

# Инструкция по применению препарата Crizalk

Производитель: Pfizer/india

Упаковка: 250мг/60 капсул

Показания: Распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), экспрессирующий киназу анапластической лимфомы (ALK).

**Кризотиниб** - это лекарственный препарат, который предназначен для борьбы с распространенным немелкоклеточным раком легких и с проявлением фосфотрансферазы злокачественной лимфомы. Приблизительно из всех больных раком у 5 % выявляется такое нарушение генов. Оно приводит к размножению и увеличению раковых опухолей. Кризотиниб - является пероральным препаратом, который замедляет рост злокачественных лимфом. Действие кризотиниба заключается в уничтожение составного белка, за счет чего происходит блокировка передачи сигнала клеткам, которые способствуют развитию опухолей. Поэтому изменение составного белка немаловажно в процессе развития злокачественных опухолей (чаще всего это нейробластома). К тому же кризотиниб блокирует размножение канцерогенов. Канцерогены - это еще одни факторы, которые способствуют появлению злокачественных опухолей. Прием кризотиниба приводит к остановке развития опухолей, или к их полному уничтожению. Кризотиниб сокращает и стабилизирует размеры опухолей практически у 92% больных. Кризотиниб воздействует на опухолевые клетки за счет изменения и остановки их роста, а так же при внедрении в сами раковые клетки.

## Описание

**Действующее вещество:** Кризотиниб

**Фармакологическое действие:** Противоопухолевый препарат.

**Применение:** Распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), экспрессирующий киназу анапластической лимфомы (ALK).

**Способ применения:** Crizalk применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком.

**Действующее вещество:** кризотиниб

**Международная классификация болезней (МКБ-10)**

C34 - Злокачественное новообразование бронхов и легкого;

**Фармакологическая группа:** Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

## **Фармакологическое действие**

— распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), экспрессирующий киназу анапластической лимфомы (ALK).

## **Фармакокинетика**

— распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), экспрессирующий киназу анапластической лимфомы (ALK).

## **Показания**

— распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), экспрессирующий киназу анапластической лимфомы (ALK).

## **Противопоказания**

— нарушение функции печени - повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 2.5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или повышение концентрации общего билирубина более чем в 1.5 раза относительно ВГН;

— нарушение функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на гемодиализе;

— одновременное применение с мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A, а также с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами");

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности);

— гиперчувствительность к кризотинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

### *С осторожностью*

Препарат Crizalk<sup>®</sup> следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QT<sub>c</sub>, предрасположенных к данному состоянию (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, брадикардией, нарушениями электролитного баланса) или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT (см. раздел "Особые указания"), а также при нарушении функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Crizalk<sup>®</sup> в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами").

## **Побочное действие**

Наиболее тяжелыми нежелательными реакциями были гепатотоксичность, ИЗЛ или пневмонит и удлинение интервала QT.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (регистрировавшимися у  $\geq 25\%$  пациентов) являлись тошнота, нарушения зрения, рвота, диарея, запор, отеки, повышение

активности трансаминаз, снижение аппетита, повышенная утомляемость, головокружение и невропатия.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень часто	$\geq 10\%$
Часто	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечасто	$\geq 0.1\%$ и $< 1\%$
Редко	$\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$
Очень редко	$< 0.01\%$

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто - брадикардия (в т.ч. синусовая); часто - снижение ЧСС, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, обморок.

*Со стороны органов чувств:* очень часто - нарушение зрения (диплопия, фотопсия, снижение четкости зрения, плавающие помутнения стекловидного тела, светобоязнь, дефекты полей зрения, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света, нарушение восприятия яркости света).

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - тошнота, диарея, рвота, запор, нарушения со стороны пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль при глотании, боль в области пищевода, спазм пищевода, язва пищевода, эзофагит, рефлюкс-эзофагит), боль в животе, стоматит (глоссодиния, глоссит, хейлит, воспаления и язвы слизистой оболочки полости рта, орофарингеальная боль); часто - диспепсия; нечасто - печеночная недостаточность, перфорация ЖКТ.

*Лабораторные показатели:* очень часто - повышение активности печеночных трансаминаз\* (АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы), нарушение функции печени; часто - повышение активности щелочной фосфатазы.

