



截克瘤[®]膠囊200毫克，250毫克

Xalkori[®] Capsules 200 mg、250 mg

200 mg：衛署藥輸字第025939號
250 mg：衛署藥輸字第025938號
本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱

截克瘤膠囊200毫克
截克瘤膠囊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的評估應由經驗豐富之實驗室進行。

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。特定病患有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。

如果藥物一劑，患者應於記起時立即服用該劑藥物，除非與前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劑的藥物。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，可能會需要中斷給藥及(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整指引如表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 不包括淋巴瘤減少症

^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。如果再度發生第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。如果再度發生第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≤肌酸酐清除率[Cl_{CR}] <90毫升/分鐘)或中度腎功能不全(30≤Cl_{CR} <60毫升/分鐘)的患者，並不建議調整起始劑量，因為族群藥動力學分析顯示，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。中度腎功能不全的患者(Cl_{CR} <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的臨床研究中所收錄的65歲(含)以上之患者的人數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)。鑒於此類病患有現有的資料有限，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，包括ALT、AST與總膽紅素，之後每月監測一次肝功，臨床上次出現第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、或導致死亡之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，這可能會導致心臟室性心搏過速(如Torsade de Pointes)或猝死的風險升高。同時使用抗心律不整藥物的患者，以及原先即患有心臟病、心搏徐緩或電解質失調(如瀉瀉或嘔吐所造成者)，發生QTc間期延長的風險可能會升高。對於QTc間期延長之病史或體質的患者，或正在使用已知會延長QTc間期之藥物的患者，應謹慎給予XALKORI。當這些患者使用XALKORI時，應考慮定期進行心電圖檢查(ECGs)與電解質監測。患者出現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中的患者曾發生視覺疾患。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患者(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。若患者出現胃腸道穿孔，應停止使用crizotinib。應告知患者胃腸道穿孔的初期徵兆，並建議患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患者，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CYP3A4抑制劑/誘導劑及治療指數狹窄的CYP3A4受質併用(參見第4.5節)。

老年人

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

組織學檢查結果非腫瘤

組織學檢查結果非腫瘤之ALK陽性NSCLC患者方面的資料相當有限。對這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

可能升高crizotinib之血漿濃度的藥物

將crizotinib和強效的CYP3A4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CYP3A4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CYP3A4抑制劑(某些蛋白抑制劑，如atazanavir、indinavir、nefnavir、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，CYP3A4抑制劑對crizotinib之穩定狀態藥量的影響目前尚未確立。

可能降低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CYP3A4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CYP3A4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CYP3A4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，CYP3A4誘導劑對crizotinib之穩定狀態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拮抗劑或胃酸劑)，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CYP3A4抑制劑。因此，應避免將crizotinib和治療指數狹窄的CYP3A4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pregnane X接受體(PXR)，以及結構性的孕甾體受體(CAR)調節之酵素(如CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1)的作用。然而，用這些酶的探針性受質midazolam、節節並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預期應會抑制腸內P-gp的作用。因此，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、procaainamide)，可能造成該藥物的血漿濃度提高。

藥效學交互作用

在臨床試驗中，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[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跳過緩的報告；因此，將crizotinib與其他會減慢心跳的藥物(如非二氫吡啶類鈣通道阻斷劑[如verapamil與diltiazem]、β阻斷劑、clonidine、guanfacine、digoxin、mefloquine、anticholinergics、nicotinic/acetylcholine)合併使用時應謹慎，因為會有心跳過慢的風險。

4.6 生育力、懷孕與哺乳

男性及女性的避孕方式

應告知具有生育能力的婦女，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，因此應告知母親、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建議，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)。男性和女性在接受之前都應諮詢保存生育能力方面的建議。

4.7 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(非胸膈間)與QT間期延長這兩種可能導致嚴重之不良反應在相關4.8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比例：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^b中所通報的不良反應

