 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 середньгеометричними значеннями площі під кривою «концентрація в плазмі – час» як денної експозиції у рівноважному стані (AUC_{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 середньгеометричні значення AUC_{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; середньгеометричні значення AUC_{daily} і C_{max} складали 114% і 109% відповідно.

Параметри системної експозиції AUC_{daily} і C_{max} кризотинібу у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (N=6), яким застосовували 250 мг кризотинібу один раз на день, складали 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 ($60 \leq CL_{cr} < 90$ мл/хв) і помірним ($30 \leq CL_{cr} < 60$ 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 ($C_{trough, ss}$). У дослідженні 1001 скориговане середнє геометричне концентрації плазми $C_{trough, ss}$ 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 $C_{trough, ss}$ 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 ($CL_{cr} < 30$ 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»).

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 інтервалу 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 відмічалось збільшення в порівнянні з початковим значенням QTcF $\geq 30 - < 60$ мс і у 1 (2%) пацієнта спостерігалось 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).

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_{τ} 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, фенobarбітал, фенітоїн, рифампіцин та препарати звіробою (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 рази 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, сироліmus, такроліmus, 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-гр в кишечнику. Тому застосування кризотинібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-гр (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 робастний метод для уникнення псевдонегативних або псевдопозитивних результатів.

-

Гепатотоксичність

У клінічних дослідженнях повідомлялось про випадки гепатотоксичності (включаючи випадки з летальним наслідком), обумовлені застосуванням препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Показники функціональних проб печінки, включаючи рівні АЛТ, АСТ та загального білірубину, 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 % пацієнтів, 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 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 у пацієнтів з НДКРЛ, позитивним до ALK або ROS1, дуже часто (12%) повідомлялося про нейтропенію 3 або 4 ступеня. Про лейкопенію 3 або 4 ступеня у клінічних дослідженнях кризотинібу повідомлялося часто (3%) (див. розділ «Побічні реакції»). У менше ніж 0,5% пацієнтів розвивалась фебрильна нейтропенія. 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. 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 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.

Лікування кризотинібом слід припинити у пацієнтів з новим епізодом тяжкої втрати 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 внаслідок нового епізоду тяжкої втрати зору. Інформації для визначення ризиків відновлення прийому кризотинібу у пацієнтів з тяжкою втратою зору недостатньо. При ухваленні рішення про відновлення прийому кризотинібу слід оцінити потенційну користь 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.

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»).

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).

ALK- або ROS1-позитивний статус НДКРЛ 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

Рекомендована доза препарату Ксалкорі – 250 мг 2 рази на день (500 мг на день) безперервно.

Якщо прийом дози препарату був пропущений, потрібно прийняти цю дозу якомога швидше, за винятком випадків, коли до часу прийому наступної дози залишилось менше 6 годин. В такому випадку пацієнту не слід приймати пропущену дозу. Не слід приймати подвійну дозу за раз, щоб компенсувати пропущену дозу.

Корекція дози

З огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості може виникнути необхідність у призупиненні застосування та/або у зниженні дози препарату. У 1722 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.
- Остаточнo 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 5 та 6. Для пацієнтів, яким застосовують дози менше 250 мг два рази на добу, слід також керуватися інструкціями щодо зниження дози, наведеними у таблицях 5 та 6 відповідно.

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 6. Зміни дозування Ксалкорі – негематологічна токсичність

Ступінь за СТСАЕ ^а	Дозування препарату Ксалкорі
Підвищення рівня аланін амінотрансферази (АЛТ) або аспартат амінотрансферази (АСТ) до 3 або 4 ступеня, що супроводжується рівнем загального білірубину ≤ 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 білірубину до 2, 3 або 4 ступеня (за відсутності холестазу або гемолізу)	Остаточно 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	Остаточно 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 ^В
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.

Порушення функції печінки

Кризотиніб значною мірою метаболізується у печінці. Слід з обережністю застосовувати кризотиніб для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки (див. табл. 6 та розділи

«Фармакокінетика», «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

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.

