



截剋瘤[®]膠囊200毫克，250毫克 Xalkori[®] Capsules 200 mg、250 mg

200mg: 衛署藥輸字第 025939 號

250mg: 衛署藥輸字第 025938 號

本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱

截剋瘤膠囊 200 毫克

截剋瘤膠囊 250 毫克

2. 定性與定量組成

200 毫克膠囊

每顆膠囊含有 200 毫克 crizotinib。

250 毫克膠囊

每顆膠囊含有 250 毫克 crizotinib。

完整的賦形劑清單請參見第 6.1 節。

3. 劑型

膠囊。

200 毫克膠囊

不透明白色與不透明粉紅色的膠囊，膠囊帽上印有「Pfizer」字樣，膠囊體上印有「CRZ 200」字樣。

250 毫克膠囊

不透明粉紅色的膠囊，膠囊帽上印有「Pfizer」字樣，膠囊體上印有「CRZ 250」字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症

治療曾接受一種含鉑化療處方之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。

4.2 用法用量

應由有使用抗癌藥物之經驗的醫師開始施行 XALKORI 的治療並進行監督。

ALK 檢驗

必須採用精確且經過驗證的 ALK 檢驗方法來篩選出適合使用 XALKORI 治療的患者(試驗中所採用之檢驗方法方面的資訊請參見第 5.1 節)。

ALK 陽性 NSCLC 的評估應由可熟練操作特殊檢驗技術的實驗室來進行。

劑量

XALKORI 的建議劑量療程為 250 毫克每日兩次(每日 500 毫克)連續服用。治療應持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。特定病患在出現客觀的病情惡化現象之後，視個別狀況而定，或許可考慮延長治療，但尚未證實可獲得任何額外的效益。

如果漏服一劑，患者應於記起時立即服用該劑藥物，除非與下一劑的服用時間間隔不到 6 小時，在這種情況下，患者不可服用該劑漏服的藥物。患者不可以為了補足漏服的劑量而同時服用 2 劑藥物。

劑量調整

視個人的安全性與耐受性而定，可能會須要中斷給藥及(或)降低劑量。當必須降低劑量時，應將 XALKORI 的劑量降低至 200 毫克每日兩次。若須進一步降低劑量，則應依據個人的安全性與耐受性將劑量調整至 250 毫克每日一次。因應血液學及非血液學毒性反應的劑量調降指引如表 1 及表 2 所示。

表 1. XALKORI 的劑量調整方式 – 血液學毒性反應^a

CTCAE ^b 分級	XALKORI 的治療方式
第 3 級	暫停給藥，直到恢復到≤第 2 級，再以相同的劑量與用法重新開始給藥
第 4 級	暫停給藥，直到恢復到≤第 2 級，再以 200 毫克每日兩次的劑量重新開始給藥 ^c

^a 不包括淋巴球減少症

^b 美國國家癌症研究院(NCI)不良事件常用術語標準

^c 如果再度發生毒性反應，應暫停給藥，直到恢復到≤第 2 級，再以 250 毫克每日一次的劑量重新開始給藥。如果再度復發第 4 級的毒性反應，則必須永久停藥。

表 2. XALKORI 的劑量調整方式 – 非血液學毒性反應

CTCAE ^a 分級	XALKORI 的治療方式
第 3 或 4 級的丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)升高合併≤第 1 級的總膽紅素升高	暫停給藥，直到恢復到≤第 1 級或基礎狀態，再以 200 毫克每日兩次的劑量重新開始給藥 ^b
第 2、3 或第 4 級的 ALT 或 AST 升高合併第 2、3 或第 4 級的總膽紅素升高(未出現膽汁鬱滯或紅血球溶解的現象)	永久停藥
任何等級的肺部發炎(pneumonitis) ^c	永久停藥
第 3 級 QTc 間期延長	暫停給藥，直到恢復到≤第 1 級之後，再以 200 毫克每日兩次的劑量重新開始給藥 ^b
第 4 級 QTc 間期延長	永久停藥

^a NCI 不良事件常用術語標準

^b 如果再度發生毒性反應，應暫停給藥，直到毒性反應恢復到≤第 1 級，再以 250 毫克每日一次的劑量重新開始給藥。如果再度復發第 3 或 4 級的毒性反應，則必須永久停藥。

^c 非 NSCLC 惡化、其它肺部疾病、感染或放射影響所致。如果懷疑發生肺部發炎，應暫時停用 XALKORI，如果經診斷確定為與治療相關的肺部發炎，則應永久停藥。

肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的患者進行過 XALKORI 的研究。曾進行過的臨床研究都排除了 AST 或 ALT >2.5 倍正常值上限(ULN)或>5 倍 ULN (潛在惡性腫瘤所致者)或總膽紅素>1.5 倍 ULN 的患者。對輕度和中度肝功能不全的患者，使用 XALKORI 治療時應謹慎(參見表 2 及第 4.8 節)。XALKORI 不可用於重度肝功能不全的患者，參見第 4.3 節。

腎功能不全

對輕度($60 \leq$ 肌酸酐廓清率[CLcr] <90 毫升/分鐘)或中度腎功能不全($30 \leq$ CLcr <60 毫升/分鐘)的患者，並不建議調整起始劑量，因為族群藥物動力學分析顯示，此類患者的穩定狀態 crizotinib 暴露量，並未出現具有臨床意義的變化。重度腎功能不全的患者(CLcr <30 毫升/分鐘)，crizotinib 血漿濃度可能會上升。重度腎功能不全，但無需腹膜透析或血液透析的患者，crizotinib 的劑量應調整為每日一次口服 250 毫克。至少治療 4 週後，依個別患者的安全性與耐受性，可將劑量調升為每日二次，每次口服 200 毫克(參見第 4.4 與 5.2 節)。

老年人

XALKORI 之臨床研究中所收錄的 65 歲(含)以上之患者的人數尚不足以判定其反應是否不同於較年輕的患者。在研究 A 的 125 位患者中，有 18 位(14%)為 65 歲(含)以上。在研究 B 的 261 位患者中，有 30 位(11%)為 65 歲(含)以上(參見第 5.2 節)。鑒於此類病患的現有資料有限，在獲得更多的資料之前，我們無法提供任何正式的給藥建議。

兒童族群

XALKORI 對兒童病患的安全性與療效目前尚未確立。目前並無任何資料可供參考。

用法

膠囊應整粒吞服，最好以水送服，並且不可壓碎、溶解或打開。可與食物併服，亦可不與食物併服。應避免食用葡萄柚或葡萄柚汁，因為可能會升高 crizotinib 的血中濃度；應避免使用聖約翰草，因為可能會降低 crizotinib 的血中濃度(參見第 4.5 節)。

4.3 禁忌

對 crizotinib 或對第 6.1 節中所列的任何賦形劑過敏。

重度肝功能不全(參見第 4.2、4.4 及 4.8 節)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

