

Xalkori(crizotinib)使用说明书 2011 年第一版

批准日期：2011 年 8 月 26 日；公司：辉瑞 Pfizer Inc.

FDA 药物评价和研究中心肿瘤药品办公室主任 Richard Pazdur, M.D.说：“Xalkori 与一种特异性检验的批准允许选择更可能对药物反应的患者”“靶向治疗例如 Xalkori 是为正在治疗这种疾病患者的重要选择和可能最终导致较少副作用。”

FDA 的设备和放射学健康中心体外诊断设备评价和安全性办公室主任 Alberto Gutierrez, Ph.D.,说：“肿瘤研究的趋势继续向靶向治疗，”“这个检验是伴诊断在决定最安全和最有效治疗及时输送给有严重和危及生命疾病患者生命起重要作用的一个实例。”

在 2011 年 7 月，FDA 发出工业指导原则草案关于监督管理局对于评审伴随诊断和相应药物治疗的政策。为公众评议可得到这个指导原则。

http://www.pfizerpro.com/resources/minisites/xalkori_home/aval/docs/CRI_pi.pdf

译自：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s000lbl.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 XALKORI®所需所有资料。请参阅下文为 XAL 的完整处方资料

XALKORI® (crizotinib)胶囊，口服

美国初始批准： 2011

适应证和用途

XALKORI 是一种激酶抑制剂适用于有局部晚期或转移非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗是当用一种 FDA 批准的检验变性淋巴瘤激酶(ALK)-阳性。(1) 这个适应症是基于反应率。没有可以得到的资料显示用 XALKORI 报道患者的结局或生存改善。

剂量和给药方法

(1) 250 mg 口服每天 2 次有或无食物。(2.1)

(2) 根据个体安全性和耐受性可能需要给药中断和/或剂量减低至 200 mg 口服每天 2 次，然后如需要进一步减低至 250 mg 口服每天 1 次。(2.2)

剂型和规格

(1) XALKORI 胶囊: 250 mg 和 200 mg. (3)

禁忌证

无(4)

警告和注意事项

(1) 肺炎：严重，包括致命性，治疗-相关肺炎曾观察到。为指示性肺炎肺部症状监视患者。有治疗-相关肺炎诊断患者中永远终止。(5.1)

(2) 肝实验室异常：曾发生 ALT 和总胆红素同时升高。每月监视和当临床指示有 2-4 级升高患者用更频繁检验。当指示，暂时停止，减低剂量，或永远终止 XALKORI。(5.2)

(3) QT 间隔延长：有病史或 QTc 延长倾向患者，或服用已知延长 QT 间隔药物，应考虑监视心电图定期和电解质。(5.3)

(4) ALK 检验：为选择用 ALKORI 治疗患者需要用一种 FDA 批准的检验检测 ALK-阳性 NSCLC，适用于这个用途。(5.4)

(5) 妊娠：当给予妊娠妇女时 XALKOR 可能致胎儿危害。(5.5, 8.1)

不良反应

最常见不良反应($\geq 25\%$)是视力障碍，恶心，腹泻，呕吐，水肿，和便秘。(6)

为报告怀疑不良反应联系 Pfizer Inc.电话 1-800-438-1985 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

- (1) CYP3A 抑制剂：避免 XALKORI 与强 CYP3A 抑制剂同时使用。(7.1)
- (2) CYP3A 诱导剂：避免 XALKORI 与强 CYP3A 诱导剂同时使用。(7.2)
- (3) CYP3A 底物：对共同给药药物主要被 CYP3A 代谢可能需要减低剂量。避免 XALKORI 与有狭窄治疗指数 CYP3A 底物同时使用。(7.3)

完整处方资料

1. 适应证和用途

XALKORI 适用于有局部晚期或转移非小细胞肺癌(NSCLC)当用一种 FDA 批准的检验是变性淋巴瘤激酶(ALK)-阳性患者的治疗。此适应证是根据反应率。没有可得到的数据证实用 XALKORI 患者报道结局或生存改善。

2. 剂量和给药方法

2.1 推荐给药

XALKORI 的推荐剂量和方案是 250 mg 口服每天 2 次。继续治疗只要患者从治疗获得临床效益。应整吞胶囊。 XALKOR 可有或无食物服用。如丢失 1 剂 XALKORI，只要患者想起应立即服用除非下一剂小于 6 小时，在那情况中患者不应服用丢失剂量。

