

常見適應症 (藥物於 2018 年 FDA 允許上市)

NSCLC with ALK-positive

適應症	試驗結果	用法劑量
Advanced ALK-Positive Lung Cancer NEJM 2013; 368:2385-2394	crizotinib group VS chemotherapy group, ORR : 65% with crizotinib vs 20% chemotherapy (P<0.001). The median progression-free survival: 7.7 months vs 3.0 months i; P<0.001). ADR : visual disorder, gastrointestinal side effects, and elevated liver aminotransferase levels	250 mg BID

作用機轉

Crizotinib 為一酪胺酸激酶抑制劑，其可抑制異常的 ALK 酪胺酸酶，干擾 ALK 酪胺酸酶的訊息傳遞，當 ALK 酪胺酸酶的傳訊受阻後，可抑制癌細胞的增生，進一步達到抗腫瘤的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐 (約有51-55 %的病人服藥後會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：淋巴球減少(51 %，其中3-4級 者為:9-11 %)；嗜中性白

血球減少(49 %，其中 3-4 級者為:5-12 %)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管方面副作用: 可能發生心電圖異常(<2 %)、心跳緩慢(低於60 次/分鐘)(4-11 %)的情況。建議在家中量血壓時也要注意心跳數值，若有心跳低於 50 次/分鐘請告知醫師。
2. 消化系統副作用: 噁心(51-55 %)、嘔吐(40-47 %)、腹瀉(43-60 %，主要1 級)、便秘(27-42 %，主要1級)、食慾降低(19-27 %)。
3. 周邊神經副作用: 周邊神經病變(13-19 %，可能表現有感覺異常、神經疼痛、肌肉無力等)。
4. 肝臟副作用: ALT 上升(13-14 %)、AST 上升(8-11 %)通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，也請告知醫師。
5. 視覺改變(59-62 %): 服用Crizotinib可能會造成視力模糊、畏光、複視、飛蚊症的情況。因此在開車或操作高危險性的機具必須更加注意。好發時間多於開始服藥後的一周內，通常這樣的視覺改變會隨著藥物使用的時間逐漸改善。
6. 肺毒性: 普遍出現在開始用藥後的兩個月內(肺炎: 4 %、間質性肺病: 3 %、呼吸困難: 2 %)，若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 腎功能不全劑量調整:

- CrCl ≥ 30 to 90 mL/minute: 不須調整。
- CrCl < 30 mL/minute: 不需洗腎: 250mg qd。

➤ 治療前肝功能基礎:

- Mild to moderate impairment (Child-Pugh classes A): 無需調整。
- Moderate impairment (total bilirubin > 1.5 to ≤ 3 times ULN and any AST): 200 mg twice daily.
- Severe impairment (total bilirubin > 3 times ULN and any AST): 250 mg once daily.

➤ 治療中發生肝毒性:

- ALT or AST $> 5 \times$ ULN with total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN: 停藥治療直到肝指數回到原來數值或 $\leq 3 \times$ ULN, 重新用下一輪的建議用藥劑量。
- ALT or AST $> 3 \times$ ULN 同時 total bilirubin elevation $> 1.5 \times$ ULN 沒有膽汁淤積或溶血：永久停用crizotinib.

➤ 依據副作用調整：

開始劑量	250mg bid/天
第一次發生後	200 mg bid /天
第二次發生後	250mg qd/天
第三次發生	停用

- Crizotinib 在非小細胞肺癌下劑量調整：

Adverse reaction severity	
1.為預防QT prolong的發生，在使用Crizotinib前必須先測ECG及電解質，兩者均為正常的情況下，才得以開始使用Crizotinib。	
2.禁忌Contraindication: 本身具有Long QT syndrome的病人：QTcF ≥ 500 msec病人。	
血液毒性 ^a	
Grade 3 hematologic toxicity ^a	停crizotinib直到恢復至grade≤2,重新給予相同劑量
Grade 4 hematologic toxicity ^a	停crizotinib直到恢復至grade≤2,給下一階減量劑量
心臟毒性	
QTc > 500 msec on at least 2 separate ECGs	停crizotinib 直到 QTc <481 msec或基準值,給下一階減量劑量。
QTc > 500 msec or ≥60 msec change from baseline with torsades de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	永久停crizotinib.
Symptomatic bradycardia (heart rate <60 beats/minute), may be severe and medically significant with medical intervention indicated	停 crizotinib 直到恢復至無症狀心律過緩或心律 ≥60 beats/minute，同時評估並用藥物中會引起心律過緩或降血壓。如確定是與並用藥物有關，可停藥或降低劑量後，再重新給予先前劑量的crizotinib。如果確認與並用藥物無關或藥物無法降低劑量，則降階減量