*Со стороны органов кроветворения:* очень часто - нейтропения (фебрильная нейтропения, снижение количества нейтрофилов), лейкопения, снижение концентрации белых кровяных телец; часто - лимфопения, анемия, снижение гемоглобина; нечасто - тромбоцитопения.

*Со стороны обмена веществ:* очень часто - снижение аппетита; часто - гипофосфатемия.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - невропатия (ощущение жжения, невралгия, периферическая нейропатия (в т.ч. моторная, сенсорная невропатия и мотосенсорная невропатия), нейротоксичность, дизестезия, ощущение ползания мурашек по телу, нарушение походки, гипотония, неврит, парестезия, гипестезия, гиперестезия, сенсорное расстройство, моторное расстройство, паралич малоберцового нерва, полиневропатия), головокружение, нарушения равновесия, постуральное головокружение, предобморочное состояние, дисгевзия, головная боль, бессонница.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - ИЗЛ (острый респираторный дистресс-синдром, пневмонит, альвеолит), инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, ринит, фарингит), одышка, кашель.

*Со стороны кожных покровов:* очень часто - сыпь.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто - множественные кисты почек, кровотечение из кист почек, инфекция кист почек, абсцесс почки.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - боль в суставах, боль в спине, костно-мышечные боли в груди, мышечная слабость, мышечная атрофия.

*Прочие:* очень часто - отеки (периферические отеки, отеки лица, генерализованные отеки, локальные отеки, периорбитальные отеки), повышенная утомляемость, астения, боль в груди, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка.

\* Повышение активности трансаминаз обычно наблюдалось в течение первых двух месяцев терапии. Эпизоды повышения активности трансаминаз в большинстве случаев являлись бессимптомными и купировались после временного прекращения терапии. После возобновления приема препарата, обычно в меньшей дозе, рецидива изменений не регистрировалось.

## **Передозировка**

В случае передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Специфический антидот кризотиниба неизвестен.

## **Особые указания**

Имеются сообщения о развитии лекарственно-индуцированной гепатотоксичности с летальным исходом у пациентов, принимающих кризотиниб. По данным клинических исследований частота данного осложнения составляет менее 0.5%. Характерны следующие симптомы: слабость, повышенная утомляемость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, желтуха, потемнение мочи, генерализованный зуд, геморрагический диатез, особенно в сочетании с лихорадкой и сыпью).

На фоне терапии кризотинибом отмечались случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих или фатальных ИЗЛ или пневмонита. Данное состояние развивалось в общем в течение 3 месяцев после начала терапии. Следует проводить постоянный мониторинг состояния пациентов на предмет развития клинических проявлений со стороны легких. При появлении нарушений, которые могут свидетельствовать о развитии ИЗЛ или пневмонита, необходимо выполнение обследования пациентов с целью исключения альтернативных причин данного состояния. После постановки диагноза ИЗЛ или пневмонита, связанного с проводимой терапией, кризотиниб следует отменить.

При появлении или усугублении нарушений зрения, в т.ч. диплопии, фотопсии, снижении четкости зрения, плавающего помутнения стекловидного тела следует оценить необходимость выполнения офтальмологического обследования. Данные нарушения обычно появляются в течение первых 2 недель приема препарата. Следует учитывать, что развитие плавающих помутнений стекловидного тела и/или фотопсии тяжелой степени или ухудшение этих нарушений может быть признаком разрыва сетчатки или угрозы отслойки сетчатки. Случаев необходимости временной либо полной отмены кризотиниба или снижения его дозы вследствие развития нарушений зрения зафиксировано не было.

Наиболее частыми побочными реакциями со стороны пищеварительной системы бывают тошнота, диарея, рвота и запор. Тошнота и рвота в среднем развиваются в течение 2-3 дней. Большинство реакций были слабыми или средними по степени тяжести, а их частота снижалась после 3-4 недель терапии. При развитии побочных эффектов со стороны пищеварительной системы может проводиться стандартная поддерживающая терапия противорвотными, противодиарейными и/или слабительными средствами.

На фоне терапии кризотинибом необходим мониторинг значений функциональных проб печени, в т.ч. активности АЛТ, АСТ и концентрации общего билирубина. Контроль следует проводить каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии, затем с периодичностью не реже 1 раза в месяц или чаще при наличии соответствующих клинических показаний, на предмет повышения перечисленных показателей до уровня 2, 3 или 4 степени токсичности по классификации СТСАЕ. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе "Способ применения и дозы".