肝毒性

曾發生藥物引發肝毒性而致死的案例。在臨床試驗中，曾有低於 1% 的患者在使用 XALKORI 治療期間發生這類反應。在臨床試驗中，曾有低於 1% 的患者同時出現 ALT 升高超過 3 倍正常值上限及總膽紅素升高超過 2 倍正常值上限，但鹼性磷酸酶未升高的現象。有 6% 參與研究 A 的患者及 8% 參與研究 B 的患者出現第 3 或 4 級 ALT 升高的現象。第 3 和第 4 級的升高現象通常都沒有症狀，並且在中斷給藥後便回復。患者通常可以較低的劑量重新開始治療，沒有再發生升高現象；不過，有 1 位研究 A 的患者(<1%)和 3 位研究 B 的患者(1%)必須永久停止治療。轉胺酶升高的現象通常都是發生於開始治療的最初 2 個月內。XALKORI 不建議用於嚴重肝功能受損的患者(參見第 4.2、4.3 及第 4.8 節)。在最初 2 個月治療期間應每月監測兩次肝功能，包

括 ALT、AST 與總膽紅素，之後每月監測一次肝功能，臨床上出現第 2、3 或第 4 級升高的情況時，應更為頻繁地重複檢測。對出現轉胺酶升高現象之患者的處置方式，參見第 4.2 節。

肺部發炎(Pneumonitis)

XALKORI 在臨床試驗中曾有嚴重、具生命威脅性、或導致死亡的治療相關肺部發炎報告，其在研究 A 和 B 中的發生頻率為 386 位患者中有 4 例(1%)。這些病例全部都是發生於開始治療後的 2 個月內。應監視患者是否出現肺部發炎的相關症狀。如果懷疑發生肺部發炎，應暫時停用 XALKORI。應先排除其它引發肺部發炎的因子，對診斷確定發生治療相關肺部發炎的病者，應永久停用 XALKORI (參見第 4.2 節)。

QT 間期延長

曾觀察到 QTc 間期延長的現象，這可能會導致心室性心搏過速(如 Torsade de Pointes)或猝死的風險升高。同時使用抗心律不整藥物的病者，以及原先即患有心臟病、心搏徐緩或電解質失調(如腹瀉或嘔吐所造成者)，發生 QTc 間期延長的風險可能會升高。對有 QTc 間期延長之病史或體質的病者，或正在使用已知會延長 QT 間期之藥物的病者，應謹慎投予 XALKORI。當這些病者使用 XALKORI 時，應考慮定期進行心電圖檢查(ECGs)與電解質監測。病者出現 QTc 間期延長現象的處置方式，請參見第 4.2 節。

視覺影響

研究 A 和研究 B 中的病者曾發生視覺疾患。如果視覺疾患持續不退或惡化，應考慮進行眼科檢查(參見第 4.8 節)。

胃腸道穿孔

在 crizotinib 的臨床試驗中，曾通報有胃腸道穿孔事件。在 XALKORI 上市後的使用經驗中，曾通報有胃腸道穿孔致死的病例(參見第 4.8 節)。

有胃腸道穿孔風險的病者(例如有憩室炎病史、腫瘤轉移至胃腸道、併用已知具有胃腸道穿孔風險的藥物)，應謹慎使用 crizotinib。

若病者出現胃腸道穿孔，應停止使用 crizotinib。應告知病者胃腸道穿孔的初期徵兆，並建議病者出現徵兆時立刻就醫。

腎功能不全

重度腎功能不全，但無需腹膜透析或血液透析的病者，應調整 crizotinib 的劑量(參見第 4.2 與 5.2 節)。

藥物-藥物交互作用

應避免將 crizotinib 和強效的 CYP3A 抑制劑/誘導劑及治療指數狹窄的 CYP3A 受質併用(參見第 4.5 節)。

老年人

關於 65 歲以上的病者，現有的資料相當有限，關於 85 歲以上的病者，目前並無任何資料可供參考。

組織學檢查結果非腺癌

組織學檢查結果非腺癌之 ALK 陽性 NSCLC 患者方面的資料相當有限。對此類患者所能提供的臨床效益可能較低，在做出個別的治療決定之前應將這點納入考慮(參見第 5.1 節)。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

藥物動力學交互作用

可能會升高crizotinib之血漿濃度的藥物

將crizotinib和強效的CYP3A抑制劑合併投予可能會升高crizotinib的血漿濃度。在使用ketoconazole (200毫克每日兩次)(一種強效的CYP3A抑制劑)的情況下合併口服投予單劑150毫克的crizotinib，會導致crizotinib的全身曝藥量升高，crizotinib的AUC_{inf}值與C_{max}值分別約為單獨投予crizotinib時的3.2倍與1.4倍。

因此，應避免和強效的CYP3A抑制劑(某些蛋白酶抑制劑，如atazanavir、indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir，某些azole類抗黴菌劑，如itraconazole、ketoconazole與voriconazole，以及某些巨環類抗生素，如clarithromycin、telithromycin與troleandomycin)併用。葡萄柚或葡萄柚汁也可能會升高crizotinib的血中濃度，因此應避免食用(參見第4.2節及第4.4節)。此外，CYP3A抑制劑對crizotinib之穩定狀態曝藥量的影響目前尚未確立。

可能會降低crizotinib之血漿濃度的藥物

將單劑250毫克的crizotinib和rifampicin (600毫克QD)(一種強效的CYP3A誘導劑)合併投予，會使crizotinib的AUC_{inf}與C_{max}較單獨投予crizotinib時分別降低82%與69%。將crizotinib和強效的CYP3A誘導劑合併投予可能會降低crizotinib的血漿濃度。應避免和強效的CYP3A誘導劑併用，包括但不局限於carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifabutin、rifampicin、以及聖約翰草(參見第4.4節)。此外，CYP3A誘導劑對crizotinib之穩定狀態曝藥量的影響目前尚未確立。

併用會提高胃部pH值的藥物

Crizotinib的水溶性與pH值有關，pH值低(酸性)的環境下，crizotinib的溶解度較高。投予esomeprazole 40毫克一天一次治療5天後，投予單一劑量的crizotinib 250毫克，會使crizotinib之總暴露量(AUC_{inf})下降10%左右，而最大暴露量(C_{max})並無變化；總暴露量的變化無臨床意義。因此，crizotinib與會提高胃部pH值的藥物併用時(例如質子泵抑制劑、H₂拮抗劑或制酸劑)，無需調整起始劑量。

血漿濃度可能會因crizotinib而改變的藥物

對癌症患者連續28天每天投予兩次250毫克的crizotinib之後，口服midazolam的AUC為單獨投予midazolam時的3.7倍，這表示crizotinib是一種中效的CYP3A抑制劑。因此，應避免將crizotinib和治療指數狹窄的CYP3A受質合併投予，包括但不局限於alfentanil、cisapride、cyclosporine、麥角衍生物、fentanyl、pimozide、quinidine、sirolimus、以及tacrolimus(參見第4.4節)。如果必須併用，應進行嚴密的臨床監視。