患者为组成丢失剂量在相同时间不应服 2 剂。

2.2 剂量调整

根据个体安全性和耐受性可能需要给药中断和/或剂量减低。如需减低剂量，那么 XALKORI 剂量应减低至 200 mg 口服每天 2 次。如需要进一步减低剂量，那么根据个体安全性和耐受性减低至 250 mg 口服每天 1 次。表 1 和 2 提供对血液学和非-血液学毒性剂量减低指导原则。

表1: XALKORI 剂量调整 – 血液学毒性^a

CTCAE ^b 级别	XALKORI给药
3级	不用直至恢复至 ≤ 2 级，然后在相同给药方案恢复
4级	不用直至恢复至 ≤ 2 级，然后恢复至200 mg每天2次 ^c

^a 除了淋巴细胞减少(除非伴有临床事件，如，机遇性感染)。

^b NCI对不良事件常用名词标准。

^c 复发情况下，不用直至恢复至≤ 2 级，然后恢复在 250 mg每天1次。4 级复发情况中永远终止

表2: XALKORI 剂量调整 – 非-血液学毒性

CTCAE级别	XALKORI 给药
3级或4级谷丙转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)升高与 ≤1级总胆红素	不用直至恢复至 ≤1 级或基线，然后恢复在200 mg每天2次 ^a
2, 3或4级ALT或AST升高与同时2, 3或4级总胆红素 升高(缺乏胆汁郁积或溶血)	永远终止
任何级别肺炎 ^b	永远终止
3级 QTc延长	不用直至恢复至 ≤1级，然后恢复在200 mg每天
4级 QTc延长	永远终止

^a复发情况中，不用直至恢复至≤1级，然后恢复在250 mg每天1次。进一步3级或4复发情况中永止。

^b 不归属于NSCLC进展，其它肺疾病，感染，或辐射效应。

每月和当临床指示时应监视完全血细胞计数包括分类白细胞计数，如观察到 3 或 4 级异常或如发热或发生感染用更频重复检验。应每月和当临床指示时监视肝功能检验，如观察到 2，3 或 4 级异常用更频重复检验。

3. 剂型和规格

250 mg 胶囊

硬明胶胶囊，大小 0 号，粉色不透明帽和体，帽上有“Pfizer”和体上“CRZ 250”。

200 mg 胶囊

硬明胶胶囊，大小 1 号，和粉色不透明帽，帽上有“Pfizer”和体上“CRZ 200”。

4. 禁忌证

无

5. 警告和注意事项

5.1 肺炎

在临床试验中 XALKORI 曾伴有严重，危及生命，或致命性治疗-相关肺炎跨越研究 A 和 B 频数 4/255(1.6%)患者。所有这些病例发生在开始治疗后 2 个月内。应监视患者肺炎的指示性肺症状。应排除肺炎的其它原因。被诊断有治疗-相关肺炎患者中应永远终止 XALKORI。
[见剂量和给药方法 (2.2)].

5.2 肝实验室异常

在研究 A 中观察到 7% 患者有 3 或 4 级 ALT 升高和在研究 B 中 4% 患者。

3 和 4 级升高一般无症状和给药中断可逆。通常患者在较低剂量恢复治疗无复发；但是，来自研究 A 有 3 例(2%)患者和来自研究 B 有 1 例患者(小于 1%)需要永远终止治疗。跨越两项研究可得到的实验室资料，在 1/255(小于 0.5%)患者检测到 ALT 大于 $3 \times \text{ULN}$ 和总胆红素大于 $2 \times \text{ULN}$ 同时升高无碱性磷酸酶升高。应每月 1 次和当临床指示时监视肝功能检验包括 ALT 和总胆红素，对 2, 3 或 4 级升高患者发生转氨酶升高需更频重复检验 [见剂量和给药方法(2.2)和不良反应(6)]。

5.3 QT 间隔延长

曾观察到 QTc 延长。有先天性长 QT 综合征患者应避免使用 XALKORI。有充血性心衰，缓慢性心律失常，电解质异常，或服用已知延长 QT 间隔药物患者中，应考虑定期监视心电图 (ECGs) 和电解质。发生 4 级 QTc 延长患者永远终止 XALKORI。发生 3 级 QTc 延长患者中停用 XALKORI 直至恢复至小于或等于 1 级，然后在 200 mg 每天 2 次恢复 XALKORI。3 级 QTc 延长复发情况中，不同 XALKORI 直至恢复至小于或等于 1 级，然后在 250 mg 每天 1 次恢复 XALKORI。如 3 级 QTc 延长复发永远终止 XALKORI [见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.4)]。

