

®

: -001917

: ®
() (MHH):

1

: - 200 , 250 .

: 2,00/2,50 ,
83,00/103,75 , 83,00/103,75 ,
20,00/25,00 , 12,00/15,00 .

:
200 : - 44,27 , 1,33 ,
- 29,55 , 0,60 ,

(172) 0,25 .

250 : - 55,99 , 1,14 ,

(172) 0,47 ,

- 37,33 , 0,76 ,

(172) 0,31 .

: 24-27 % , 23-26 % , 1-3 % , 1-3 % ,

3-7 % , (172) 24-28 % ,

1-2 % , 0,05-0,1 % , 15-18 % .

200 :

1

«Pfizer» -

«CRZ200» -

250

0

«Pfizer» -

«CRZ250» -

ATX: LOIXE16

(RTK),

(ALK)

(...)

ALK

).

(HGFR, c-Met),

RTK,

ROSI (c-ros)

Recepteur d'Origine Nantais (RON).

ALK -Met

ALK (

EML4-ALK

NPM-ALK)

ALK

////.

ALK (

EML4-ALK

NPM-ALK)

in vivo.

NIH-3T3,

ROSI,

ROSI

in vivo.

(TC_{max})

4

6

250

15

4,8. (

(C_{max}) « - » (AUC))

200 - 300 2

2

15 .

250 43 %.

250

« - » 0 (AUCinf) C_{max} 14 %.

in vitro

CYP3A4/5.

0-

2 .

42 .

250

63 % 22 %

53 % 2,3 %

(60 /)

250

250

(100 /).

CYP3A

1772

50 ,

in vitro

91%,

1- 98091

in vitro

1.

((KK) 60 / 90 /)
(KK 30 / 60 /),

KK

250

(KK <30 /),

, AUC C_{max} 79 %

34 %,

« »).

).

2

().

(ACT)

()

2,5

BTH (5

BTH

)

1,5

ACT

AUC

23-37 %

ALK

ROSI,

250 2

QT.

QTc.

ALK-

ROSI-

ACT

2,5

BTH (

5

BTH

1,5

CYP3A,

CYP3A,

»);

18

).

C

®

QTc,

(

)

QT (. «

»),

®

CYP3A (.

«

»).

C

90

®,

®

®

®

ALK

ROSI₅

250 2

(6)

(

6).

/

200 2

250 1

1 2.

1.

3

CTCAE ⁶	
3	<2.
4	<2 200 2 ”.

(, , ,)

6

(National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events).

250 1 ≤ 2 4

2.

CTCAE ^a	
<p>ACT 3 4</p> <p>$< 1_$</p>	<p>$< 1_$</p> <p>200 2 6.</p>
<p>ACT 2, 3 4</p> <p>4 (2, 3)</p>	
<p>()/</p> <p>8</p>	
<p>3</p> <p>QTc</p>	<p>$< 1_$</p> <p>200 ,2 6.</p>
<p>4</p> <p>QTc</p>	
<p>2, 3 8</p>	

<p>(</p> <p>(</p> <p>),</p> <p>)</p>	<p><1 -</p> <p>60 /</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p><1</p> <p>60 /</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p><1 -</p> <p>60 /</p>
<p>4 1''</p> <p>(</p> <p>,</p> <p>)</p>	<p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p><1</p> <p>60 /</p> <p>250</p>

(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events).

6

250

1

<1

3

HMPJ₃

60 /

2,5

BTH (

5

ACT

BTH

)

1,5

(KK 60-90 /)

(KK 30-60 /)

(KK <30 /)

® 250 1

4

200 2

(.

«

»).

QT.

(

>_25

%

)

	>10 %
	>1 % <10 %

*

in vitro

CYP^2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 CYP2D6,

In vitro

CYP2B6,

CYP2B6.

in vitro

CYP2B6 CYP3A

CYP3A4/5

CYP3A.

in vitro *in vivo*

CYP3A.

5'-

in vitro

()

CYP3A

CYP3A,

150

200 2

AUC_{inf} C_{max}

3,2 1,4

CYP3A

CYP3A.

CYP3A

CYP3A,

250

(600 1)

AUC_{tau}

84 % 79 %, ,

CYP3A,

CYP3A,

(, , , , ,)

),

(, , , ,)

).

250 2

28 , AUC ()

3,65 (90 % : 2,63 - 5,07) ,

pH

pH: () pH

250

40

5

AUC_{jnf}

10 %

;

pH

(, , , , ,)

2-

).

in vitro.

In vitro

OCT1

2.

in vitro

1 1

1 .

In vitro

0,1 %.

