Инструкция по применению
Ксалкори Капсулы 250 мг 60 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Германия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Кризотиниб
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 250 мг
Срок годности: 36

Действующее вещество

Кризотиниб

Состав

1 капсула содержит: кризотиниб 250 мг. Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный - 2.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 103.75 мг, кальция фосфат - 103.75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 25 мг, магния стеарат - 15 мг. Состав корпуса желатиновой капсулы: желатин - 55.99 мг, титана диоксид - 1.14 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) - 0.47 мг. Состав крышечки желатиновой капсулы: желатин - 37.33 мг, титана диоксид - 0.76 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) - 0.31 мг. Состав чернил: шеллак - 24-27%, этанол - 23-26%, изопропанол - 1-3%, бутанол 1-3%, пропиленгликоль - 3-7%, краситель железа оксид черный (Е 172) - 24-28%, аммиака раствор концентрированный - 1-2%, калия гидроксид - 0.05-0.1%, вода очищенная - 15-18%.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание и распределение После однократного перорального приема кризотиниба натощак время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TCmax) составляет от 4 до 6 ч. На фоне приема кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза/сут

равновесная концентрация кризотиниба достигается в течение 15 дней и остается неизменной, при этом средний коэффициент накопления равен 4.8. Параметры системной экспозиции (максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) и площадь под кривой концентрация-время (AUC)) в диапазоне доз 200 мг-300 мг 2 раза/сут возрастают в большей степени относительно принятой дозы. При приеме кризотиниба 2 раза/сут равновесная концентрация достигается в течение 15 дней. Абсолютная биодоступность кризотиниба при однократном пероральном приеме в дозе 250 мг составляет 43%. У здоровых добровольцев при однократном пероральном приеме кризотиниба в дозе 250 мг прием пищи с высоким содержанием жиров снижает значения AUCinf и Cmax приблизительно на 14%. Таким образом, кризотиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи. Связывание кризотиниба с белками плазмы крови in vitro составляет 91%, вне зависимости от концентрации. Результаты исследований in vitro позволяют предполагать, что кризотиниб является субстратом Р-гликопротеина. Коэффициент соотношения концентрации в плазме или крови составляет приблизительно 1. Метаболизм и выведение В исследованиях in vitro было показано, что метаболический клиренс кризотиниба осуществляется преимущественно изоферментами CYP 3 A 4/5. Основными путями метаболизма у человека являются окисление пиперидинового кольца до лактама кризотиниба и О-деалкилирование с последующим конъюгированием О-деалкилированных метаболитов 2 фазы. При однократном приеме кризотиниба терминальный Т 1/2 из плазмы крови составлял 42 ч.При однократном приеме 250 мг кризотиниба, меченного радиоактивным изотопом, здоровыми добровольцами 63% и 22% принятой дозы выводится через кишечник и почки, соответственно. При этом приблизительно 53% и 2.3% принятой дозы приходилось на долю неизмененного кризотиниба при выведении через кишечник и почки, соответственно. Средний кажущийся клиренс кризотиниба в равновесной концентрации был ниже (60 л/ч) после применения кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза/сут, чем после применения в дозе 250 мг 1 раз/сут (100 л/ч). Скорее всего, это связано с повышенным угнетением изофермента CYP 3 A после применения нескольких доз. Фармакокинетика у особых групп пациентов Пациенты с нарушением функции почек Не требуется коррекции дозы кризотиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 60 мл/мин до 90 мл/мин) и средней степени тяжести (КК от 30 мл/мин до 60 мл /мин), т.к. равновесные концентрации в этих случаях практически не отличаются от равновесной концентрации кризотиниба у пациентов с нормальной функцией почек. Кроме того, было установлено, что КК никак не влияет на фармакокинетику кризотиниба. После однократного применения кризотиниба в дозе 250 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин), состояние которых не требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа, AUC и Cmax кризотиниба повышались на 79% и 34%, соответственно. У таких пациентов