5.4 ALK 检验

为用 XALKORI 治疗需要选择患者，用一种 FDA-批准的适用于此使用的检验检测 ALK-阳性 NSCLC。[见临床研究(14)]。

应通过已证实熟练掌握所用的具体技术的实验室对 ALK-阳性 NSCLC 进行评估。不适当分析性能可导致不可靠的检验结果。

为鉴定合格用 XALKORI 治疗的患者，为指导可参考某种 FDA-批准的检验包装插件。

5.5 妊娠

当给予妊娠妇女时根据其作用机制 XALKORI 可致胎儿危害。在大鼠非临床研究中，在暴露

相似于和高于人在推荐临床剂量 250 mg 每天 2 次时 crizotinib 是胚胎毒性和胎儿毒性。妊娠妇女中没有用 XALKORI 适当和对照良好研究。如妊娠期间使用此药，或如患者服用此药时成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害。[见特殊人群中使用(8.1)].

6. 不良反应

因为临床试验是在广泛不同条件下进行，某药临床试验观察到的不良反应率不能与另一药物临床试验中的发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在研究 A 和 B 中，有局部晚期或转移 ALK-阳性 NSCLC 患者连续接受 crizotinib 250 mg 口服每天 2 次。其中 255 例患者可得到 1-4 级不良反应资料，在研中断，和在研究 A 和 B 中分别 13%和 19%患者持续长于 2 周。在研究 A 和 B 中分别 44%和 29%患者减低剂量。在研究 A 中导致永远终止治疗-相关不良事件发生率为 6%和在研究 B 中为 3%。跨越两项研究最常见不良反应($\geq 25\%$)为视力障碍，恶心，腹泻，呕吐，水肿，和便秘。在两项研究中 3-4 级不良反应包括 ALT 增加和中性粒细胞减少至少 4%患者。

在 397 例患者中可得到关于死亡和严重不良反应资料中，45 例患者死亡发生在研究药物末次剂量 28 天内。10 例(2.5%)患者死于研究药物首次剂量的 28 天内。死亡原因包括疾病进展(32 例患者)，呼吸事件(9)，和其它(4)。呼吸原因死亡包括肺炎(2)，缺氧(2)，ARDS (1)，呼吸困难(1)，肺炎(1)，脓胸(1)，和肺出血(1)。其它死亡原因包括脓毒性休克，DIC，心血管事件，和由于未知原因死亡(各 1)。大于或等于 2%患者中严重不良事件包括肺炎，呼吸困难，和肺栓塞。

表 3 列出研究 A 和 B 中接受 XALKORI 患者中常见不良反应.

表3：在研究A和B ≥10%有局部晚期或转移ALK-阳性NSCLC患者中不良反应¹

不良事件	治疗出现N=255		治疗相关N=255	
	所有级别n (%)	3/4级n (%)	所有级别n (%)	3/4级n (%)
眼疾病				
视力障碍 ²	163 (64%)	0	159 (62%)	0
胃肠道疾病				
恶心	145 (57%)	2 (<1%)	136 (53%)	0
腹泻	124 (49%)	1 (<1%)	109 (43%)	0
呕吐	116 (45%)	3 (1%)	101 (40%)	0
便秘	98 (38%)	2 (<1%)	69 (27%)	1 (<1%)
食道疾病 ³	51 (20%)	3 (1%)	29 (11%)	0
腹痛 ⁴	40 (16%)	1 (<1%)	20 (8%)	0
口炎 ⁵	27 (11%)	1 (<1%)	15 (6%)	1 (<1%)
一般疾病				
水肿 ⁶	97 (38%)	2 (<1%)	72 (28%)	0
疲乏	80 (31%)	6 (2%)	51 (20%)	4 (2%)
胸痛/不适 ⁷	30 (12%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
发热	30 (12%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
感染和虫染				
上呼吸道感染 ⁸	50 (20%)	1 (<1%)	4 (2%)	0
调查				
谷丙转氨酶增加	38 (15%)	17 (7%)	34 (13%)	14 (5%)
天冬氨酸转氨酶增加	29 (11%)	7 (3%)	34 (13%)	5 (2%)
代谢和营养				
食欲减低	69 (27%)	3 (1%)	49 (19%)	0
肌肉骨骼				
关节痛	29 (11%)	3 (1%)	4 (2%)	0
背痛	28 (11%)	0	2 (<1%)	0
神经系统疾病				
眩晕 ⁹	60 (24%)	0	42 (16%)	0
神经病变 ¹⁰	58 (23%)	1 (<1%)	34 (13%)	1 (<1%)
头疼	34 (13%)	1 (<1%)	10 (4%)	0
味觉障碍	33 (13%)	0	30 (12%)	0
精神疾病				
失眠	30 (12%)	0	8 (3%)	0
呼吸疾病				
呼吸困难	57 (22%)	16 (6%)	5 (2%)	9 (4%)
咳嗽	54 (21%)	3 (1%)	3 (1%)	0
皮肤疾病				
皮疹	41 (16%)	0	25 (10%)	0