).

3

/

3

3

13

17

98891

.15 „,3 18

\

, ACT

2

2,

3

4

CTCAE.

«

».

(

),

3

4

CTCAE,

«

».

QTc,

QT,

«

».

QT.

(

)

(

«

»

).

» « »).

(. «

®

. .).

	200	250
10		/
1	6	

25 °C.

3 .



: 1,79090

« »:

123317 , . . 10, « » ()

: +7 (495) 287-5000

: +7 (495) 287-5300/287-5067



ФГБУ		ИПЭСМП
0000000007		

Sl.

HS 9 1

200 250 .

1

« _____ » 090217 20____ .

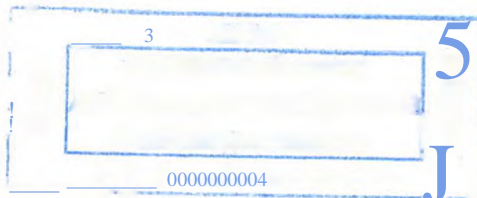
QT.		QT.	
(≥ 25 %)	(>25 %)
:		:	
	>10%		≥10%
	>1 % <10 %		>1 % <10 %
	>0,1 % <1 %		>0,1 % <1 %

<p>« »:</p> <p>123317 , . 10,</p> <p>« » ()</p> <p>: + 7 (495) 287-5000</p> <p>: + 7 (495) 287-5300/287-5067</p>	<p>« »:</p> <p>123112 , . 10,</p> <p>, « » ()</p> <p>: + 7 (495) 287-5000</p> <p>: + 7 (495) 287-5300/287-5067</p>

Руководитель отдела регистрации



Осипова С.А.



®

, 200 , 250

2

« _____ » C 1? 1111 20 _____ .

<p>(TC_{liax}) 4 6 . 250</p> <p> 15</p> <p> ,</p> <p> 4,8.</p> <p> (</p> <p> (C_{max})</p> <p>« - » (AUC)</p> <p>200' mi - 300 2</p> <p> 2</p>	<p>11</p> <p>(TC_{max}) 4 6 . 250</p> <p> 15</p> <p> ,</p> <p> 4,8.</p> <p> (</p> <p> (C_{max})</p> <p>« - » (AUC)</p> <p>200 - 300 2</p> <p> 2</p>
---	---

15 .	15 .
250	250
43 %.	43 %.
250	250
« - » 0	« - » 0
(AUC _{j11} I') 14%.	(AUC _{jni}) 14%.
, ,	, ,
<i>in vitro</i> ,	<i>in vitro</i> ,
CYP3A4/5.	CYP3A4/5.
-	-
- 2 .	2 .
42 .	42 .
250 ,	250 .
, ,	, ,
63 % 22 %	63 % 22 %
, .	. ,
53 % 2,3 %	53 %
	2,3 %
	, .

<p>, .</p> <p>(60 /)</p> <p>250</p> <p>, 250</p> <p>(100 /).</p> <p>CYP3A</p> <p>1772</p> <p>50 ,</p> <p>/ vitro 91 %,</p> <p>in vitro</p> <p>1.</p> <p>(KK)</p> <p>60 / 90 /)</p> <p>(KK 30 / 60 /),</p>	<p>(60 /)</p> <p>250</p> <p>, 250</p> <p>(100 /).</p> <p>CYP3A</p> <p>1772</p> <p>50 ,</p> <p>91 %,</p> <p>in vitro</p> <p>1.</p> <p>(KK) 60</p> <p>/ 90 /)</p> <p>(KK 30 / 60 /),</p> <p>KK</p>
---	--

<p>, KK</p> <p>250</p> <p>(KK < 30 /),</p> <p>AUC 79 %</p> <p>34 %,</p> <p>« »).</p> <p>(</p> <p>).</p> <p>2</p> <p>()).</p> <p>(ACT)</p> <p>()</p> <p>2,5 BTH (5</p> <p>BTH</p> <p>)</p>	<p>250</p> <p>(KK < 30 /),</p> <p>, AUC C_{max}</p> <p>79 % 34 %,</p> <p>(.</p> <p>« »).</p> <p>()).</p> <p>,</p> <p>2</p> <p>()).</p> <p>(ACT > <</p> <p>ACT > , < 1,5</p> <p>),</p> <p>(ACT > 1,5</p> <p>< 3),</p> <p>(ACT</p> <p>> 3)</p> <p>(ACT</p> <p><=),</p> <p>,</p>
--	---

<p>1,5</p> <p>ACT</p> <p>AUC 23-37 %</p> <p>ALK</p> <p>ROSI, 250 2</p> <p>QT.</p>	<p>(1012),</p> <p>().</p> <p>250</p> <p>(N=10)</p> <p>(N=8),</p> <p>« - »</p> <p>(AUCdai_y) C_{max} 91,1% 91,2%,</p> <p>200</p> <p>(N=8)</p> <p>(N=9)</p> <p>AUCdai_y 1</p> <p>150% 144%,</p> <p>200</p> <p>250</p> <p>AUCdai_y 11</p>
--	--

QTc.	114% 109%, AUCdai _y C _{max} (N=6), 250 64,7% 72,6% 250 AUC 23-37 % ALK ROSL 250 2 QT.