Во время терапии кризотинибом следует выполнять мониторинг клинического анализа крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы), частота которого должна быть увеличена при развитии отклонений от нормы 3 или 4 степени по классификации СТСАЕ, повышении температуры тела или инфекции. Мониторинг следует проводить по клиническим показаниям. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе "Способ применения и дозы".

При применении кризотиниба у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QT<sub>c</sub>, предрасположенных к данному состоянию или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT, следует рассмотреть вопрос о проведении периодического мониторинга показателей ЭКГ и концентрации электролитов в крови. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе "Способ применения и дозы".

Рекомендуется избегать применения кризотиниба у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT.

Имеются сообщения о случаях брадикардии, отмеченных в ходе клинических исследований. Обычно в этих случаях брадикардия протекает бессимптомно. Полный эффект кризотиниба на ЧСС может не проявляться в течение нескольких недель после начала терапии. В связи с возможным риском развития клинических проявлений брадикардии (обморок, головокружение, снижение АД) следует по возможности избегать одновременного применения кризотиниба и других лекарственных средств, снижающих ЧСС (например, бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как верапамил и дилтиазем, клонидин, дигоксин). Рекомендуется ежемесячно контролировать ЧСС и АД. В случае развития бессимптомной брадикардии коррекция дозы препарата не требуется. При развитии брадикардии, сопровождающейся соответствующими симптомами, следует приостановить терапию кризотинибом и оценить корректность назначения сопутствующей терапии (см. раздел "Способ применения и дозы" и "Побочное действие").

На фоне приема кризотиниба были отмечены случаи развития кистозного поражения почек. У этих пациентов не наблюдалось клинически значимых отклонений в анализах мочи или нарушения функции почек, однако, у некоторых пациентов отмечалось распространение кисты за пределы почечной капсулы. При развитии кистозного поражения почек рекомендуется мониторинг, включающий в себя лабораторные и функциональные методы обследования.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Исследования влияния препарата Crizalk® на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Тем не менее, на фоне приема кризотиниба возможно развитие таких побочных эффектов, как нарушение зрения, головокружение или повышенная утомляемость, в связи с чем пациентам при возникновении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление автомобилем, работы с движущимися механизмами и т.д.).

#### *При почечной недостаточности*

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)® до 250 мг 1 раз/сут. После приема препарата как минимум в течение 4 недель дозу можно повысить с учетом индивидуальной переносимости и безопасности до 200 мг 2 раза/сут (см. раздел "Фармакологические свойства"). Применение кризотиниба у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не исследовалось.

#### *При нарушении функций печени*

Применение кризотиниба не исследовалось у пациентов с повышением активности АСТ или АЛТ более чем в 2.5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или с повышением концентрации общего билирубина более чем в 1.5 раза относительно ВГН. Кризотиниб у больных с нарушением функции печени следует применять с осторожностью.

Детям

У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения кризотиниба при беременности не проводилось. Кризотиниб может вызывать поражение плода при применении в период беременности.

Женщин детородного возраста следует предупредить о нежелательности наступления беременности в период терапии кризотинибом. С этой целью в течение периода терапии и не менее чем в течение 90 дней после ее завершения женщины детородного возраста или их партнеры, принимающие Crizalk<sup>®</sup>, должны использовать адекватные методы контрацепции.

При применении препарата Crizalk<sup>®</sup> при беременности или при наступлении беременности в период лечения данным препаратом пациентки или ее полового партнера, они должны быть проинформированы о потенциальных рисках неблагоприятного воздействия препарата на плод.

Неизвестно, выделяется ли кризотиниб с грудным молоком. В период грудного вскармливания следует либо отменить кризотиниб, либо прекратить грудное кормление в зависимости от степени необходимости применения препарата у матери.

В соответствии с результатами доклинических исследований предполагается, что кризотиниб может влиять на фертильность мужчин и женщин.

### **Лекарственное взаимодействие**

В исследованиях *in vitro* на гепатоцитах человека было показано, что клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования метаболизма других лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6, маловероятно.

*In vitro* кризотиниб является ингибитором изофермента CYP2B6, поэтому потенциально он может повышать плазменную концентрацию препаратов, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP2B6.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что кризотиниб ингибирует активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A в степени, зависимой от времени.

Кризотиниб является субстратом изофермента CYP3A4/5 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что кризотиниб является ингибитором изофермента CYP3A.

*Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися субстратами уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФГТ)*

Исследования *in vitro* показали, что взаимодействие между препаратами, вследствие кризотиниб-опосредованного ингибирования метаболизма субстратов УДФГТ, маловероятно.

*Лекарственные средства, способные повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови*

Комбинирование кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A может приводить к повышению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать комбинирования кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, в т.ч. атазанавиром, кларитромицином, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, тролеандомицином и вориконазолом.

Комбинированный однократный пероральный прием кризотиниба в дозе 150 мг и кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза/сут приводит к увеличению системной экспозиции кризотиниба. При этом значения  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  возрастают приблизительно в 3.2 и 1.4 раза, соответственно, по сравнению с приемом кризотиниба в монотерапии. Тем не менее, выраженность влияния ингибиторов изофермента CYP3A на значения экспозиции кризотиниба в равновесном состоянии не определена.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок также может повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови, поэтому следует избегать его употребления на фоне терапии данным препаратом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кризотиниба с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

*Лекарственные средства, способные снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови*

Комбинирование кризотиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A может приводить к снижению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кризотиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A, в т.ч. карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, рифабутином, рифампицином и препаратами зверобоя продырявленного.

Однократное применение кризотиниба в дозе 250 мг одновременно с рифампицином (в дозе 600 мг 1 раз/сут) приводило к снижению значений  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  кризотиниба на 82% и 69%, соответственно, по сравнению с приемом последнего в монотерапии. Однако выраженность влияния индукторов изофермента CYP3A на значения экспозиции кризотиниба в равновесном состоянии не определена.

*Лекарственные средства, концентрации которых в плазме крови могут изменяться при их комбинировании с кризотинибом*

Следует соблюдать осторожность при применении кризотиниба в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A, возможно, может потребоваться снижение дозы этих препаратов. Следует избегать комбинирования кризотиниба с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (такими как алфентанил, циклоспорин, фентанил, хинидин, сиролimus, такролимус), а также с препаратами, применение которых может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий (пимозидом, дигидроэрготамином, эрготамином, а также астемизолом, цизапридом и терфенадином).

После приема кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза/сут пациентами со злокачественными новообразованиями в течение 28 дней  $AUC$  мидазолама (при его пероральном приеме) была в 3.65 раз (90% ДИ: 2.63-5.07) выше, чем таковая на фоне монотерапии мидазоламом.

*Комбинирование кризотиниба с препаратами, повышающими pH желудочного сока*

Растворимость кризотиниба в воде зависит от pH: при низких (кислых) значениях pH растворимость его возрастает. Однократный прием 250 мг кризотиниба после применения 40 мг омепразола 1 раз/сут в течение 5 дней приводит к снижению общей  $AUC_{inf}$  кризотиниба приблизительно на 10% и отсутствию изменения  $C_{max}$  кризотиниба в плазме крови; степень увеличения экспозиции препарата клинически незначительна. Таким образом, не требуется коррекции начальной дозы кризотиниба при одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими повышение pH желудочного

сока (такими как, ингибиторы протоновой помпы, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или антациды).

#### *Комбинирование с субстратами транспортеров*

Кризотиниб является ингибитором Р-гликопротеина *in vitro*. Поэтому он может повышать концентрации в плазме крови совместно принимаемых с ним лекарственных средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина.

*In vitro* кризотиниб является ингибитором транспортных белков OCT1 и OCT2. В связи с этим кризотиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, являющихся субстратами этих белков.

В исследованиях *in vitro* кризотиниб в терапевтических концентрациях не ингибировал транспортные белки печени OATP1B1 или OATP1B3. Поэтому клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования печеночного или почечного захвата лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров, маловероятно.

*In vitro* в клинически значимых концентрациях кризотиниб не является ингибитором транспортных белков желчных солей.

### **Способ применения**

Crizalk<sup>®</sup> применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком.

Перед применением препарата Crizalk<sup>®</sup> у пациентов с НМРЛ необходима оценка экспрессии опухоли ALK, 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/сут.

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 ч или более), или не принимать ее совсем (если до момента приема следующей дозы осталось менее 6 ч). Не следует удваивать следующую дозу в качестве компенсации пропущенной.

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/сут. При необходимости дальнейшего снижения дозы, ее уменьшают до 250 мг 1 раз/сут.