¹研究A用CTCAE v4.0, 和研究B用CTCAE v3.0. ²包括复视, 闪光幻觉, 畏光, 视力模糊, 视野缺损, 视力受损, 玻璃体浮游物, 视觉亮度, 和视觉敏锐度减低. ³包括消化不良, 吞咽困难. 上腹不适/痛/烧灼, 食道炎, 食道阻塞/痛/痉挛/溃疡, 胃食管反流, 吞咽痛, 和反流食道炎. ⁴包括腹部不适, 腹痛, 上腹痛, 和腹部压痛. ⁵包括口腔溃疡, 舌痛, 舌炎, 唇炎, 粘膜炎症, 口咽痛/不适, 口痛, 和口炎. ⁶包括水肿, 局部水肿, 和周边水肿. ⁷包括胸痛, 胸不适, 和肌肉骨骼胸痛. ⁸包括鼻咽炎, 鼻炎, 咽炎, 和上呼吸道感染. ⁹包括平衡疾病, 眩晕, 和昏厥前. ¹⁰包括烧灼感, 感觉迟钝, 感觉过敏, 感觉减低, 神经痛, 感觉异常, 周边神经病变, 周边运动神经病变, 和周边感觉神经病变.

在临床试验中在 159 例(62%)患者报道视力障碍包括视力损伤, 闪光幻觉, 视力模糊, 玻璃体浮游物, 畏光, 和复视. 这些事件一般在给药开始 2 周内. 应考虑眼科检查, 尤其是如患者经受闪光幻觉或经受新或玻璃体浮游物增加. 严重或恶化玻璃体浮游物和/或闪光幻觉可能也是视网膜裂孔或迫近视网膜脱离的征象. 经受视力障碍患者当驾驶和操作机械应小心对待[见患者咨询资料(17)].

在 34 例(13%)患者中报道如表 3 中被研究者确定和归属于研究药物神经病变. 而大多数事件

是 1 级，2 级运动神经病变和 3 级周边神经病变各报道 1 例患者。在这些研究中也非常常报道眩晕和味觉障碍。但所有严重程度都是 1 或 2 级。

用 XALKORI 治疗患者曾报道 12 例(5%)心动过缓。所有这些病例严重程度是 1 或 2 级。

用 XALKORI 治疗患者曾报道 2 例(1%)复杂的肾囊肿。这些病例未报道异常尿分析或肾受损。

实验室异常

曾见 3 或 4 级中性粒细胞减少，血小板减少，和淋巴细胞减少分别为 5.2%，0.4%，和 11.4% 患者。

7. 药物相互作用

7.1 可能增加 Crizotinib 血浆浓度药物

Crizotinib 与强 CYP3A 抑制剂的共同给药增加 crizotinib 血浆浓度[见临床药理学(12.3)]。应避免强 CYP3A 抑制剂的同时使用，包括但不限于阿扎那韦[atazanavir]，克拉霉素[clarithromycin]，印地那韦[indinavir]，伊曲康唑 [itraconazole]，酮康唑，奈法唑酮[nefazodone]，那非那韦[nelfinavir]，利托那韦[ritonavir]，沙奎那韦[saquinavir]，泰利霉素[telithromycin]，醋竹桃霉素[tricandemycin]，和伏立康唑 [voriconazole]。葡萄柚[Grapefruit]或葡萄柚汁也可能增加 crizotinib 血浆浓度和避免。中度 CYP3A 抑制剂同时使用应谨慎对待。

7.2 可能减低 Crizotinib 血浆浓度药物

Crizotinib 与强 CYP3A 诱导剂共同给药减低 crizotinib 血浆浓度[见临床药理学(12.3)]。应避免强 CYP3A 诱导剂同时使用，包括但不限于卡马西平[carbamazepine]，苯巴比妥[Phenobarbital]，苯妥英[phenytoin]，利福布丁 [rifabutin]，利福平[rifampin]，和圣约翰草。

7.3 可能被 Crizotinib 改变血浆浓度的药物

在体外和体内 Crizotinib 都抑制 CYP3A[见临床药理学(12.3)]。对主要被 CYP3A 代谢药物共同给药可能需要减低剂量。应避免 Crizotinib 与 CYP3A 底物有狭窄治疗指数的共同给药，包括但不限于阿芬太尼[alfentanil]，环孢霉素[cyclosporine]，双氢麦角胺[dihydroergotamine]，