體外試驗顯示，crizotinib為CYP2B6的抑制劑。因此，crizotinib可能會影響經CYP2B6代謝的併用藥物，使其血漿濃度增加(如bupropion、efavirenz)。

以人類肝細胞所進行的體外研究顯示，crizotinib可能會誘導受pregnane X接受體(PXR)，以及結構性androstane受體(CAR)調節之酵素(如CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1)的作用。然而，以crizotinib併用CYP3A的探針性受質midazolam時，並未發現體內

誘導的情形。將 crizotinib 與主要透過這些酵素代謝的藥物合併投予時應謹慎。值得注意的是，口服避孕藥的有效性在合併投予時可能會降低。

體外研究顯示，crizotinib 是弱效的 UGT1A1 與 UGT2B7 抑制劑。因此，crizotinib 併用主要經由 UGT1A1(例如 raltegravir、irinotecan)或 UGT2B7(例如 morphine、naloxone)代謝的藥物，可能造成該藥物的血漿濃度提高。

根據體外研究的結果，crizotinib 預期應該會抑制腸內 P-gp 的作用。因此，將 crizotinib 與屬於 P-gp 受質的藥物(如 digoxin、dabigatran、colchicine、pravastatin)合併投予可能會增強其治療效果與不良反應。將 crizotinib 與這類藥物合併投予時，建議進行嚴密的臨床監視。

體外研究顯示，crizotinib 是 OCT1 與 OCT2 抑制劑。因此，crizotinib 併用屬於 OCT1 或 OCT2 受質的藥物(metformin, procainamide)，可能造成該藥物的血漿濃度提高。

藥效學交互作用

在臨床研究中，曾在使用期間觀察到 QT 間期延長的現象。因此，要將 crizotinib 與已知會延長 QT 間期的藥物或會誘發 Torsades de pointes 的藥物(如第 IA 類[quinidine、disopyramide]或第 III 類[如 amiodarone、sotalol、dofetilide、ibutilide]、methadone、cisapride、moxifloxacin、抗精神病藥物等)併用時應審慎考慮。如果要和這類藥物併用，應監視 QT 間期(參見第 4.4 節)。

在臨床研究期間曾有發生心搏徐緩的報告；因此，將 crizotinib 與其他會減慢心跳的藥物(如非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑[如 verapamil 與 diltiazem]、β阻斷劑、clonidine、guanfacine、digoxin、mefloquine、anticholinesterases、pilocarpine)合併使用時應謹慎，因為會有心跳過慢的風險。

4.6 生育力、懷孕與授乳

男性及女性的避孕方式

應告知具生育能力的婦女，在接受 XALKORI 治療期間應避免懷孕。

在治療期間應採取適當的避孕措施，在治療完成後亦應持續避孕至少 90 天(參見第 4.5 節)。

懷孕

對孕婦投予 XALKORI 可能會造成胎兒傷害。在動物研究中曾出現生殖毒性(參見第 5.3 節)。

目前並無任何對孕婦使用 crizotinib 的資料。懷孕期間不可使用本藥，除非母親的臨床狀況顯示必須接受治療。對孕婦、或在接受 crizotinib 治療期間懷孕的患者、或已接受治療且伴侶為孕婦的男性患者，應告知他們胎兒可能面臨的風險。

餵哺母乳

目前並不確知 crizotinib 及其代謝物是否會分泌進入人類的乳汁。由於可能會對嬰兒造成傷害，因此應告誡母親、在接受 XALKORI 治療期間應避免餵哺母乳(參見第 5.3)。

生育力

根據非臨床安全性研究的發現，男性和女性的生育力可能會因使用 XALKORI 治療而減弱(參見第 5.3 節)。男性和女性在治療之前都應諮詢保存生育能力方面的建議。

4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響

XALKORI 對駕駛及操作機械之能力僅有輕微的影響。然而，由於患者在使用 XALKORI 期間可能會發生視覺疾患、暈眩或疲倦等反應，因此在開車或操作機械時應謹慎(參見第 4.8 節)。

4.8 不良作用

安全性概況摘要

下述資料所反映的是 386 位先前曾接受治療的 ALK 陽性 NSCLC 患者在 2 項單組臨床試驗(研究 A 和 B)中使用 XALKORI 治療的結果。這些患者都是連續接受每日口服兩次 250 毫克之起始劑量的治療。

不良反應列表

表 3 所列為接受 XALKORI 治療之患者經常通報之不良反應的發生率。大部份不良反應的嚴重程度都屬於第 1 或 2 級。在這兩項研究中，最為常見任何等級的不良反應 (>20%) 為視覺障礙、噁心、腹瀉、嘔吐、水腫、便秘、以及疲倦。在這兩項研究中，最為常見的 3 或 4 級不良反應 (≥3%) 為 ALT 升高與嗜中性白血球減少症。肺部發炎(pneumonitis)與 QT 間期延長這兩種可能極為嚴重的不良反應在第 4.4 節中已有詳細的說明。有 6% 的研究 A 患者與 15% 的研究 B 患者因發生不良事件而須降低劑量。在研究 A 中，導致永久停藥之治療相關不良事件的發生率為 2%，在研究 B 則為 4%。

註：發生頻率類別的定義係採用下列慣例：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100 至 <1/10)、少見(≥1/1000 至 <1/100)、罕見(≥1/10,000 至 <1/1000)、極罕見(<1/10,000)。在各個發生頻率分群中，不良反應都是依嚴重程度由高至低列出。

表 3. 研究 A^a 和 B^a 中所通報的不良反應

不良反應 n (%)	發生頻率 ^b	(N=386)	
		所有等級	第 3/4 級
血液與淋巴系統疾患			
嗜中性白血球減少症	極常見	39 (10)	26 (7)
白血球減少症	常見	17 (4)	2 (<1)
淋巴球減少症	常見	9 (2)	8 (2)
貧血	常見	6 (2)	1 (<1)
代謝與營養疾患			
食慾降低	極常見	73 (19)	0 (0)
低磷酸鹽血症	常見	10 (3)	6 (2)
神經系統疾患			
神經病變 ^c	極常見	44 (11)	2 (<1)
暈眩	極常見	59 (15)	0 (0)
味覺障礙	極常見	51 (13)	0 (0)
眼睛疾患			
視覺疾患 ^c	極常見	225 (58)	1 (<1)
心臟疾患			
心搏徐緩 ^c	常見	14 (4)	0 (0)
呼吸道、胸腔及縱膈疾患			
肺部發炎(pneumonitis)	常見	4 (1)	4 (1) ^d
胃腸道疾患			
嘔吐	極常見	157 (41)	3 (<1)
噁心	極常見	208 (54)	2 (<1)
腹瀉	極常見	160 (42)	2 (<1)
便秘	極常見	111 (29)	0 (0)
食道相關疾患 ^c	常見	24 (6)	0 (0)
消化不良	常見	19 (5)	0 (0)
皮膚與皮下組織疾患			
皮疹	常見	35 (9)	0 (0)
腎臟與泌尿系統疾患			
腎臟囊腫 ^e	少見	2 (<1)	1 (<1)
全身性疾患與投藥部位症狀			
疲倦 ^c	極常見	86 (22)	6 (2)
水腫 ^c	極常見	104 (27)	0 (0)
檢查發現			
丙胺酸轉胺酶升高	極常見	53 (14)	20 (5)
心電圖 QT 間期延長	常見	4 (1)	2 (<1)
天冬胺酸轉胺酶升高	常見	38 (10)	7 (2)
血中鹼性磷酸鹽升高	常見	9 (2)	0 (0)