Adverse reaction severity	
	crizotinib重新開始。
Life-threatening bradycardia with urgent intervention indicated 危及生命的心律過緩，需緊急醫療介入。	停 crizotinib 直到恢復至無症狀心律過緩或心律 ≥ 60 beats/minute，同時評估並用藥物。如確定與並用藥物有關，停藥或降低劑量後，再重新給予 crizotinib 250mg qd與頻繁監測。如果確認與並用藥物無關，則永遠停用 crizotinib。
眼毒性	
視力喪失 (grade 4 ocular disorder) or new onset of severe visual loss (best corrected vision $< 20/200$ in one or both eyes)	停用 crizotinib。嚴重視力喪失後，重新啟用 crizotinib的風險尚未有評估報告；恢復治療的決定應考慮治療的潛在風險與益處。
肺毒性	
任何級數藥物有關的間質性肺炎	永遠停用 crizotinib.

- 退行性大細胞淋巴瘤 ALCL的給藥劑量計算不同於非小細胞肺癌。其副作用評估與給藥不同於非小細胞肺癌。對於退行性大細胞淋巴瘤 ALCL的副作用評估，請用其專屬版本。

➤ Crizotinib Dosage Modification for Toxicities in Anaplastic Large Cell Lymphoma

Crizotinib Dose Reduction Levels in Anaplastic Large Cell Lymphoma		
BSA	First dose reduction	Second dose reduction ^a
≥1.7 m ²	400 mg twice daily	250 mg twice daily
1.17 to 1.69 m ²	250 mg twice daily	200 mg twice daily
0.81 to 1.16 m ²	200 mg twice daily	250 mg once daily
0.6 to 0.8 m ²	250 mg once daily	Permanently discontinue crizotinib
^a Permanently discontinue crizotinib if unable to tolerate crizotinib after 2 dose reductions.		

藥物副作用	藥物調整
ANC <500/mm ³	第一次發生: 停 crizotinib 直到ANC >1,000/mm ³ , 然後 resume at the next lower dose.
	2 nd occurrence: For uncomplicated grade 4 neutropenia, either withhold crizotinib until recovery to ANC >1,000/mm ³ then resume at the next lower dose or permanently discontinue. Permanently discontinue crizotinib for recurrence complicated by febrile neutropenia or infection.
Platelets 25,000 to 50,000/mm ³ with concurrent bleeding	Withhold crizotinib until recovery to >50,000/mm ³ and bleeding resolves, then resume at the same dose.
Platelets <25,000/mm ³	Withhold crizotinib until recovery to >50,000/mm ³ , then resume at the next lower dose. Permanently discontinue for recurrence.

Hemoglobin <8 g/dL	Withhold crizotinib until recovery to ≥ 8 g/dL, then resume at the same dose.
Life-threatening anemia; urgent intervention indicated	Withhold crizotinib until recovery to ≥ 8 g/dL, then resume at the next lower dose. Permanently discontinue for recurrence.

➤ Nonhematologic Toxicities

Adverse reaction	Crizotinib dose adjustment
Cardiac effects	
QTc >500 msec on at least 2 separate ECGs	Withhold crizotinib until recovery to QTc <481 msec or baseline, then resume at the next lower dose.
QTc >500 msec or ≥ 60 msec change from baseline with torsades de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue crizotinib.
Symptomatic bradycardia, may be severe and medically significant with medical intervention indicated	Withhold until recovery to the following age-dependent heart rate (based on 2.5 th percentile per age-specific norms) 1 to <2 years: ≥ 91 bpm