麦角胺[ergotamine]，芬太尼 [fentanyl]，匹莫齐特[pimozide]，奎尼丁[quinidine]，西罗莫司 [sirolimus]，和他克莫司 [tacrolimus]。

8. 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠 Category D [见“警告和注意事项” (5.5)]

根据其作用机制当给予妊娠妇女时 XALKORI 可能致胎儿危害。在妊娠妇女中无 XALKORI 的适当和对照良好研究。在大鼠非临床研究中，在暴露相似于和高于在人中推荐临床剂量 250 mg 每天 2 次时 crizotinib 是胚胎毒性和胎儿毒性。Crizotinib 被给予妊娠器官形成期间大鼠和兔以研究对胚胎-胎儿发育的影响。在大鼠中剂量 ≥ 50 mg/kg/day(接近人推荐剂量 AUC 的 1.2 倍)增加植入丢失。在大鼠中剂量直至母体毒性剂量 200 mg/kg/day(接近人推荐剂量 AUC 的 5 倍)或兔中剂量直至 60 mg/kg/day(接近人推荐剂量 AUC 的 3 倍)未观察到致畸胎效应，尽管这些剂量胎畜体重减轻。

当接受 XALKORI 时有生育能力妇女应尽量避免妊娠。有生育能力妇女接受此药，或妇女的伴侣接受此药，治疗期间和完成治疗后至少 90 天应使用适当避孕方法。如妊娠期间使用此药，或服用此药患者或其伴侣妊娠，应忠告患者对胎儿危害的潜能。

8.3 哺乳母亲

不知道 XALKORI 是否排泄至人乳汁。因为许多药物排泄至人乳汁和因为哺乳婴儿来自 XALKORI 的严重不良反应潜能，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定 XALKORI 在儿童患者中的安全性和有效性。在未成熟大鼠中在 150 mg/kg/day 每天 1 次给药共 28 天后(在成年患者在推荐人用剂量时 AUC 接近 10 倍)观察到减低正在生长长骨的骨形成。在动物幼崽中未曾评价关于儿童患者的其它毒性。

8.5 老年人使用

在研究 A 中 119 例患者中，16 例(13%)是 65 岁或以上。在研究 B 中 136 患者中 19 例(14%)为 65 岁或以上。与较年轻患者比较未观察到安全性和疗效的总体差别。

8.6 肝受损

未曾在有肝受损患者中研究 XALKORI。因为 crizotinib 在肝中被广泛代谢，肝受损很可能增加血浆 crizotinib 浓度。临床研究除外患者有 AST 或 ALT 大于 $2.5 \times \text{ULN}$ ，或如由于肝转移大于 $5 \times \text{ULN}$ 。有总胆红素大于 $1.5 \times \text{ULN}$ 的患者也被排除。有肝受损患者中 t 用 XALKORI 治疗应谨慎[见临床药理学(12.3)]。

8.7 肾受损

在研究 B 中，对有轻度(肌酐清除率[CLcr]60 至 90 mL/min)和中度肾受损(CLcr 30 至 60 mL/min)患者无需调整起始剂量，因为在这两组中稳态谷浓度与有正常肾功能患者(CLcr 大于 90 mL/min)相似。不能确定严重肾受损患者调整起始剂量的潜在需要，因为只能得到 1 例患者的临床和药代动力学资料。此外，没有肾病终末期患者的资料。所以，严重肾受损患者(CLcr 小于 30 mL/min)或有肾病终末期患者应谨慎使用[见临床药理学(12.3)]。

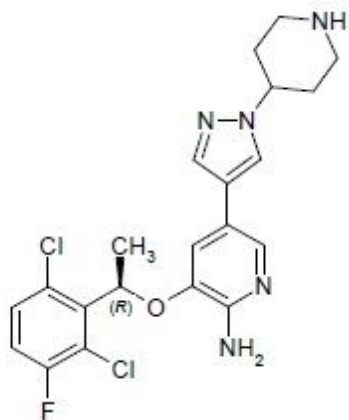
10. 药物过量

无已知 XALKORI 的过量病例。用 XALKORI 过量的治疗应由一般支持性措施组成。对 XALKORI 无抗毒药。

11. 一般描述

XALKORI(crizotinib)是一种口服酪氨酸激酶受体抑制剂。Crizotinib 的分子式是 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$ 。分子量是 450.34 道尔顿。Crizotinib 化学上称为 (R)-3-[1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine.