Порушення функції нирок

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»).

Пацієнти літнього віку

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

Діти

Безпека і ефективність застосування кризотинібу дітям не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

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

Побічні реакції

Короткий огляд профілю безпеки

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 7 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 7, 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 7. 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 7. 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).

Опис окремих побічних реакцій

Гепатотоксичність

В дослідженнях кризотинібу за участю 1722 пацієнтів 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%) 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 6 (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 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 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.

Необхідно контролювати стан пацієнтів на наявність гепатотоксичності і лікувати при її виникненні відповідно до рекомендацій в розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Нудота (57%), діарея (54%), блювання (51%), запор (43%) з будь-якої причини були найбільш поширеними зареєстрованими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту. 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. Підтримуючий догляд повинен включати в себе використання протиблювотних лікарських засобів. 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 кризотинібу повідомлялось про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту. Під час постмаркетингового застосування кризотинібу повідомлялось про летальні випадки перфорації шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Подовження інтервалу QT

У дослідженні за участю пацієнтів з ALK-позитивним або ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ QTcF (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 QTcF ≥ 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 (див. розділ «Фармакодинаміка») з використанням сліпого неавтоматизованого методу зчитування ЕКГ у 11 (21%) пацієнтів спостерігалися збільшення QTcF від ≥ 30 до < 60 мс в порівнянні з початковим значенням і у 1 (2%) пацієнта зареєстровано збільшення QTcF ≥ 60 мс в порівнянні з початковим значенням. У жодного пацієнта не зафіксовано максимальне значення QTcF ≥ 480 мс. Аналіз центральної тенденції показав, що найбільша середня зміна QTcF 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 QTcF в порівнянні з початковим рівнем в усі тимчасові точки у 1 день 2 циклу були < 20 мс.

Подовження QT може викликати аритмію і є фактором ризику раптової смерті. Подовження QT може клінічно проявлятися у вигляді брадикардії, запаморочення та непритомності. Порушення електролітного балансу, зневоднення та брадикардія можуть додатково збільшувати ризик подовження інтервалу QTc, і тому рекомендується періодичний контроль ЕКГ і рівня електролітів у пацієнтів з проявами ШК токсичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Брадикардія

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.

Тому 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».

Інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт

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 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. Слід контролювати стан

пацієнтів з метою виявлення симптомів, що свідчать про розвиток ІЗЛ/пневмоніту. Слід виключити інші причини виникнення ІЗЛ/пневмоніту (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Вплив на зір

У клінічних дослідженнях кризотинібу за участю 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 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) 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 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 спостерігалася офтальмологічних порушень. Найчастіше відхилення виявляли при біомікроскопії з використанням щільної 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.

Пацієнтам з новим епізодом втрати зору 4 ступеня лікування кризотинібом слід припинити і провести офтальмологічне обстеження. Також рекомендується офтальмологічне обстеження при збереженні або посиленні порушень зору (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Вплив на нервову систему

Нейропатія (як зазначено у таблиці 7) з будь-якої причини спостерігалася у 435 (25%) з 1722 пацієнтів, які отримували лікування кризотинібом. Крім того, в цих дослідженнях також дуже часто повідомлялося про дисгевзію, переважно 1 ступеня тяжкості.

Кіста нирок

Кісти нирок з будь-якої причини спостерігалася у 52 (3%) з 1722 пацієнтів, які отримували кризотиніб. У деяких пацієнтів спостерігалася місцева інвазія кіст за межі нирки. Слід розглянути необхідність періодичного контролю, включаючи інструментальне обстеження і аналіз сечі, стану пацієнтів, у яких розвинулися ниркові кісти.

Нейтропенія і лейкопенія

У дослідженнях кризотинібу у 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 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 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.

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».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

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.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

За зазначеним нижче посиланням (або скориставшись QR-кодом на упаковці препарату) можна завантажити брошуру для пацієнта, яка містить особисту картку-пам'ятку:

<https://www.pfizer.ua/node/2201>