	<p>QTc.</p>
<p>1*</p> <p>HMPJI</p> <p>ALK ROSI,</p> <p>250 2</p> <p>(6),</p> <p>(6)</p> <p>6</p>	<p>HMPJI</p> <p>ALK ROSI,</p> <p>250 2</p> <p>(6),</p> <p>(6)</p> <p>6</p>

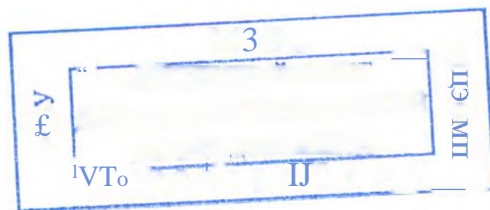
<p>).</p> <p>He</p> <p>/</p> <p>200 2</p> <p>250 1</p> <p>1 2.</p> <p>1.</p> <p>3</p>	<p>/</p> <p>200 2</p> <p>250 1</p> <p>1 2.</p> <p>1.</p> <p>8</p> <table border="1" data-bbox="842 1108 1544 1854"> <tr> <td colspan="2">CTCAE⁶</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>≤ 2</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>≤ 2 200₈</td> </tr> </table> <p>a (, ,)</p> <p>6</p>	CTCAE⁶		3	≤ 2	4	≤ 2 200 ₈
CTCAE⁶							
3	≤ 2						
4	≤ 2 200 ₈						
<table border="1" data-bbox="146 1272 810 2020"> <tr> <td>CTCAE⁶</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>< 2</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>< 2 200₈</td> </tr> </table> <p>a (, ,)</p>	CTCAE⁶		3	< 2	4	< 2 200 ₈	<p>a (, ,)</p>
CTCAE⁶							
3	< 2						
4	< 2 200 ₈						

<p>6</p> <p>(National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p>≤ 2 , 250</p> <p>1</p> <p>4</p> <p>2.</p>	<p>(National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p>”</p> <p>< _ 2 , 250 1 4</p> <p>2.</p>																		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="129 1070 481 1189"> <p>CTCAE^a</p> </td> <td data-bbox="481 1070 826 1189"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="129 1189 481 1525"> <p>ACT 3 4 ,</p> <p>≤ 1</p> </td> <td data-bbox="481 1189 826 1525"> <p><_1 ,</p> <p>200 2</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="129 1525 481 1973"> <p>ACT 2, 3 4 ,</p> <p>(2, 3 4)</p> </td> <td data-bbox="481 1525 826 1973"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="129 1973 481 2101"> <p>()/</p> </td> <td data-bbox="481 1973 826 2101"></td> </tr> </table>	<p>CTCAE^a</p>		<p>ACT 3 4 ,</p> <p>≤ 1</p>	<p><_1 ,</p> <p>200 2</p>	<p>ACT 2, 3 4 ,</p> <p>(2, 3 4)</p>		<p>()/</p>		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="826 757 1193 875"> <p>CTCAE^a</p> </td> <td data-bbox="1193 757 1552 875"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="826 875 1193 1211"> <p>ACT 3 4 ,</p> <p><_ 1 200 2</p> </td> <td data-bbox="1193 875 1552 1211"> <p><_1 ,</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="826 1211 1193 1615"> <p>ACT 2, 3 4 ,</p> <p>4 (2, 3)</p> </td> <td data-bbox="1193 1211 1552 1615"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="826 1615 1193 1805"> <p>()/</p> <p>”</p> </td> <td data-bbox="1193 1615 1552 1805"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="826 1805 1193 2101"> <p>QTc 3</p> </td> <td data-bbox="1193 1805 1552 2101"> <p><_1 ,</p> <p>200 ,</p> </td> </tr> </table>	<p>CTCAE^a</p>		<p>ACT 3 4 ,</p> <p><_ 1 200 2</p>	<p><_1 ,</p>	<p>ACT 2, 3 4 ,</p> <p>4 (2, 3)</p>		<p>()/</p> <p>”</p>		<p>QTc 3</p>	<p><_1 ,</p> <p>200 ,</p>
<p>CTCAE^a</p>																			
<p>ACT 3 4 ,</p> <p>≤ 1</p>	<p><_1 ,</p> <p>200 2</p>																		
<p>ACT 2, 3 4 ,</p> <p>(2, 3 4)</p>																			
<p>()/</p>																			
<p>CTCAE^a</p>																			
<p>ACT 3 4 ,</p> <p><_ 1 200 2</p>	<p><_1 ,</p>																		
<p>ACT 2, 3 4 ,</p> <p>4 (2, 3)</p>																			
<p>()/</p> <p>”</p>																			
<p>QTc 3</p>	<p><_1 ,</p> <p>200 ,</p>																		