^a 研究 A 係採用 NCI 不良事件常用術語標準(CTCAE)第 3.0 版，研究 B 係採用 NCI CTCAE 第 4.0 版

^b 以研究 A 和研究 B 之間的最高發生頻率為基礎

^c 該術語所涵蓋的不良事件項目：水腫(水腫、周邊水腫)、食道相關疾患(胃食道逆流疾病、吞嚥疼痛、食道疼痛、食道潰瘍、食道炎、逆流性食道炎、吞嚥困難、上腹部不適)、神經病變(神經痛、周邊神經病變、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變、感覺障礙)、視覺疾患(複視、閃光幻視、視覺模糊、視覺障礙、玻璃體漂浮物[飛蚊症])、心搏徐緩(心搏徐緩、竇性心搏徐緩)、以及疲倦(無力、疲倦)

^d 包括 1 例第 5 級事件

^e 包括複雜性腎臟囊腫

特定不良反應說明

肝毒性

曾發生藥物引發肝毒性而致死的案例。在臨床試驗中，曾有低於 1% 的患者在使用 XALKORI 治療期間發生這類反應。在臨床試驗中，曾有低於 1% 的患者同時出現 ALT 升高超過 3 倍 ULN 及總膽紅素升高超過 2 倍 ULN，但鹼性磷酸酶未升高的現象。有 6% 參與研究 A 的患者及 8% 參與研究 B 的患者出現第 3 或 4 級 ALT 升高的現象。第 3 和第 4 級的升高現象通常都沒有症狀，並且在中斷給藥後便回復。患者通常可以較低的劑量重新開始治療，並且沒有再發生升高現象；不過，有 1 位研究 A 的患者 (<1%) 和 3 位研究 B 的患者 (1%) 必須永久停止治療。轉胺酶升高的現象通常都是發生於開始治療的最初 2 個月內。XALKORI 不建議用於嚴重肝功能受損的患者 (參見第 4.2、4.3 及第 4.4 節)。在最初 2 個月治療期間應每月監測兩次肝功能，包括 ALT、AST 與總膽紅素，之後每月監測一次肝功能，臨床上出現第 2、3 或第 4 級升高的情況時，應更為頻繁地重複檢測。對出現轉胺酶升高現象之患者的處置方式，參見第 4.2 節。

視覺影響

有 76 位 (61%) 參與研究 A 的患者及 149 位 (57%) 參與研究 B 的患者曾發生視覺疾患，包括複視、閃光幻視、視覺模糊、視覺障礙、玻璃體漂浮物 (飛蚊症)。此類事件的通報嚴重程度包括輕度 (96%)、中度 (3%) 及重度 (<1%)，在研究 A 與研究 B 中的中位發生時間分別為 15 天與 6 天。在研究 A 與研究 B 中，並無任何患者因發生視覺疾患而須降低 crizotinib 的劑量或永久停用 crizotinib；不過，有 1 位研究 A 的患者及 3 位研究 B 的患者曾暫時停止治療。如果視覺疾患持續不退或惡化，應考慮進行眼科檢查 (參見第 4.2 節)。

胃腸道影響

噁心、腹瀉、嘔吐及便秘是最常通報的胃腸道事件，且嚴重程度主要都屬於第 1 級。針對胃腸道事件的支持性照護可能包括標準的止吐劑及/或止瀉劑或緩瀉藥物。

在 crizotinib 的臨床試驗中，曾通報有胃腸道穿孔事件。在 XALKORI 上市後的使用經驗中，曾通報有胃腸道穿孔致死的病例 (參見第 4.4 節)。

神經系統影響

有 11 位 (9%) 參與研究 A 的患者及 33 位 (13%) 參與研究 B 的患者曾發生如表 3 所述的神經病變，主要為周邊神經病變，且嚴重程度主要都屬於第 1 級。在這些研究中，暈眩與味覺障礙也極常見於報告，但嚴重程度都屬於第 1 或 2 級。

實驗室檢驗異常/實驗室檢驗

轉胺酶升高

有 6% 參與研究 A 的患者及 8% 參與研究 B 的患者曾出現第 3 或 4 級 ALT 升高的現象。第 3 和第 4 級的升高現象通常都沒有症狀，並且在中斷給藥後便回復。患者通常可以較低的劑量重新開始治療，並且沒有再發生升高現象；不過，有 1 位研究 A 的患者 (<1%) 和 3 位研究 B 的患者 (1%) 必須永久停止治療。在這兩項研究中，375 位有實驗室檢驗數據的患者中有 1 位 (<0.5%) 同時出現 ALT 升高 >3 倍 ULN 及總膽紅素升高 >2 倍 ULN，但鹼性磷酸酶未升高的現象。在最初 2 個月治療期間應每月監測兩次肝功能，包括 ALT、AST 與總膽紅素，之後每月監測一次肝功能，臨床上出現第 2、3 或第 4 級升高的情況時，應更為頻繁地重複檢測。對出現轉胺酶升高現象之患者的處置方式，參見第 4.2 節。

血液學實驗室檢驗異常

在研究 A 中，各有<3%的患者曾出現第 3 或 4 級白血球及血小板減少的現象，並分別有 10%及 14%的患者曾出現第 3 或 4 級嗜中性白血球及淋巴球減少的現象。在研究 B 中，有 3%的患者曾出現第 3 或 4 級白血球減少的現象，有 9%的患者曾出現第 3 或 4 級嗜中性白血球減少的現象，有 14%的患者曾出現第 3 或 4 級淋巴球減少的現象，並有<1%的患者曾出現第 3 或 4 級血小板減少的現象。應視臨床須要監測全血球計數，包括分類白血球計數，如果出現第 3 或 4 級的異常現象，或出現發燒或感染的現象，應更為頻繁地重複檢測。對出現血液學實驗室檢驗異常現象之患者的處置方式，請參見第 4.2 節。

疑似不良反應的通報

疑似不良反應的通報在藥品核准上市後是重要的。可持續監測藥品的效益/風險比例。健康照護人員應該透過全國藥物不良反應通報系統針對任何疑似不良反應進行通報。

4.9 過量

目前並無任何已知的 XALKORI 使用過量的病例。本品使用過量時應採取一般的支持性處置措施。XALKORI 並無任何解毒劑。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：抗腫瘤劑，蛋白激酶抑制劑；ATC 編碼：L01XE16。