Adverse reaction	Crizotinib dose adjustment
	2 to <4 years: ≥ 82 bpm 4 to <6 years: ≥ 72 bpm 6 to ≤ 8 years: ≥ 64 bpm >8 years: ≥ 60 bpm
Life-threatening bradycardia with urgent intervention indicated	Withhold until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of ≥ 60 beats/minute and evaluate for contributing concomitant medications. ■ If contributing concomitant medication is identified and discontinued (or dose adjusted), then resume crizotinib at the 2nd dose reduction (see previous table) with frequent monitoring. ■ If no contributing concomitant medication is identified, permanently discontinue crizotinib.
	If life-threatening bradycardia recurs, permanently discontinue.
GI toxicity	
	Maximize medical management. If

Adverse reaction	Crizotinib dose adjustment
Nausea, grade 3	grade 3 nausea persists, withhold crizotinib until resolved, then resume at the next lower dose.
	Permanently discontinue if unable to tolerate crizotinib after 2 dose reductions.
Vomiting, grade 3 or grade 4	Maximize medical management. If grade 3 or 4 vomiting persists, withhold crizotinib until resolved, then resume at the next lower dose.
	Permanently discontinue if unable to tolerate crizotinib after 2 dose reductions.
Diarrhea, grade 3 or grade 4	Maximize medical management. If grade 3 or 4 diarrhea persists, withhold crizotinib until resolved, then resume at the next lower dose.
	Permanently discontinue if unable to tolerate crizotinib after 2 dose reductions.
Ocular toxicity, including visual loss	
Visual symptoms, grade 1 or grade 2	Monitor, and report symptoms to an ophthalmic specialist. Consider dose reduction for grade 2 visual

Adverse reaction	Crizotinib dose adjustment
	disorders.
Visual loss, grade 3 or 4	Withhold crizotinib pending evaluation. Permanently discontinue crizotinib for grade 3 or 4 ocular disorders (if no other etiology is identified).
Pulmonary toxicity	
Any grade drug-related interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Permanently discontinue crizotinib.

警告/注意事項與不良反應有關的處理

1. 心血管毒性：可能出現症狀性心跳過緩；發生心率 <50 次/分鐘。如果可能，避免與已知會引起心跳過緩的其他藥物（例如， β 受體阻滯劑，nondihydropyridine calcium channel blockers, clonidine, digoxin）同時使用。如果出現症狀性心跳過緩（不危及生命），請暫停治療，直至恢復為無症狀心跳過緩或心率 ≥ 60 次/分鐘，評估同時用藥，並可能減少crizotinib劑量。因crizotinib而永久終止危及生命的心跳過緩；如果發生危及生命的心跳過緩，並且與同時並存藥物有關，可以暫時停藥或調整劑量，再以降低的劑量重新開始crizotinib（需要經常監測）。觀察到QTc延長；可能需要中斷治療，減少劑量或中止治療。先天性長QT症候群，應避免使用 crizotinib。
2. 胃腸道毒性：大多數病人發生胃腸道毒性。據報導有3級腹瀉，噁心，嘔吐和口腔炎。對於退行性大細胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma, ALCL），胃腸道毒性可能需要中斷治療並降低劑量；必要時考慮支持治療，例如止吐藥，止瀉藥，補充水分，補充電解質和營養支持。

3. 肝毒性：crizotinib發生肝毒性致死。觀察到ALT或AST升高 $> 5 \times \text{ULN}$ ；ALT或AST升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 伴隨總膽紅素升高 $\geq 2 \times \text{ULN}$ （無ALP升高）很少發生。ALT與AST升高通常發生在治療開始後的2個月內。肝毒性可能需要中斷治療，降低劑量和/或永久終止治療。
4. 眼毒性：crizotinib通常會導致視覺障礙。最常見的視覺症狀是視力模糊和視覺障礙。已觀察到3級視神經障礙，並報告了4級視野缺損伴視力喪失（罕見）。視神經萎縮和視神經疾病已被報告為視力喪失的潛在原因。對於新出現的嚴重視力喪失（一隻或兩隻眼睛的最佳矯正視力低於20/200），請進行眼科評估（包括最佳矯正視力，視網膜照片，視野，光學相干斷層掃描以及其他適當的評估）。在退行性大細胞淋巴瘤的治療中，對於任何3級或4級眼部疾病，暫不使用crizotinib（尚待評估）；如果沒有其他原因，3級或4級眼部疾病則永久停藥。嚴重視力喪失後，重新啟用crizotinib的風險尚未有評估報告；恢復治療的決定應考慮治療的潛在益處。
5. 肺毒性：crizotinib與潛在致命的間質性肺疾病（ILD）/肺炎有關。在患有非小細胞肺癌（NSCLC）的病人，通常在治療開始後的3個月內發生。如果確診與治療有關的ILD/肺炎，請永久停藥。