其化学结构式为



Crizotinib 是一种白至浅黄色分有 pKa 9.4(哌啶阳离子)和 5.6(吡啶阳离子)。The solubility of crizotinib 在水性介质中的溶解度在 pH 1.6 至 pH 8.2 范围内减低从大于 10 mg/mL 至小于 0.1 mg/mL。分配系数(辛醇/水)的对数在 pH 7.4 是 1.65。

XALKORI 胶囊以印刷硬-壳胶囊含 250 mg 或 200 mg crizotinib 一起有胶体二氧化硅，微晶纤维素，无水磷酸氢二钠磷酸三钙，钠淀粉乙醇酸，硬脂酸镁，和硬明胶胶囊壳为无活性成分。粉色不透明帽胶囊壳组成含明胶，二氧化钛，和氧化铁红。白色不透明胶囊壳组成含明胶，二氧化钛。印刷油墨含虫胶，丙二醇，浓氨水溶液，氢氧化钾，和氧化铁黑。

12. 临床药理学

12.1 作用机制

Crizotinib 是酪氨酸激酶受体包括 ALK，肝细胞生长因子受体(HGFR, c-Met)，和 Recepteur d'Origine Nantais(ROIN)的一种抑制剂。易位[Translocations]可影响 ALK 基因导致致癌融合蛋白[oncogenic fusion proteins]的表达。ALK 融合蛋白的形成导致激活和基因表达和增加细胞增殖有贡献信号的调节异常而生存肿瘤表达这些蛋白。用肿瘤细胞株在基于细胞分析中证实 Crizotinib 浓度-依赖性抑制 ALK 和 c-Me 磷酸化和在负荷表达 EML4-或 NPM-ALK 融合蛋白或 c-Met 肿瘤小鼠中显示抗肿瘤活性。

12.3 药代动力学

吸收

单次口服给药后，crizotinib 被吸收有中位达峰时间 4 至 6 小时。Crizotinib 250 mg 每天 2 次后，15 天内达到稳态和保持稳定，有中位蓄积比 4.8。在 200-300 mg 每天 2 次剂量范围稳

态全身暴露(C_{min} 和 AUC)的增加似乎大于剂量正比例方式。单次 250 mg 口服给药后 Crizotinib 的中位绝对生物利用度是 43%(范围: 32%至 66%)。

高脂肪餐减低 crizotinib AUC_{inf} 和 C_{max} 约 14%。XALKORI 可有或无食物给药[见剂量和给药方法(2.1)]。

分布

静脉给予 50 mg 剂量后 Crizotinib 的几何平均分布容积(V_{ss})是 1,772 L, 表明从血浆广泛分布如组织。在体外 crizotinib 与人血浆蛋白的结合是 91%和与药物浓度无关。体外研究提示 crizotinib 是 P-糖蛋白 (P-gp)的底物。血-与-血浆浓度比值是接近 1。

代谢

体外研究显示 crizotinib 主要被 CYP3A4/5 代谢。在人中主要代谢通路为哌啶环氧化为 crizotinib 内酰胺和 O-脱烷基作用与 O-脱烷基代谢物随后 2 相结合。

在人肝微粒体体外研究证实 crizotinib 是 CYP3A 的时间-依赖性抑制剂。

消除

患者中单剂量 crizotinib 后, crizotinib 的平均表观血浆半衰期是 42 小时。

单次 250 mg 放射性标记 crizotinib 给予健康受试者后, 在粪和尿中分别回收给予剂量的 63%和 22%。在粪和尿中未变化 crizotinib 分别代表给药剂量的约 53%和 2.3%。

250 mg 每天 2 次后 crizotinib 平均表观清除率(CL/F), 在稳态时(60 L/hr)比单次 250 mg 口服剂量后(100 L/hr)较低, 很可能是由于多次给药后 crizotinib 被 CYP3A 自身抑制作用的缘故。

药物相互作用

Crizotinib 和 CYP3A 底物的共同给药

Crizotinib 在体外和体内都抑制 CYP3A。Crizotinib(250 mg 每天 2 次共 28 天) 共同给药在患者导致口服咪达唑仑[midazolam]AUC 几何均数为当单独给咪达唑仑观察到的 3.7-倍, 提示

crizotinib 是一种 CYP3A 的中度抑制剂[见药物相互作用(7.3)]。

Crizotinib 和 CYP3A 抑制剂的共同给药

单次 150 mg 口服剂量 crizotinib 在存在酮康唑[ketoconazole](200 mg 每天 2 次)，一种强 CYP3A 抑制剂，的共同给药导致 crizotinib 全身暴露增加，与 crizotinib AUC_{inf} 和 C_{max} 值为当 crizotinib 单独给药所见分别接近 3.2-倍和 1.4-倍。但是，尚未评价 CYP3A 抑制剂对 crizotinib 稳态暴露影响的大小[见药物相互作用 (7.1)]。