作用機制

Crizotinib 是一種針對 ALK 接受體酪胺酸激酶(RTK)及其致癌性變種(如 ALK 融合事件與特定的 ALK 突變種)的選擇性小分子抑制劑。Crizotinib 也是一種肝細胞生長因子接受體(HGFR, c-Met) RTK，以及 Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK 的抑制劑。生化分析顯示 crizotinib 會對 ALK 與 c-Met 的激酶活性產生具濃度依賴性的抑制作用，細胞分析也顯示 crizotinib 會抑制磷酸化作用及調節具激酶依賴性的表現型。Crizotinib 會產生強效且具選擇性的生長抑制作用，並誘使表現 ALK 融合事件(包括 EML4-ALK 與 NPM-ALK)或 *ALK* 或 *MET* 基因位置放大的腫瘤細胞株發生細胞凋亡。Crizotinib 對帶有表現出 ALK 融合蛋白之異種移植腫瘤組織的小鼠可產生抗腫瘤療效，包括顯著的細胞減量性抗腫瘤活性。活體研究顯示 crizotinib 的抗腫瘤療效具有劑量依賴性，並且和其對腫瘤中之 ALK 融合蛋白(包括 EML4-ALK 與 NPM-ALK)的磷酸化作用所產生的藥效學抑制作用有關。

臨床研究

隨機分組第 3 期研究 I

一項多中心、多國、隨機分組的開放性第 3 期研究(研究 I)曾探討使用單一藥物 crizotinib 治療併有或未併有腦轉移之 ALK 陽性晚期 NSCLC 的效果。這項研究的主要目的為證實能延長先前曾接受一種化學療法治療之 ALK 陽性晚期 NSCLC 患者的無惡化存活時間(PFS)方面，crizotinib 250 毫克每天口服兩次的效果要優於每 21 天靜脈注射(IV)一次的標準化學療法(pemetrexed 500 毫克/米²或 docetaxel 75 毫克/米²)。在隨機分組之前，患者必須經 FISH 分析法確認是 ALK 陽性 NSCLC。於隨機分組後接受化學療法治療的患者如果經獨立放射審核小組(IRR)確認出現 RECIST 所定義的疾病惡化現象，可轉換到研究 B 接受 crizotinib 的治療。主要的療效終點指標為 PFS，並由 IRR 負責判定疾病惡化事件。次要終點指標包括客觀療效反應率(ORR)(由 IRR 負責判定)、療效反應持續時間(DR)、整體存活率(OS)、以及病患通報結果

(PRO)。研究 1 的完整分析族群共有 347 位 ALK 陽性晚期 NSCLC 患者。有 173 位患者被隨機分配進入 crizotinib 組(有 172 位患者接受 crizotinib 的治療)，有 174 位患者被隨機分配進入化學治療組(有 99 位[58%]患者接受 pemetrexed 的治療，有 72 位[42%]患者接受 docetaxel 的治療)。隨機分組時並依 ECOG 活動能力狀態(0-1, 2)、腦轉移(出現，未出現)、以及先前的 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑治療(是，否)進行分層。研究藥物的治療期間的中位數為 crizotinib 組 31 週，化學治療組 12 週。

患者在出現 RECIST 所定義的疾病惡化現象(由 IRR 負責評估)之後，如果經試驗主持人判斷仍可獲得臨床效益，可繼續接受原分配藥物的治療。有 58/84 位(69%)接受 crizotinib 治療的患者及 17/119 位(14%)接受化學療法治療的患者在出現客觀疾病惡化現象之後仍繼續治療至少 3 週。

在這項研究之患者的主要人口統計學特性與疾病特性方面，crizotinib 組與化學治療組大致相當，如表 4 所示。

表 4. 隨機分組第 3 期研究 1 的人口統計學特性與疾病特性(完整分析族群)

特性	Crizotinib 組 N=173	化學治療組 N=174
性別，n (%)		
男性	75 (43)	78 (45)
女性	98 (57)	96 (55)
年齡(歲)，n (%)		
中位數(範圍)	51 (22-81)	49 (24-85)
<65 歲	146 (84)	151 (87)
≥65 歲	27 (16)	23 (13)
種族，n (%)		
白人	90 (52)	91 (52)
黑人	2 (1)	3 (2)
亞洲人	79 (46)	78 (45)
其他	2 (1)	2 (1)
抽菸狀態，n (%)		
從未抽菸	108 (62)	111 (64)
過去曾抽菸	59 (34)	54 (31)
目前仍在抽菸	5 (3)	9 (5)
未通報	1 (<1)	0
疾病分期		
局部晚期	7 (4)	16 (9)
轉移性	165 (95)	158 (91)
未通報	1 (<1)	0
組織學分類		
腺癌	163 (94)	160 (92)
鱗狀細胞癌	0	3 (2)
大細胞癌	1 (<1)	1 (<1)
腺鱗狀癌	4 (2)	3 (2)
其他	4 (2)	7 (4)
未通報	1 (<1)	0
腦轉移，n (%)		
出現	60 (35)	60 (34)
未出現	113 (65)	114 (66)
先前的 EGFR TKI 治療，n (%)		
是	20 (12)	21 (12)

否	153 (88)	153 (88)
ECOG 活動能力狀態, n (%)		
0	72 (42)	65 (37)
1	84 (49)	95 (55)
2	16 (9)	14 (8)
未通報	1 (<1)	0

依據 IRR 的評估，和化學療法相比較，crizotinib 可明顯延長 PFS。被隨機分配進入 crizotinib 組之患者的 PFS 中位數為 7.7 個月，被隨機分配進入化學治療組的患者則為 3.0 個月。風險比率為 0.487，p 值為 <0.0001 (單邊檢定，依據分層對數等級檢定法)。使用 crizotinib 治療之患者的 PFS 中位數為 7.7 個月，使用 pemetrexed 治療的患者則為 4.2 個月。風險比率為 0.589，p 值為 0.0004 (單邊檢定，依據分層對數等級檢定法)。使用 crizotinib 治療之患者的 PFS 中位數為 7.7 個月，使用 docetaxel 治療的患者則為 2.6 個月。風險比率為 0.298，p 值為 <0.0001 (單邊分層對數等級檢定法)。

和化學療法相比較，crizotinib 亦可明顯改善由 IRR 負責評估的 ORR，p 值為 <0.0001 (雙邊分層檢定)。被隨機分配進入 crizotinib 組之患者的 ORR 為 65% (95% CI: 58%, 72%)，被隨機分配進入化學治療組的患者則為 20% (95% CI: 14%, 26%)。使用 crizotinib 治療之患者的 ORR 為 66% (95% CI: 58%, 73%)，使用 pemetrexed 治療的患者則為 29% (95% CI: 21%, 39%)，p 值為 <0.0001 (雙邊分層檢定)。使用 crizotinib 治療之患者的 ORR 為 66% (95% CI: 58%, 73%)，使用 docetaxel 治療的患者則為 7% (95% CI: 2%, 16%)，p 值為 <0.0001 (雙邊分層檢定)。