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits CYP3A4 (moderate), OCT1, OCT2
- 藥物的相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

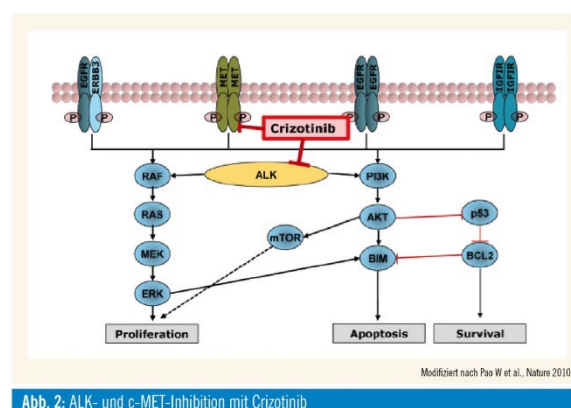
- 在腫瘤標本上ALK或ROS1陽性
- CBC，每月（NSCLC）或第一個月的每週（退行性大細胞淋巴瘤 ALCL），然

後再每月一次。如果觀察到3級或4級異常或發燒或感染，則應更頻繁地進行監測。

- 前2個月每2週進行肝功能(LFT)監測，然後按臨床情況每月一次（如果觀察到2、3或4級異常，應更頻繁地進行監測）。
- 腎功能（給藥前的基準線和周期性）。監測肺部症狀（間質性肺疾病/肺炎）。
- 監測心率和血壓；監測患有心臟衰竭、心博過緩，心律不整，電解質異常或正在服用可延長QT間隔的其他藥物病人的心電圖和電解質。在ALCL中，在開始治療之前進行事前眼科檢查；建議在治療開始後1個月內，隨後每3個月並根據臨床需要進行視網膜評估在內的追蹤檢查。如果發生嚴重的視力喪失，請進行眼科評估（包括最佳矯正視力，視網膜照片，視野，光學相干斷層掃描以及其他適當的評估）。
- 監測胃腸道毒性和水分補充。監控醫囑遵守情況。
- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Crizotinib is a tyrosine kinase receptor inhibitor which inhibits ALK, Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR, c-MET), ROS1 (c-ros), and Recepteur d'Origine Nantais (RON). ALK gene abnormalities due to mutations or translocations may result in expression of oncogenic fusion proteins (eg, ALK fusion protein) which alter signaling and expression and result in increased cellular proliferation and survival in tumors which express these fusion proteins. Crizotinib shows antitumor activity in cell lines that express echinoderm microtubule-associated



protein-like 4, or EML4-ALK gene. Inhibition of ALK, ROS1, and c-Met phosphorylation is concentration-dependent. Crizotinib induces apoptosis and inhibits proliferation and ALK-mediated signaling in ALCL-derived cell lines.

藥師小叮嚀

1. 服用時要整粒吞服，不可以磨碎、或打開膠囊。
2. 如果忘記服藥，在下次服藥的時間的前六小時以內想起，不需要補吃，但若是在前六小時以外的時間想起，必須補服藥品。
3. 葡萄柚水果(或果汁)會抑制Crizotinib的代謝，請勿在服藥期間使用葡萄柚。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
4. Crizotinib 有中度或高度致吐性，建議服用止吐劑預防噁心嘔吐。
5. 由於藥物會對人體產生光敏感性，外出時請做好防曬工作，可以降低光線對皮膚的刺激性。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人在停藥後(男性90天；女性45天)應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 副作用等級3-4級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
8. 臨床監測: 血球數、電解質、肝功能抽血檢查。監測心率和血壓。眼科檢查。