	<p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>< 1</p> <p>60 /</p>		<p>60 /</p>
<p>4</p> <p>71</p> <p>(</p> <p>,</p> <p>)</p>	<p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>≤ 1</p> <p>60 /</p> <p>250</p>	<p>4</p> <p>14</p> <p>(</p> <p>,</p> <p>)</p>	<p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>< 1</p> <p>60 /</p> <p>250</p>
		<p>(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p>	
		<p>< 1</p> <p>250 1</p> <p>3</p>	
		<p>HMPJI,</p>	

<p>(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p>6</p> <p>< - 1 ,</p> <p>250</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>HMPJI,</p> <p>1 60 /</p> <p>1</p> <p>ACT</p> <p>2,5 BTH</p> <p>(5 BTH)</p> <p>1,5</p> <p>BTH.</p> <p>(KK 60-90 /) (KK 30-60 /)</p> <p>(KK < 30 /)</p>	<p>1 60 /</p> <p>1</p> <p>() ,</p> <p>(ACT > BTH < BTH</p> <p>ACT > , <1,5</p> <p>)</p> <p>250</p> <p>(ACT</p> <p>> 1,5 < 3</p> <p>)</p> <p>200</p> <p>200</p>
---	---

<p>250 1</p> <p>4</p> <p>200 2 (.</p> <p>« »).</p>	<p>250</p> <p>(ACT</p> <p>> 3)</p> <p>250</p> <p>250</p> <p>(KK 60-90 / -) (KK 30-60 /)</p> <p>(KK < 30 /)</p> <p>250 1</p> <p>4</p> <p>200 2 (.</p> <p>« »).</p>
---	--



*

200 250 .

3

070618

« _____ » _____ 20 .

<p>(RTK),</p> <p>(ALK) (. .</p> <p>ALK</p> <p>).</p> <p>(HGFR, c-Met),</p> <p>RTK,</p> <p>ROS1 (c-ros) Recepteur d'Origine Nantais (RON).</p> <p>ALK C-Met</p>	<p>(RTK),</p> <p>(ALK) (. .</p> <p>ALK</p> <p>).</p> <p>(HGFR, c-Met),</p> <p>RTK,</p> <p>ROS1 (c-ros) Recepteur d'Origine Nantais (RON).</p> <p>ALK c-Met</p>
---	---

<p>EML4-ALK ALK (NPM-ALK) <i>ALK</i></p> <p>EML4-ALK ALK (NPM-ALK) <i>ALK</i></p> <p><i>in vivo.</i></p> <p>NIH-3T3, ROSI,</p> <p>ROSI</p> <p><i>in vivo.</i></p> <p>(TC_{max}) 4 6 . 250</p>	<p>EML4-ALK ALK (NPM-ALK) <i>ALK</i></p> <p>EML4-ALK ALK (NPM-ALK) <i>ALK</i></p> <p><i>in vivo.</i></p> <p>NIH-3T3, ROSI,</p> <p>ROSI</p> <p><i>in vivo.</i></p> <p>(TC_{max}) 4 6 . 250</p>
---	---

		15			15
		4,8.			4,8.
((
(C _{max})				(C _{max})	
« - » (AUC)				« - » (AUC)	
200 - 300 2				200 - 300 2	
		2			2
15				15	
250		43 %.		250	
		250			250
« - »		0		« - »	0
(AUC _{int})		C _{max}		(AUC _{jnf})	C _{max}
14%.		,		14%.	,
13		<i>in vitro</i>			<i>in vitro</i>
		CYP3A4/5.			CYP3A4/5.