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<sup>a</sup>

<b>Степень выраженности СТСАЕ<sup>b</sup></b>	<b>Режим дозирования кризотиниба</b>
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 $\leq 2$ степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза в сутки <sup>б</sup> .
-----------	---

<sup>а</sup> за исключением лимфопении (в случае, если нет связи с клиническими проявлениями, например, оппортунистические инфекции).

<sup>б</sup> критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events).

<sup>в</sup> при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня  $\leq 2$  степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз/сут. Рецидивирующие нежелательные явления 4 степени тяжести требуют полной отмены терапии.

Таблица 2. Коррекция дозы кризотиниба при развитии негематологической токсичности.

Степень выраженности СТСАЕ <sup>а</sup>	Режим дозирования кризотиниба
Повышение активности АЛТ или АСТ до 3 или 4 степени, ассоциированное с повышением концентрации общего билирубина до $\leq 1$ степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня $\leq 1$ степени или исходного, затем возобновить терапию в дозе 200 мг 2 раза/сут <sup>б</sup> .
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.
Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонит любой степени тяжести <sup>в</sup>	Полная отмена препарата.
Удлинение интервала QT <sub>c</sub> 3 степени	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня $\leq 1$ степени, затем возобновить терапию в дозе 200 мг, 2 раза/сут <sup>б</sup> .
Удлинение интервала QT <sub>c</sub> 4 степени	Полная отмена препарата.
Брадикардия 2, 3 степени <sup>г</sup> (проявляются сопутствующие симптомы, требующие медицинского вмешательства)	Временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня $\leq 1$ 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

	<p>на ЧСС, был определен и отменен или его доза скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня <math>\leq 1</math> степени или увеличения ЧСС до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в исходной дозе.</p> <p>Если препарат сопутствующей терапии, влияющий на ЧСС, не был идентифицирован или не был отменен или доза не скорректирована, то после разрешения симптоматики до уровня <math>\leq 1</math> степени или увеличения ЧСС до 60 уд/мин или более следует возобновить терапию кризотинибом в меньшей дозе.</p>
<p>Брадикардия 4 степени<sup>г,д</sup>(жизнеугрожающие последствия, требуется немедленное медицинское вмешательство)</p>	<p>Следует полностью отменить прием кризотиниба, если не был идентифицирован другой препарат, влияющий на ЧСС.</p> <p>В случае, если пациент получает другой препарат, который может влиять на ЧСС, и он либо отменен, либо его дозу скорректировали, то после разрешения симптоматики до уровня <math>\leq 1</math> степени или увеличения ЧСС до 60 уд/мин или более, следует возобновить терапию в дозе 250 мг 1 раз/сут.</p>

<sup>а</sup> критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events).

<sup>б</sup> при развитии рецидива нежелательного явления следует временно отменить препарат до разрешения симптоматики до уровня  $\leq 1$  степени, затем возобновить терапию препаратом в дозе 250 мг 1 раз/сут. Рецидивирующие нежелательные явления 3 или более степени тяжести требуют полной отмены терапии.

<sup>в</sup> не связанный с прогрессированием НМРЛ, других заболеваний легких, инфекциями или ранее проведенной лучевой терапией.

<sup>г</sup> 2 степень - проявляются сопутствующие симптомы, необходимо медицинское вмешательство; 3 степень - тяжелая, необходимо медицинское вмешательство; 4 степень - жизнеугрожающая, необходимо срочное медицинское вмешательство.

<sup>д</sup> постоянная отмена препарата для восстановления.

#### **Нарушение функции печени**

Применение кризотиниба не исследовалось у пациентов с повышением активности АСТ или АЛТ более чем в 2.5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или с повышением концентрации общего билирубина более чем в 1.5 раза относительно ВГН. Кризотиниб у больных с нарушением функции печени следует применять с осторожностью.

#### **Нарушение функции почек**

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  $< 30$  sup="">>® до 250 мг 1 раз/сут. После приема препарата как минимум в течение 4 недель дозу можно повысить с

учетом индивидуальной переносимости и безопасности до 200 мг 2 раза/сут (см. раздел "Фармакологические свойства"). Применение кризотиниба у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не исследовалось.

**Пожилые пациенты**

У пожилых пациентов не требуется коррекции начальной дозы.

**Условия хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности - 3 года.