

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КСАЛКОРИ®

капсулы 200 мг, 250 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «22» 11 2018 г.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Ксалкори® применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком. Перед применением препарата Ксалкори® у пациентов с НМРЛ необходимо определение транслокации ALK или ROS1, поскольку, как было показано, ответ на лечение достигается только у этих пациентов. Данное исследование должно выполняться в лаборатории, имеющей соответствующий опыт. Нарушение методики данного анализа может являться причиной получения ложных результатов. Рекомендуемая доза кризотиниба составляет 250 мг 2 раза в сутки.	Способ применения и дозы Ксалкори® применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком. Перед применением препарата Ксалкори® у пациентов с НМРЛ необходимо определение транслокации ALK или ROS1, поскольку, как было показано, ответ на лечение достигается только у этих пациентов. Данное исследование должно выполняться в лаборатории, имеющей соответствующий опыт. Нарушение методики данного анализа может являться причиной получения ложных результатов. Рекомендуемая доза кризотиниба составляет 250 мг 2 раза в сутки.

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 2

Лечение препаратом проводят длительно, до тех пор пока имеется положительный эффект от терапии.

В случае пропуска приема дозы кризотиниба ее следует принять сразу, как только пациент вспомнил о ней (если до момента приема следующей дозы осталось 6 часов или более), или не принимать ее совсем (если до момента приема следующей дозы осталось менее 6 часов).

Не следует удваивать следующую дозу в качестве компенсации пропущенной.

Коррекция дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности может потребоваться временная отмена препарата и/или снижение дозы кризотиниба. При необходимости снижения дозы ее следует уменьшить до 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дальнейшего снижения дозы, ее уменьшают до 250 мг 1 раз в сутки. Рекомендации по снижению дозы при развитии гематологической и негематологической токсичности приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Коррекция дозы кризотиниба при развитии гематологической токсичности^a

Степень выраженности СТСАЕ ^b	Режим дозирования кризотиниба
Степень 3	Временно отменить

Лечение препаратом проводят длительно, до тех пор пока имеется положительный эффект от терапии.

В случае пропуска приема дозы кризотиниба ее следует принять сразу, как только пациент вспомнил о ней (если до момента приема следующей дозы осталось 6 часов или более), или не принимать ее совсем (если до момента приема следующей дозы осталось менее 6 часов).

Не следует удваивать следующую дозу в качестве компенсации пропущенной.

Коррекция дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности может потребоваться временная отмена препарата и/или снижение дозы кризотиниба. При необходимости снижения дозы для пациентов, получающих терапию кризотинибом в дозе 250 мг 2 раза в сутки, доза кризотиниба должна быть уменьшена, как указано ниже.

- Первое снижение дозы: Ксалкори® 200 мг 2 раза в сутки
- Второе снижение дозы: Ксалкори® 250 мг 1 раз в сутки
- Полная отмена препарата при непереносимости Ксалкори® 250 мг 1 раз в сутки

Рекомендации по снижению дозы при развитии гематологической и негематологической токсичности

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

	препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в исходном режиме дозирования.
Степень 4	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза в сутки ^в .

^а за исключением лимфопении (в случае, если нет связи с клиническими проявлениями, например, оппортунистические инфекции).

^б критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events).

^в при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 4 степени тяжести требуют полной отмены терапии.

Таблица 2. Коррекция дозы кризотиниба при развитии негематологической токсичности.

Степень	Режим
---------	-------

приведены в таблицах 1 и 2. Для пациентов, получающих терапию в дозе ниже, чем 250 мг 2 раза в сутки, рекомендации приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1. Коррекция дозы кризотиниба при развитии гематологической токсичности^а

Степень выраженности СТСАЕ ^б	Режим дозирования кризотиниба
Степень 3	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в исходном режиме дозирования.
Степень 4	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{в,г} .

^а за исключением лимфопении (в случае, если нет связи с клиническими проявлениями, например, оппортунистические инфекции).

^б критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events).