		69-			69-
69-			2	.	69-
		42	.		42
			250		250
			63 %		63 %
		22 %			22 %
		53 %	2.3 %		53 % 2,3 %
		(60 /)			(60 /)
			250		250
250		(100 /).			250 (100 /).
		CYP3A			CYP3A
		1772			1772
			50	,	50

<p><i>in vitro</i> 91 %,</p> <p><i>in vitro</i></p> <p>1.</p> <p>(</p> <p>(KK) 60 / 90</p> <p>/) (KK</p> <p>30 / 60 /),</p> <p>KK</p> <p>250</p> <p>(KK <</p> <p>30 /),</p> <p>, AUC C_{max}</p> <p>79 % 34 %,</p>	<p><i>in vitro</i> 91 %,</p> <p><i>in vitro</i></p> <p>1.</p> <p>(</p> <p>(KK) 60 / 90</p> <p>/) (KK</p> <p>30 / 60 /),</p> <p>KK</p> <p>250</p> <p>(KK</p> <p>< 30 /),</p> <p>, AUC_mf C_{max}</p> <p>79 % 34 %,</p> <p>1 .</p>
--	--

<p>(. « »).</p> <p>() .</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>2</p> <p>() .</p> <p>.</p> <p>(ACT ></p> <p>< ACT</p> <p>> , < _ 1,5</p> <p>),</p> <p>(ACT >1,5</p> <p><3 _</p> <p>),</p> <p>(ACT</p> <p>>3)</p> <p>(ACT</p> <p>< _),</p> <p>,</p>	<p>(. « »).</p> <p>() .</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>2</p> <p>() .</p> <p>.</p> <p>(ACT ></p> <p>< ACT</p> <p>> ' , < _ 1,5</p> <p>),</p> <p>(ACT >1,5</p> <p><3</p> <p>),</p> <p>(ACT</p> <p>>3)</p> <p>(ACT</p> <p>< _ ^),</p> <p>,</p>
--	--

(1012), (). 250 (N=IO) (N=8), « - » (AUCdaily) C _{max} 91,1% 91,2%, 200 (N=8) (N=9) AUCdai _y C _{max} 150% 144%,	(1012), (). 250 (N=IO) (N=8), « - » (AUCdai _y) C _{max} 91,1% 91,2%, 200 (N=8) (N=9) AUCdai _y C _{max} 150% 144%,

200	200
250	250
AUCdai _y	AUCdai _y
I 14%	C _{max} 114%
109%,	109%,
AUCdai _y	AUCdai _y C _{ni_ax}
(N=6),	(N=6),
250	250
64.7%	64.7%
72.6%	72,6%
250	250
AUC	AUC _{ss}
23-	23-
37 %	37 %

ROSI, 250 2 ALK QT.	ROSI, 250 2 ALK QT.
QTc.	QTc.
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>
CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 CYP2D6, CYP^2.	CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 CYP2D6, CYP^2,
<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>

CYP2B6,	CYP2B6,
CYP2B6. <i>in vitro</i>	CYP2B6. <i>in vitro</i>
CYP2B6 CYP3A	CYP2B6 CYP3A
CYP3A4/5	CYP3A4/5
CYP3A. <i>in vitro in vivo</i>	CYP3A. <i>in vitro in vivo</i>
CYP3A.	CYP3A.
5'-	5'-
()	()
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>
CYP3A	CYP3A

<p>(, ,) , ,) , , (, ,) .</p> <p>250 2</p> <p>28 , AUC ((, ,)) 3,65 (90 % : 2,63 - 5,07) , .</p> <p><i>pH</i></p> <p><i>pH</i>: () <i>pH</i> .</p> <p>250 40 5 AUC_{nf} 10 % C_{max}</p> <p>;</p>	<p>CYP3A, , .</p> <p>CYP3A, (, ,) , ,) .</p> <p>250 2</p> <p>28 , AUC ((, ,)) 3,65 (90 % : 2,63 - 5,07) , .</p> <p><i>pH</i></p> <p><i>pH</i>: () <i>pH</i> .</p> <p>250 40 5</p>
---	---

<p>pH (</p> <p><i>in vitro.</i></p> <p><i>In vitro</i></p> <p>OCTI 2.</p> <p><i>in vitro</i></p> <p>1 1 OATPI .</p> <p><i>In vitro</i></p>	<p>AUC_{int}'</p> <p>10 %</p> <p>C_{max}</p> <p>;</p> <p>pH</p> <p>(</p> <p><i>in vitro.</i></p> <p>P-</p> <p><i>in vitro.</i></p> <p><i>In vitro</i></p> <p>OCTI 2.</p> <p><i>in vitro</i></p> <p>1 1 OATPI .</p>
--	--

	<i>In vitro</i>



С.А. Осипова