Crizotinib 組中的 DR 中位數為 36.0 週(95% CI: 29.1, 43.6)，化學治療組則為 24.4 週(95% CI: 15.0, 36.0)。

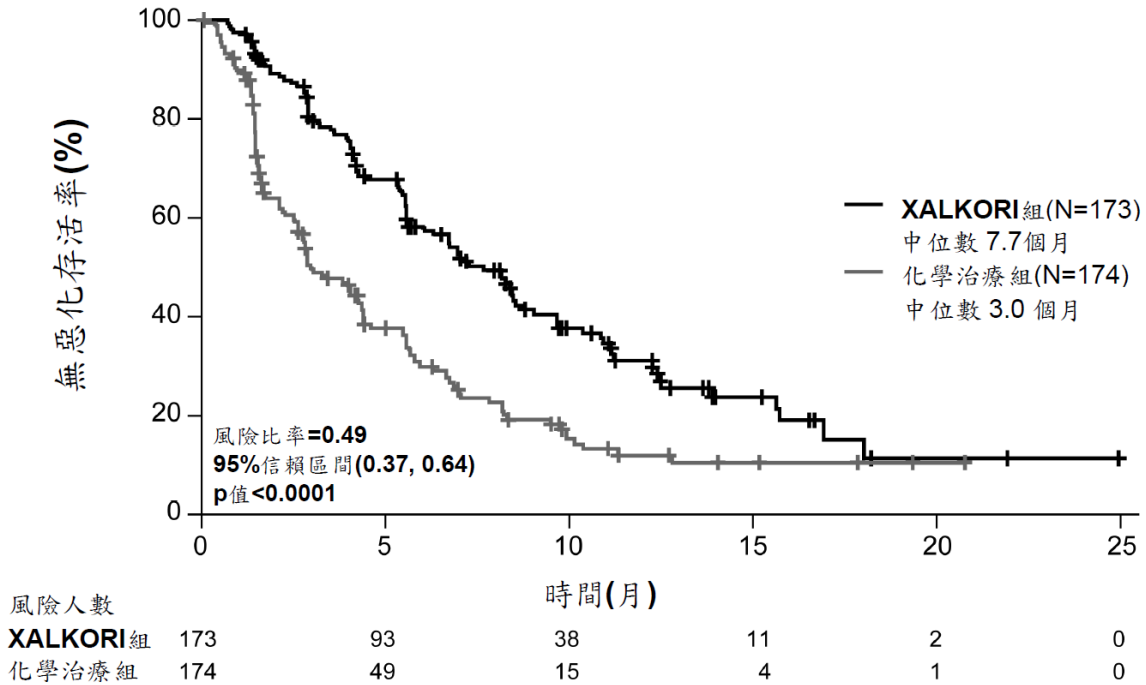
在進行分析之時，整體存活率方面的資料尚未完備。

隨機分組第 3 期研究 1 的療效相關數據如表 5 所示，PFS 的 Kaplan-Meier 曲線圖如圖 1 所示。

表 5. 隨機分組第 3 期研究 1 的 ALK 陽性晚期 NSCLC 療效相關結果(完整分析族群)

療效參數	Crizotinib 組 (N=173)	化學治療組 (N=174)
PFS [中位數(95% CI)] 月	7.7 (6.0, 8.8)	3.0 (2.6, 4.3)
ORR [% (95% CI)]	65 (58, 72)	20 (14, 26)

圖 1. 隨機分組第 3 期研究 1 中之各個治療組的無惡化存活時間 Kaplan-Meier 曲線圖(完整分析族群)



ALK 陽性晚期 NSCLC 單組研究

曾在 2 項多中心單組研究(研究 A [A8081001]和 B[A8081005])中探討過使用單一藥物 XALKORI 治療 ALK 陽性晚期 NSCLC 的效果。在這些研究所收錄的患者先前都曾採用全身性療法治療其局部晚期或轉移性疾病。這兩項研究的主要療效終點指標皆為以實體腫瘤反應評估標準 (RECIST) 為依據的客觀反應率(ORR)。次要療效包括腫瘤療效反應時間(TTR)、療效反應持續時間(DR)、疾病控制率(DCR)、無惡化存活時間(PFS)、以及整體存活率(OS)。患者都接受每日口服兩次 250 毫克 crizotinib 的治療。研究 A 和 B 的人口統計學特性與疾病特性如表 6 所示。

表 6. 研究 A 和 B 的人口統計學特性與疾病特性

特性	研究 A N=125	研究 B N=261
性別，n (%)		
男性	63 (50)	119 (46)
女性	62 (50)	142 (54)
年齡(歲)，n (%)		
中位數(範圍)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 歲	107 (86)	231 (89)
≥65 歲	18 (14)	30 (11)
種族，n (%)		
白人	76 (61)	152 (58)
黑人	5 (4)	8 (3)
亞洲人	37 (30)	96 (37)
其他	7 (6)	5 (2)
抽菸狀態，n (%)		
從未抽菸	90 (72)	176 (67)
過去曾抽菸	34 (27)	73 (28)
目前仍在抽菸	1 (1)	12 (5)
疾病分期		
局部晚期	7 (6)	21 (8)
轉移性	118 (94)	240 (92)
組織學分類		
腺癌	122 (98)	242 (93)
大細胞癌	1 (1)	4 (2)
鱗狀細胞癌	1 (1)	3 (1)
腺鱗狀癌	0 (0)	3 (1)
其他	1 (1)	9 (3)
基礎期的 ECOG PS，n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2-3 ^a	16 (13)	47 (18)
先前曾接受放射治療		
否	51 (41)	107 (41)
是	74 (59)	153 (59)
未通報	0 (0)	1 (1)
先前曾接受用以治療晚期疾病的全身性療法 晚期/轉移療法的種類數		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

^a 包括 1 位篩檢時之 ECOG PS 為 1 但在基礎期時為 3 的患者。

在研究 A 中，晚期 NSCLC 患者必須先確認為 ALK 陽性腫瘤才能進入這項臨床試驗。此研究係利用一些當地的臨床試驗分析來鑑別 ALK 陽性 NSCLC。

資料收集截止時，有 125 位先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 患者被收錄在研究 A。治療期間的中位數為 42 週。

在研究 B 中，晚期 NSCLC 患者必須先確認為 ALK 陽性腫瘤才能進入這項臨床試驗。此研究係利用 Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit 分析法來鑑別 ALK 陽性 NSCLC。

資料收集截止時，研究 B 有 261 位先前曾接受治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 患者接受分析。中位治療期間中位數為 25 週。