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

выраженности СТСАЕ ^а	дозирования кризотиниба	^в при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 4 степени тяжести требуют полной отмены терапии.						
Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤ 1 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или исходного, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза в сутки ^б .	^г для пациентов, получающих терапию в дозе 250 мг 1 раз в сутки, или для тех пациентов, чья доза была снижена до 250 мг 1 раз в сутки, следует отменить препарат в период проведения оценки.						
Повышение активности АЛТ или АСТ до 2, 3 или 4 степени, с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина до 2, 3 или 4 степени (в отсутствие холестаза или гемолиза)	Полная отмена препарата.	Таблица 2. Коррекция дозы кризотиниба при развитии негематологической токсичности.						
		<table><tr><th>Степень выраженности СТСАЕ^а</th><th>Режим дозирования кризотиниба</th></tr><tr><td>Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤ 1 степени</td><td>Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или исходного, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе^{б,в}.</td></tr><tr><td>Повышение активности АЛТ или АСТ до 2, 3 или 4 степени, с сопутствующим повышением</td><td>Полная отмена препарата.</td></tr></table>	Степень выраженности СТСАЕ ^а	Режим дозирования кризотиниба	Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤ 1 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или исходного, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{б,в} .	Повышение активности АЛТ или АСТ до 2, 3 или 4 степени, с сопутствующим повышением	Полная отмена препарата.
Степень выраженности СТСАЕ ^а	Режим дозирования кризотиниба							
Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до ≤ 1 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или исходного, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{б,в} .							
Повышение активности АЛТ или АСТ до 2, 3 или 4 степени, с сопутствующим повышением	Полная отмена препарата.							
Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит любой степени тяжести ^в	Полная отмена препарата.							
Удлинение интервала QTc 3 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1							

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 5

	степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг, 2 раза в сутки ^б .	концентрации общего билирубина до 2, 3 или 4 степени (в отсутствие холестаза или гемолиза)	
Удлинение интервала QTc 4 степени	Полная отмена препарата.	Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит любой степени тяжести ^г	Полная отмена препарата.
Брадикардия 2, 3 степени ^г (проявляются сопутствующие симптомы (могут быть тяжелыми и клинически значимыми), требующие медицинского вмешательства)	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более. Оценить корректность сопутствующей терапии препаратами, которые могут привести к развитию брадикардии, а также гипотензивными препаратами. Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на частоту сердечных сокращений, был	Удлинение интервала QTc 3 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в следующей более низкой дозе ^{б,в} .
		Удлинение интервала QTc 4 степени	Полная отмена препарата.
		Брадикардия 2, 3 степени ^д (проявляются сопутствующие симптомы (могут быть тяжелыми и клинически значимыми), требующие	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 6

	определен и отменен или его доза скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в исходной дозе. Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на частоту сердечных сокращений, не был идентифицирован или не был отменен или доза не скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения	медицинского вмешательства)	уд/мин или более. Оценить корректность сопутствующей терапии препаратами, которые могут привести к развитию брадикардии, а также гипотензивными препаратами. Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на частоту сердечных сокращений, был определен и отменен или его доза скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить
--	--	--	--

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 7

		частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в меньшей дозе.			терапию кризотинибом в исходной дозе. Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на частоту сердечных сокращений, не был идентифицирован или не был отменен или доза не скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в меньшей дозе ^в .
Брадикардия степени ^{г,д} (жизнеугрожающие последствия, требуется немедленное медицинское вмешательство)	4	Следует полностью отменить прием кризотиниба, если не был идентифицирован другой препарат, влияющий на частоту сердечных сокращений. В случае, если пациент получает другой препарат, который может влиять на частоту сердечных сокращений и он либо отменен, либо его дозу скорректировали, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных		Брадикардия степени ^{д,е} (жизнеугрожающие последствия, требуется	Следует полностью отменить прием кризотиниба, если не был

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 8

	сокращений до 60 уд/мин или более, следует возобновить терапию в дозе 250 мг один раз в сутки.	немедленное медицинское вмешательство)	идентифицирован другой препарат, влияющий на частоту сердечных сокращений. В случае, если пациент получает другой препарат, который может влиять на частоту сердечных сокращений и он либо отменен, либо его дозу скорректировали, то после разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени или увеличения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин или более, следует возобновить терапию в дозе 250 мг один раз в сутки ^в .
^а критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^б при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 3 или более степени тяжести требуют полной отмены терапии. ^в не связанный с прогрессированием НМРЛ, других заболеваний легких, инфекциями или ранее проведенной лучевой терапией. ^г частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин. ^д постоянная отмена препарата для восстановления. <i>Нарушение функции печени</i> Кризотиниб у больных с нарушением функции печени должен применяться с осторожностью. Среди пациентов с распространенным раком и нарушением функции печени различной степени тяжести по классификации Национального Института Рака (НИР), получающих терапию		^а критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^б при развитии рецидива нежелательного	