Crizotinib 和 CYP3A 诱导剂的共同给药

单次 250 mg crizotinib 剂量与利福平[rifampin](600 mg QD)，一种强 CYP3A 诱导剂，的共同给药，与单独 crizotinib 比较分别减低 crizotinib AUC_{inf} 和 C_{max} 82%和 69%。但是，尚未评价 CYP3A 诱导剂对 crizotinib 稳态暴露的影响[见药物相互作用(7.2)]。

Crizotinib 和抗酸药的共同给药

crizotinib 的水性溶解度是 pH 依赖性，较高 pH 导致较低溶解度。升高胃 pH 的药物(例如质子泵抑制剂，H₂ 阻断剂，或抗酸药)可能减低 crizotinib 的溶解度和随后减低其生物利用度。但是，未曾进行正式研究。

与其它 CYP 底物共同给药

体外研究表明临床药物-药物相互作用很可能不会发生 crizotinib 介导的对 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，或 CYP2D6 底物代谢的抑制作用的结果。

人肝细胞中的体外研究表明很可能不会发生 crizotinib-介导对 CYP1A2 或 CYP3A 底物代谢的诱导作用的结果临床药物-药物相互作用。

与转运蛋白的底物的共同给药

Crizotinib 在体外是一种 P-糖蛋白(P-gp)的抑制剂。所以，crizotinib 可能有增加共同给药 P-gp 底物的血浆浓度的潜能。

在体外，crizotinib 在治疗浓度不抑制人肝转运蛋白 OATP1B1 或 OATP1B3。所以，很可能

不会发生 crizotinib-介导肝摄取这些转运蛋白底物的抑制作用临床药物-药物相互作用的结果。

在特殊人群中的药代动力学

肝受损： 因为 crizotinib 在肝中被广泛代谢，肝受损很可能增加血浆 crizotinib 浓度。但是，尚未在肝损伤患者中研究 XALKORI。临床研究排除患者有 ALT 或 AST 大于 $2.5 \times \text{ULN}$ 或如由于肝转移大于 $5 \times \text{ULN}$ 。患者有总胆红素大于 $1.5 \times \text{ULN}$ 也被排除[见特殊人群中使用 (8.6)]。

肾受损： 未对 XALKORI 专门进行肾受损试验。在研究 B 中，在有轻度(CLcr 60 至 90 mL/min, N=47)和中度肾受损(CLcr 30 至 60 mL/min, N=27)患者与有正常肾功能(CLcr 大于 90 mL/min, N=33)患者稳态谷浓度相似。可得到的有严重肾受损患者资料有限(N=1)，和不能得到有终末肾病患者资料[见特殊人群中使用 (8.7)]。

种族： After 250 mg 每天 2 次给药后，稳态 crizotinib C_{max} 和 AUC 在亚裔患者分别为非-亚裔患者所见的 1.57-和 1.50-倍。

12.4 心脏电生理学

在接受 XALKORI 250 mg 每天 2 次所有患者中评估 crizotinib 对 QT 间隔延长的潜能。单剂量和在稳态后采集系列 ECGs 三份评价 crizotinib 对 QT 间隔的影响。发现 4/308 例患者(1.3%)有 QTcF(用 Fridericia 法校正 QT)大于或等于 500 msec, 和用自动机器读数评价 ECG 时 10/289 例患者(3.5%)有从基线增加 QTcF 大于或等于 60 msec。药代动力学/药效学分析提示浓度-依赖性 QTcF 增加[见警告和注意事项 (5.3)]。

13. 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾用 crizotinib 进行致癌性研究。

在中国仓鼠卵巢细胞培养体外微核试验，在体外人染色体畸变试验，和体内大鼠骨髓微核试

验 Crizotinib 有遗传毒性。在体外细菌反向突变(Ames)试验 Crizotinib 无致突变性。.