研究 A 和 B 的主要療效相關數據如表 7 所示。

表 7：研究 A 和 B 的 ALK 陽性晚期 NSCLC 療效相關結果

療效參數	研究 A (N=125)	研究 B (N=261)
客觀反應率 ^a [% (95% CI)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
腫瘤療效反應時間 [中位數(範圍)]	7.9 週(2.1 週, 39.6 週)	6.1 週(4.9 週, 30.4 週)
療效反應持續時間 ^b [中位數(95% CI)]	48.1 週(35.7 週, 64.1 週)	42.9 週(36.1 週, 49.7 週)
疾病控制率 ^c 8 週時(研究 A) [% (95% CI)]; 6 週時(研究 B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
無惡化存活時間 ^b [中位數(95% CI)]	9.2 個月(7.3 個月, 12.7 個月)	8.5 個月(6.5 個月, 9.9 個月)
整體存活期中位數	未達到	未達到
12 個月後的可能整體存活率 ^b [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

^a 研究 A 中有 4 位患者無法評估療效反應，研究 B 中有 6 位患者無法評估療效反應

^b 利用 Kaplan-Meier 法分析而得的估計值

^c 在 8 週時(研究 A)或 6 週時(研究 B)達到 RECIST 所定義之完全療效反應、部份療效反應、或病情維持穩定之效果的病患比例

組織學檢查結果非腺癌

在研究 A 和 B 中，只有 29 位療效反應可評估之非腺癌 NSCLC 患者的資料可供參考。在這些患者中，有 10 位出現部份療效反應，ORR 為 31%，低於研究 A (60%)與研究 B (53%)所報告的 ORRs。目前尚無與此類 NSCLC 患者使用標準化學療法治療後之 ORR 進行比較的資料(參見第 4.4 節)。

老年人

XALKORI 之臨床研究中所收錄的 65 歲(含)以上之患者的人數尚不足以判定其反應是否不同於較年輕的患者。在研究 A 的 125 位患者中，有 18 位(14%)為 65 歲(含)以上。在研究 B 的 261 位患者中，有 30 位(11%)為 65 歲(含)以上。研究 A 或 B 皆無任何患者的年齡為 85 歲(含)以上。

腦轉移患者

有 20 位研究 B 的患者在進入研究時併有未施行放射治療的無症狀性腦轉移，其中有 17 位患者的腦轉移與全身性腫瘤療效反應皆可被評估。在這 17 位患者中，有 8 位(47%)患者的腦部療效反應和全身性腫瘤療效反應相當或更高，其中有 2 位(25%)患者的腦轉移達到完全療效反應。在這 17 位患者中，有 9 位(53%)患者的全身性腫瘤療效反應高於腦轉移療效反應，其中有 8 位(89%)患者在至少 3 次的腫瘤再評估中呈現腦部疾病維持穩定的結果。

兒童族群

歐洲藥品管理局已免除檢送對各類發生 NSCLC 之兒童族群使用 XALKORI 治療之研究結果的義務。肺癌也被列入不須進行兒童研究的疾病清單之中，因為此疾病通常並不會發生於兒童族群(兒童之使用方面的資訊請參見第 4.2 節)。

5.2 藥物動力學特性

吸收

在空腹狀態口服投予單一劑量之後，crizotinib 會被吸收進入體內，其達到尖峰濃度的中位數時間為 4 至 6 小時。在每日投藥兩次的情況下，可於 15 天內達到穩定狀態。在口服投予單劑 250 毫克的劑量之後，crizotinib 的絕對生體可用率為 43%。

對健康志願者投予單劑 250 毫克的劑量時，高脂飲食會使 crizotinib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 降低約 14%。Crizotinib 可與食物併服，亦可不與食物併服(參見第 2.1 節)。

分佈

在靜脈注射一劑 50 毫克的劑量之後，crizotinib 的幾何平均分佈體積(V_{ss})為 1,772 升，這表示它會從血漿廣泛地分佈進入組織。

體外研究顯示，crizotinib 和人類血漿蛋白的結合率為 91%，並且不受藥物濃度的影響。體外研究顯示，crizotinib 為 P-糖蛋白(P-gp)的作用受質。

生物轉化

體外研究顯示，CYP3A4/5 乃是涉及 crizotinib 之代謝廓清作用的主要酵素。在人體內的主要代謝途徑為 piperidine 環經氧化作用形成 crizotinib 內醯胺(crizotinib lactam)，以及氧端去烷化作用，且氧端去烷化代謝物會再經過第 2 階段的接合代謝。

以人類肝臟微粒體所進行的體外研究顯示，crizotinib 是一種具時間依賴性的 CYP2B6 與 CYP3A 抑制劑(參見第 4.5 節)。體外研究顯示，不太可能會因 crizotinib 對屬於 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6 之受質的藥物的代謝產生抑制作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

體外研究顯示，crizotinib 是弱效的 UGT1A1 與 UGT2B7 抑制劑(參見第 4.5 節)。但體外研究顯示，不太可能會因 crizotinib 對屬於 UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 之受質的藥物的代謝產生抑制作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

以人類肝細胞所進行的體外研究顯示，不太可能會因 crizotinib 對屬於 CYP1A2 之受質的藥物的代謝產生誘導作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

排除

對患者投予單一劑量的 crizotinib 之後，crizotinib 的表面血漿終端半衰期為 42 小時。

對健康受試者投予單劑 250 毫克含有放射活性的 crizotinib 之後，分別有 63% 及 22% 的投予劑量在糞便及尿液中檢出。在糞便與尿液中分別有 53% 及 2.3% 左右的投予劑量為未改變形態的 crizotinib。

與屬於轉運體受質的藥物合併投予

體外研究顯示，crizotinib 是一種 P-醣蛋白(P-gp)抑制劑。因此，crizotinib 可能會升高屬於 P-gp 受質之併用藥物的血漿濃度(參見第 4.5 節)。

體外研究顯示，crizotinib 是 OCT1 與 OCT2 抑制劑。因此，crizotinib 併用屬於 OCT1 或 OCT2 受質的藥物，可能造成該藥物的血漿濃度提高(參見第 4.5 節)。

體外研究顯示，在具臨床意義的濃度下，crizotinib 並不會抑制人類肝臟吸收轉運蛋白 OATP1B1 或 OATP1B3，或者腎臟吸收轉運蛋白 OAT1 或 OAT3 的作用。因此，不太可能會因 crizotinib 對屬於這些轉運體之受質的藥物的肝臟或腎臟吸收產生抑制作用而發生臨床藥物-藥物交互作用。

對其他轉運蛋白的影響

體外研究顯示，具臨床意義濃度下的 crizotinib，並非 BSEP 的抑制劑。

特殊族群的藥物動力學

肝功能不全

由於 crizotinib 在肝臟會受到廣泛的代謝，肝功能不全可能造成 crizotinib 的血漿濃度提高。但目前尚未針對肝功能不全的患者進行過 crizotinib 的研究。不過，曾進行過的臨床研究都排除了 AST 或 ALT >2.5 倍 ULN 或 >5 倍 ULN (潛在惡性腫瘤所致者)或總膽紅素 >1.5 倍 ULN 的患者(參見第 4.2 節)。使用這些研究的數據，進行族群藥物動力學分析顯示，總膽紅素或 AST 濃度的基準點，對於 crizotinib 的藥物動力學，不會造成具有臨床意義的影響。