следует корректировать дозу кризотиниба (см. раздел Способ применения и дозы). Невозможно дать точные рекомендации по дозированию препарата у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (не исследовались). Применение кризотиниба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе, не исследовалось. Из клинических исследований исключались пациенты, с концентрацией креатинина в сыворотке крови более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы (ВГН). Пациенты с нарушением функции печени Применение кризотиниба у пациентов с нарушением функции печени не исследовалось. Из клинических исследований исключались пациенты, у которых отмечали повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (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. На основании популяционного фармакокинетического анализа было установлено, что базовая концентрация общего билирубина или активность АСТ не влияют на фармакокинетику кризотиниба. т. к. Кризотиниб в значительной степени метаболизируется печенью, можно ожидать увеличения концентрации кризотиниба в плазме крови при нарушениях функции печени. Возраст Фармакокинетика кризотиниба не меняется в зависимости от возраста. Масса тела и пол Пол и масса тела пациента не влияют на фармакокинетику кризотиниба. Этническая принадлежность Было установлено, что предполагаемая равновесная AUC у жителей Азии на 23-37% выше, чем у представителей других этнических групп. Применение у детей Безопасность и эффективность кризотиниба у детей не установлены. Влияние на функцию сердца У всех пациентов, получавших кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза /сут, оценивались признаки удлинения интервала QT. В процессе анализа зависимости параметров фармакокинетики и фармакодинамики было высказано предположение о наличии связи между концентрацией кризотиниба в плазме крови и длительностью интервала QTc. В дополнение к этому было установлено, что снижение ЧСС связано с повышением концентрации кризотиниба в плазме крови.

Показания

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

Способ применения и дозы

Ксалкори применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком.Перед применением препарата Ксалкори у пациентов с НМРЛ необходима оценка экспрессии опухолью 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. 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 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/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.

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 CYP 3 A, а также с субстратами изофермента CYP 3 A, 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 Ксалкори следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QTc, 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 Ксалкори в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP 3 A (см. Раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

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 Ксалкори, должны использовать адекватные методы контрацепции. При применении препарата Ксалкори 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.

Побочные действия

Наиболее тяжелыми нежелательными реакциями были гепатотоксичность, ИЗЛ или пневмонит и удлинение интервала QT. Наиболее частыми нежелательными реакциями (регистрировавшимися у ≥25% пациентов) являлись тошнота, нарушения зрения, рвота, диарея, запор, отеки, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита, повышенная утомляемость, головокружение и невропатия. 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.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

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 CYP 1 A 2, CYP 2 C 8, CYP 2 C 9, CYP 2 C 19 или CYP 2 D 6, маловероятно. In vitro кризотиниб является ингибитором изофермента CYP 2 B 6, поэтому потенциально он может повышать плазменную концентрацию препаратов, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP 2 B 6. В исследованиях in vitro на микросомах печени человека было показано, что кризотиниб ингибирует активность изоферментов CYP 2 B 6 и CYP 3 A в степени, зависимой от времени. Кризотиниб является субстратом изофермента CYP 3 A 4/5 и

умеренным ингибитором изофермента CYP 3 A. В исследованиях in vitro и in vivo было показано, что кризотиниб является ингибитором изофермента CYP 3 A. 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 CYP 3 A может приводить к повышению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать комбинирования кризотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP 3 A, 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 AUCinf и Cmax возрастают приблизительно в 3.2 и 1.4 раза, соответственно, по сравнению с приемом кризотиниба в монотерапии. Тем не менее, выраженность влияния ингибиторов изофермента CYP 3 A 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 CYP 3 A. Лекарственные средства, способные снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови Комбинирование кризотиниба с мощными индукторами изофермента CYP 3 A может приводить к снижению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кризотиниба с мощными индукторами изофермента CYP 3 A, в т.ч. карбамазепином, фенобарбиталом, 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 AUCinf и Cmax кризотиниба на 82% и 69%, соответственно, по сравнению с приемом последнего в монотерапии. Однако выраженность влияния индукторов изофермента CYP 3 A 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 CYP 3 A, возможно, может понадобиться снижение дозы этих препаратов. Следует избегать комбинирования кризотиниба с субстратами изофермента CYP 3 A,

характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (такими как алфентанил, циклоспорин, фентанил, хинидин, сиролимус, 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 желудочного сока Растворимость кризотиниба в воде зависит от: при низких (кислых) значениях растворимость его возрастает. Однократный прием 250 мг кризотиниба после применения 40 мг омепразола 1 раз/сут в течение 5 дней приводит к снижению общей AUCinf кризотиниба приблизительно на 10% и отсутствию изменения Cmax 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 желудочного сока (такими как, ингибиторы протоновой помпы, блокаторы Н 2-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 ОСТ 1 и ОСТ 2. 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 ОАТР 1 В 1 или ОАТР 1 В 3. 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.

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 CTCAE. 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 CTCAE, 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 QTc, 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 Ксалкори; 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.).