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 9

многократными дозами кризотиниба, было проведено исследование влияния нарушения функции печени на фармакокинетику и безопасности кризотиниба. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (АСТ > ВГН и общий билирубин $\leq$ ВГН или АСТ и общий билирубин > ВГН, но $\leq 1,5$ раза относительно ВГН) коррекция начальной дозы кризотиниба не требуется, так как системное воздействие кризотиниба сравнимо с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих такую же дозу кризотиниба 250 мг два раза в сутки. Для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (АСТ и общий билирубин > 1,5 раза относительно ВГН и ≤ 3 раза относительно ВГН) рекомендованная начальная доза составляет 200 мг два раза в сутки, так как системное воздействие кризотиниба повышено по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих такую же дозу кризотиниба 200 мг два раза в сутки, однако данный показатель сравним с таковым у пациентов с нормальной функцией печени, получающих дозу кризотиниба 250 мг два раза в сутки. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени (АСТ и общий билирубин > 3 раза относительно ВГН) рекомендованная начальная доза составляет 250 мг один раз в сутки, так как применение кризотиниба в дозировках, превышающих 250 мг один раз	явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня ≤ 1 степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Рецидивирующие нежелательные явления 3 или более степени тяжести требуют полной отмены терапии. ^в для пациентов, получающих терапию в дозе 250 мг 1 раз в сутки, или для тех пациентов, чья доза была снижена до 250 мг 1 раз в сутки, следует отменить препарат в период проведения оценки. ^г не связанный с прогрессированием НМРЛ, других заболеваний легких, инфекциями или ранее проведенной лучевой терапией. ^д частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин. ^е постоянная отмена препарата для восстановления. <i>Нарушение функции печени</i> Кризотиниб у больных с нарушением функции печени должен применяться с осторожностью. Среди пациентов с распространенным раком и нарушением функции печени различной степени тяжести по классификации Национального Института Рака (НИР), получающих терапию многократными дозами кризотиниба, было проведено исследование влияния нарушения функции печени на фармакокинетику и безопасности кризотиниба. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (АСТ > ВГН и общий билирубин $\leq$ ВГН или АСТ и общий билирубин > ВГН, но $\leq 1,5$
--	--

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 10

в сутки не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и подобная схема применения препарата может привести к повышению системного воздействия кризотиниба до сверхтерапевтического уровня. <i>Нарушение функции почек</i> Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-90 мл/мин) и средней (КК 30-60 мл/мин) степени тяжести. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) концентрация кризотиниба в плазме крови может возрастать. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, состояние которых не требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа, следует скорректировать дозу препарата Ксалкори® до 250 мг 1 раз в сутки. После приема препарата как минимум в течение 4 недель, дозу можно повысить с учетом индивидуальной переносимости и безопасности до 200 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»). Применение кризотиниба у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не исследовалось. <i>Пожилые пациенты</i> У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.	раза относительно ВГН) коррекция начальной дозы кризотиниба не требуется, так как системное воздействие кризотиниба сравнимо с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих такую же дозу кризотиниба 250 мг два раза в сутки. Для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (АСТ и общий билирубин > 1,5 раза относительно ВГН и ≤ 3 раза относительно ВГН) рекомендованная начальная доза составляет 200 мг два раза в сутки, так как системное воздействие кризотиниба повышено по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих такую же дозу кризотиниба 200 мг два раза в сутки, однако данный показатель сравним с таковым у пациентов с нормальной функцией печени, получающих дозу кризотиниба 250 мг два раза в сутки. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени (АСТ и общий билирубин > 3 раза относительно ВГН) рекомендованная начальная доза составляет 250 мг один раз в сутки, так как применение кризотиниба в дозировках, превышающих 250 мг один раз в сутки не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и подобная схема применения препарата может привести к повышению системного воздействия кризотиниба до сверхтерапевтического уровня. <i>Нарушение функции почек</i> Не требуется коррекции дозы препарата у
---	---

Изменение № 4 к инструкции ЛП 001917-290816 С. 11

	пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-90 мл/мин) и средней (КК 30-60 мл/мин) степени тяжести. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) концентрация кризотиниба в плазме крови может возрастать. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, состояние которых не требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа, следует скорректировать дозу препарата Ксалкори® до 250 мг 1 раз в сутки. После приема препарата как минимум в течение 4 недель, дозу можно повысить с учетом индивидуальной переносимости и безопасности до 200 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»). Применение кризотиниба у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не исследовалось. <i>Пожилые пациенты</i> У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.
--	--

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



С.А. Осипова