未用 crizotinib 在动物中进行专门研究评价对生育力影响；但是，根据在大鼠中重复给药毒性研究 crizotinib 被认为在人中有损伤生殖功能和生育力的潜能。观察发现大鼠中给予大于或等于 50 mg/kg/day 共 28 天(大于推荐人用剂量 AUC 3 倍)雄性生殖道包括睾丸粗线[pachytene]精母细胞退行性变性。大鼠给予 500 mg/kg/day(平方米基础上为推荐人用每天剂量接近 10 倍)共 3 天雌性生殖道观察到包括卵巢滤泡单个细胞坏死。

14. 临床研究

在 2 项多中心，单组研究(研究 A 和 B)研究使用单药 XALKORI 局部晚期或转移 ALK-阳性 NSCLC。纳入这些研究治疗患者曾接受既往全身治疗，除了在研究 B 中 15 例患者对局部晚期或转移疾病无既往全身治疗。在研究 A 中，用 Vysis ALK Break-Apart FISH Probe 药盒鉴定 ALK-阳性 NSCLC。在研究 B 中，用一些当地临床试验分析鉴定 ALK-阳性 NSCLC。在两项研究中主要疗效终点都是按照实体肿瘤反应评价标准(RECIST)的客观反应率(ORR)。由研究者和由独立放射评议委员会。还评价反应时间(DR)。患者接受 250 mg XALKORI 口服每天 2 次。表 4 提供研究 s A 和 B 人口统计指标和疾病特征。

表4：研究A和B 中人口统计和疾病特征

特征	研究A N=136	研究B N=119
性别, 数(%)		
男性	64 (47)	59 (50)
女性	72 (53)	60 (50)
年龄(岁)		
中位数(范围)	52 (29-82)	51 (21-79)
种族, 数(%)		
白人	87 (64)	74 (62)
黑人	5 (4)	3 (3)
亚裔	43 (32)	34 (29)
其它	1 (1)	8 (7)
基线ECOG PS, 数(%)		
0	37 (27)	41 (35)
1	74 (54)	63 (53)
2 – 3 ^a	25 (18)	15 (13)
吸烟状态, 数(%)		
从未吸烟	92 (68)	86 (72)
既往吸烟	39 (29)	32 (27)
当前吸烟	5 (4)	1 (1)
疾病状态, 数(%)		
局部晚期	9 (7)	5 (4)
转移	127 (93)	114 (96)
组织学分类, 数(%)		
腺癌	130 (96)	116 (98)
巨细胞癌	1 (1)	1 (1)
鳞状细胞癌	0	1 (1)
腺鳞癌	3 (2)	0
其它	2 (2)	1 (1)
对局部晚期或转移疾病—方案数, 数(%)		
0	0	15 (13)
1	13 (10)	34 (29)
2	37 (27)	20 (17)
3	37 (27)	17 (14)
≥4	49 (36)	33 (28)

^a包括1例患者在筛选时有ECOG PS为1但基线时为3。

136 例来自研究 A 局部晚期或转移 ALK-阳性 NSCLC 患者在数据截止时间分析。治疗中位时间是 22 周。根据研究中评估，有 1 例完全和 67 例部分反应对 ORR50%(95% CI: 42%，59%)。治疗头 8 周 79%达到客观肿瘤反应。中位反应时间为 41.9 周。。

在数据截止时间，纳入研究 B 190 例局部晚期或转移 ALK-阳性 NSCLC 患者。中位治疗时间为 32 周。根据研究中评估，有 2 完全和 69 例部分反应，对 ORR61%(95% CI: 52%，70%)。

在治疗头 8 周 55%达到客观肿瘤反应。中位反应时间为 48.1 周。.

在表 5 中提供研究 A 和 B 疗效结果。.

表5：来自研究A和B局部晚期或转移ALK-阳性NSCLC疗效结果^a

疗效参数	研究A N=136	研究B N=119
ORR (CR+PR) ^b [% (95% CI)]	50% (42%, 59%)	61% (52%, 70%)
反应者数	68	71
反应时间 ^c [中位数(范围)周]	41.9 (6.1+, 42.1+)	48.1 (4.1+, 76.6+)

^a研究者评估.

^b研究A中1例患者没有评价反应；研究B中3例患者未评价反应。

^c用Kaplan-Meier法初步估算。

+截尾值

16. 如何供应/贮存和处置

250 mg 胶囊

硬明胶胶囊有粉色不透明帽和体，帽上用黑墨汁印有“Pfizer”，体上“CRZ 250”；可得到：

60 粒胶囊瓶： NDC 0069-8140-20

200 mg 胶囊

硬明胶胶囊有粉色不透明帽和白色不透明体，帽上用黑墨汁印有“Pfizer”，体上“CRZ 200“可得到：

60 粒胶囊瓶： NDC 0059-8141-20

贮存在室温 20 至 25°C (68 至 77°F)；外出允许 15°至 30°C (59°至 86°F)[见 USP 控制室温]。