不良反應 ^a	發生頻率 ^b	(N=386)	
		所有等級	第3/4級
血液與淋巴系統疾患			
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)
低磷血症	常見	10 (3)	6 (2)
神經系統疾患			
神經痛 ^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 ^d	極常見	225 (58)	1 (<1)
心臟疾患			
心搏徐緩 ^e	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 ^f	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 ^g	少見	2 (<1)	1 (<1)
全身性疾患與治療部位症狀			
水腫 ^h	極常見	86 (22)	6 (2)
疲倦 ⁱ	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)
血中鹼性磷酸酶升高	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)、神經痛(神經痛、周邊神經痛、感覺異常、周邊運動神經痛)、暈眩、視覺障礙、味覺障礙、視覺疾患(復視、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、覺性心搏徐緩)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，包括ALT、AST與總膽紅素，之後每月監測一次肝功，臨床上次出現第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144位(57%)參與研究B的患者曾發生視覺疾患，包括復視、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/或止瀉劑或緩瀉劑。

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所述的神經痛變，主要為周邊神經痛變，且嚴重程度主要都屬於第1級。在這些研究中，暈眩與味覺障礙也常見於報告，但嚴重程度都屬於第1或2級。

實驗室檢查異常/實驗室檢查

轉胺酶升高

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酪氨酸激酶抑制劑治療(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17/19位(14%)接受化學治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)	1 (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。風險比率为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。風險比率为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。風險比率为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)。

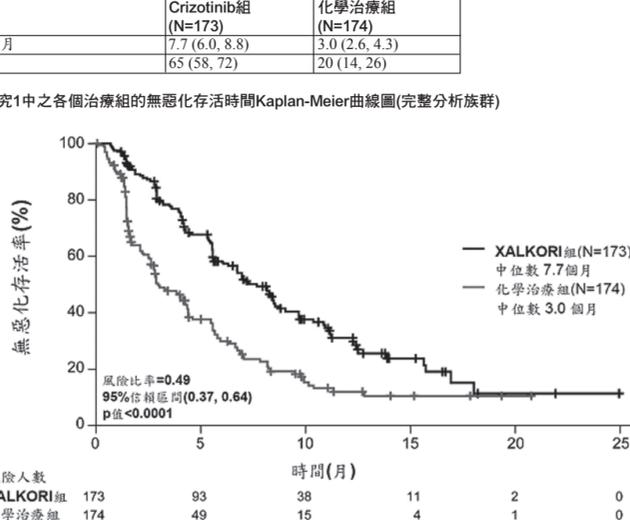
在進行分析之時，整體存活率方面的資料尚未完備。

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)。次要療效指標包括腫瘤縮減時間(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/轉移性療法的種類數		
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 ^b [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 ^b		
8週時(研究A) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	
6週時(研究B) [% (95% CI)]		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定對各類發生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，因此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，可在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的絕對生物利用度為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)。

分布

在靜脈注射劑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布進入組織。

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內醱酸(crizotinib lactam)，以及氧氣端去氫化作用，且氧氣端去氫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CYP3A4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-糖蛋白(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OATI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。

肝臟族群的藥物動力學

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 (潛在急性肝臟病所致者)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，排除了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 ≤ Cl_{cr} < 90 毫升/分鐘)及中度(30 ≤ Cl_{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穩定狀態低濃度(C_{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_{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_{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的暴露量與增加(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(Cl_{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及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，沒有明顯的影響。

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_t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

心針對所有接受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Friedman公式修正後的QT) ≥ 500毫秒，並有15/364位(4.1%)患者的QTcF較基準值增加幅度 ≥ 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之間存有間接性(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)等九種線期精母細胞退化、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露量的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質沉澱，但無相關的毒性反應。

Crizotinib在顯示大鼠回復突變(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體外核分裂及體外人類結核染色體變異分析都顯示crizotinib具有染色體誘變性。在人類淋巴瘤的分析中，曾於細胞毒性濃度下發現小幅度增加結構性染色體變異。染色體誘變性方面的NOEL劑量約為人類臨床曝露量的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天投予一次150毫克/公斤/日(AUC約為人類臨床曝露量的1.1倍)的劑量之後，曾觀察到雄性生殖道方面的影響，包括罕見粗線期精母細胞退化，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)，大鼠產後後重產率升高，此外，大鼠和兔子分別在200和60毫克/公斤/日之劑量下(以AUC為比較基礎，約為人類臨床曝露量的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，約為人類臨床曝露量的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。

體外光毒性作用顯示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

膠囊

二氧化矽(E171)
紅色氧化鐵(E172)
氧化鐵(E172)

打印墨水

蓋膠

丙二醇
氫氧化鉀
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

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