腎功能不全

輕度($60 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90$ 毫升/分鐘)及中度($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60$ 毫升/分鐘)腎功能不全的患者，納入單組臨床試驗研究 A 與 B 中。評估以基準點 CL_{cr} 測量的腎功能，對觀察到的 crizotinib 穩定狀態低谷濃度($C_{\text{trough, ss}}$)影響。研究 A 顯示，輕度(N=35)與中度(N=8)腎功能不全的患者，經調整的血漿 $C_{\text{trough, ss}}$ 幾何平均，比腎功能正常的患者，分別增加 5.1%與 11%。研究 1005 顯示，輕度(N=191)與中度(N=65)腎功能不全的患者，經調整的血漿 $C_{\text{trough, ss}}$ 幾何平均，比腎功能正常的患者，分別增加 9.1%與 15%。此外，使用研究 A 與 B 的數據，進行族群藥物動力學分析顯示， CL_{cr} 對於 crizotinib 的藥物動力學，並無具有臨床意義的影響。由於 crizotinib 的暴露量些微增加(5-15%)，輕度或中度腎功能不全的患者，並不建議調整起始劑量。

重度腎功能不全($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ 毫升/分鐘)，但無需腹膜透析或血液透析的患者，投予單一劑量 250 毫克後，crizotinib 的 AUC 與 C_{max} 比腎功能正常的患者，分別增加 79%與 34%。建議重度腎功能不全且無需腹膜透析或血液透析的患者，調整 crizotinib 的劑量(參見第 4.2 與 4.4 節)。

年齡

依據研究 A 和 B 之族群藥物動力學分析顯示，年齡對 crizotinib 的藥物動力學沒有影響。

體重及性別

依據研究 A 和 B 之族群藥物動力學分析顯示，體重或性別對 crizotinib 的藥物動力學，沒有臨床顯著的影響。

種族

每日投予兩次 250 毫克的劑量之後，亞洲人病患的穩定狀態 crizotinib C_{max} 與 AUC_{τ} 分別為非亞洲人病患的 1.57 倍(90% CI: 1.16-2.13)與 1.50 倍(90% CI: 1.10-2.04)。

老年人

此類病患的資料相當有限(參見第 4.2、4.4、5.1 節)。依據研究 A 和 B 之族群藥物動力學分析顯示，年齡對 crizotinib 的藥物動力學沒有影響。

心臟電氣生理學

曾針對所有接受 XALKORI 250 毫克每日兩次治療的患者評估 crizotinib 使 QT 間期延長的可能性。於投予單劑藥物後及達到穩定狀態時各收集三次系列 ECG 檢查的結果，藉以評估 crizotinib 對 QT 間期的影響。自動化機器判讀的 ECG 評估結果發現，有 4/382 位(1.0%)患者的 QTcF (以 Fridericia 公式修正後的 QT) ≥ 500 毫秒，並有 15/364 位(4.1%)患者的 QTcF 較基礎值增加的幅度 ≥ 60 毫秒。針對 QTcF 數據所進行的集中趨勢分析顯示，在研究計劃書預設的時間點，QTcF 的雙邊檢定 90% CI 最高上限值為 < 15 毫秒。藥物動力學/藥效學分析的結果顯示，crizotinib 的血中濃度與 QTc 之間存有關聯性(參見第 4.4 節)。

5.3 臨床前的安全性資料

在以大鼠和狗所進行的最長達 3 個月的重複投藥毒性研究中，主要的目標器官影響都是發生於胃腸道(嘔吐、糞便變化、充血)、造血系統(骨髓細胞減少)、心血管系統(混合離子通道阻斷、心跳速率和血壓降低、LVEDP 升高、QRS 與 PR 間期延長、以及心肌收縮力減弱)、或生殖系統(睪丸粗絲期精母細胞退化、卵巢濾泡單一細胞壞死)。就這些發現而言，無明顯不良影響的劑量(NOEL)為亞治療劑量(sub-therapeutic)，或最高不超過人類臨床曝藥量的 2.6 倍(以 AUC 為比較基礎)。其他的發現包括對肝臟(肝臟轉胺酶升高)和視網膜功能的影響，以及可能會在多重器官發生磷脂質沉積，但無相關的毒性反應。

Crizotinib 在體外細菌回復突變(Ames)分析中並未呈現致突變性。以中國倉鼠卵巢細胞所進行的體外微核分析及體外人類淋巴球染色體變異分析都顯示 crizotinib 具有染色體誘裂性(aneugenicity)。在人類淋巴球的分析中，曾於細胞毒性濃度下發現小幅增加結構性染色體變異。染色體誘裂性方面的 NOEL 劑量約為人類臨床曝藥量的 1.8 倍(以 AUC 為比較基礎)。

目前尚未 crizotinib 進行致癌性研究。

目前尚未進行 crizotinib 對生育力之影響的動物研究；不過，根據以大鼠所進行之重複投藥毒性研究的結果，crizotinib 可能會影響人類的生殖功能與生育力。對大鼠連續 28 天投予 ≥ 50 毫克/公斤/日(AUC 約為人類臨床曝藥量的 1.1 倍)的劑量之後，曾觀察到雄性生殖道方面的影響，包括睪丸粗絲期精母細胞退化，且在一隻連續 3 天投予 500 毫克/公斤/日之劑量的大鼠中，也曾觀察到雌性生殖道方面的影響，包括卵巢濾泡單一細胞壞死。

以懷孕大鼠和兔子所進行的研究顯示 crizotinib 不具致畸性。而在 ≥ 50 毫克/公斤/日的劑量下(以 AUC 為比較基礎，約為人類建議劑量的 0.4 倍)，大鼠著床後流產率升高，此外，大鼠和兔子

Version: 201405-2

分別在 200 和 60 毫克/公斤/日之劑量下(以 AUC 為比較基礎，約為人類臨床曝藥量的 1.2 倍)出現的胎兒體重減輕現象也被認定是不良影響。

對尚未發育完成的大鼠連續 28 天每天投予一次 150 毫克/公斤/日的劑量(以 AUC 為比較基礎，約為人類臨床曝藥量的 3.3 倍)之後，生長中長骨的骨生成作用減弱。目前尚未以幼年動物評估過其他可能與兒童病患有關的毒性。

體外光毒性研究顯示 crizotinib 可能具有光毒性。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

膠囊內容物

無水膠態二氧化矽
微晶纖維素
無水磷酸氫鈣
羧甲基澱粉鈉
硬脂酸鎂

膠囊殼

明膠
二氧化鈦(E171)
紅色氧化鐵(E172)

打印墨水

蟲膠
丙二醇
氫氧化鉀
黑色氧化鐵(E172)

6.2 不相容性

不適用。

6.3 貯架期

請參考外盒標示。

6.4 特殊貯存注意事項

本品不需任何特殊的貯存條件。

6.5 容器的材質與內容物

4-1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

6.6 特殊處置注意事項

任何未使用的產品或廢棄物都應遵照當地的規定處理。

版本：SPC 201405-2

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Version: 201405-2

廠址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段 177 號