

Crizotinib 截剋瘤膠囊

- 一、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，抑制癌細胞的增生，進一步達到抗腫瘤的效果。
- 二、致吐性: 中度致吐 (約有 51-55 % 的病人服藥後會發生嘔吐)。
- 三、骨髓抑制程度: 淋巴球減少(51 % ; 3/4 級 9-11 %) ; 嗜中性減少(49 % , 3/4 級:5-12 %)。
- 四、注意事項及常見或嚴重副作用:
 - (一) 心血管方面副作用: 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。
 - (二) 消化系統副作用: 噁心(51-55 %)、嘔吐(40-47 %)、腹瀉(43-60 %)、便秘(27-42 %)、食慾降低(19-27 %)。
 - (三) 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 ; 3/4 級 <1%)。
 - (四) 肝臟副作用: ALT/AST(肝指數)上升(13-14 % ; 3/4 級 5-17%)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。
 - (五) 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。
 - (六) 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。

小叮嚀:

1. 藥品服用時要整粒吞服，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。
4. 在服藥的期間若有出現:發燒、打顫、咳嗽、喉嚨痛等症狀，請盡速就醫。
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。

藥師 NOTE:

1. Indication: NSCLC with ALK-positive: 250 mg BID。
2. 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。
3. Contraindication: 本身具有 Long QT syndrome 的病人 : QTcF \geq 500 msec 病人。
4. Drug adjustment:

腎功能:Ccr \geq 30 mL/min→無須調整劑量；Ccr< 30 mL/min 且無透析者→初始劑量 250 mgQD。(若病人接受至少四週的治療可耐受藥物，可增加藥物之劑量至 200 mg BID)。

5. 肝功能:目前對於肝功能的調整尚未確立，但由於藥物是經由肝臟代謝，對肝臟功能較差者仍須小心使用(定期監測肝臟功能)。

6. 肝毒性(監測:ALT/AST/Total-bilirubin)與藥物調整:

建議用藥的最初二個月每周監測(ALT/ALT/ total-bilirubin)一次。並在之後每月監測一次。

| 表現 | 處理 |
|---|---|
| Grade 3(ALT/AST > 5-10* ULN) 或 grade 4(ALT/AST >10* ULN) 之 AST/ALT 上升 + ≤ Grade 1 Total-bilirubin 上升(Total-bilirubin ≤ 1.5 *ULN) | 停用，直到指數回到≤ Grade 1 ALT/AST (<3*ULN)狀態，並重新使用劑量 200 mg BID。 |
| 再次出現上方表現 | 停用，直到指數回到≤ Grade 1 狀態，並重新使用劑量 250 mg QD。 |
| 若在使用 250 mg QD 的情況出現上方情形 | 永久停用。 |
| Grade 3/4 :AST/ALT 上升+> Grade 1 Total-bilirubin 上升 (無出現膽汁淤積或溶血現象) | 永久停用。 |

7. 血液毒性(監測:WBC, ANC, PLT, RBC)與藥物調整:

| 表現 | 處理 |
|--|--|
| Grade 3 血液毒性 或 Grade 3(Hb<8) 貧血 | 停用，直到指數回到≤ Grade 2 狀態，並重新回復到原本使用之劑量。 |
| Grade 4 血液毒性 或 Grade 4(Hb<8)貧血 | 停用，直到指數回到≤ Grade 2 態，並重新使用劑量 200 mg BID。 |
| 若在使用 200 mg BID，再次出現 Grade 4 血液毒性 | 停用，直到指數回到≤ Grade 2 態，並重新使用劑量 250 mg QD。 |
| 若在使用 250 mg QD，再次出現 Grade 4 血液毒性 | 永久停用。 |
| 血液毒性 NOTE: ●貧血: ▶Grade 1 Anemia: Hb →10-<LLN (正常範圍之最低值) g/dL ▶Grade 2 Anemia: Hb →8-<10 g/dL □ ▶Grade 3 Anemia: Hb →6.5-<8 g/dL □ ▶Grade 4 Anemia: Hb → <6.5 g/dL ●血小板減少: ▶Grade 1 Thrombocytopenia: PLT →75,000-<LLN (正常範圍之最低值) /mm ³ ▶Grade 2 Thrombocytopenia: PLT →50,000-<75,000 (正常範圍之最低值) /mm ³ ▶Grade 3 Thrombocytopenia: PLT →25,000-<50,000 (正常範圍之最低值) /mm ³ | |

| |
|---|
| ▶ Grade 4 Thrombocytopenia: PLT → <25,000 /mm ³ ●嗜中性球 ▶ Grade 1 Neutropenia: Nutrophils → 1500-<LLN (正常範圍之最低值) /mm ³ ▶ Grade 2 Neutropenia: Nutrophils → 1000-<1500 /mm ³ ▶ Grade 3 Neutropenia: Nutrophils → 500- <1000 /mm ³ ▶ Grade 4 Neutropenia: Nutrophils → <500 /mm ³ |
|---|

8. 心臟毒性(監測:ECG、電解質與心跳)與藥物調整:

用藥前測 ECG 及電解質，每月監測其 ECG 及電解質一次。並請病人或護理人員紀錄心跳

| QT prolong 表現 | 處理 |
|---|--|
| 用 ECG 偵測出至少兩次 Grade 3 QTc >500ms | 停用，直到指數回到 ≤ Grade 1 (>450 but ≤470ms) 狀態，並重新使用 200 mg BID。 |
| 若在使用 200 mg BID，再次出現 Grade 3 QTc >500ms | 停用，直到指數回到 ≤ Grade 1 (>450 but ≤470ms)，並重新使用劑量 250 mg QD。 |
| 若在使用 250 mg QD，再次出現 Grade 3 QTc > 500ms | 永久停用。 |
| 出現 Grade 4 (QTc >500ms 且有致病性的症狀如 (i.e., arrhythmia, CHF, hypotension, shock, syncope, TdP) | 永久停用。 |
| Bradycardia 表現 | 處理 |
| Grade 2 (有症狀, 需醫療介入) / Grade 3 (有嚴重臨床症狀, 需介入醫療處理 bradycardia Hr < 60 beats/min) | 停用，回到心跳 ≥ 60 beats/min 或無症狀的 bradycardia，評估病人造成 bradycardia 原因，若能排除，在排除該因素後，可回復使用原本的劑量。若無法排除，建議調降劑量。 |
| Grade 4 (危及生命; 需馬上介入醫療處理 bradycardia Hr < 60) | 造成 bradycardia 原因，若能排除，則建議待病人狀態回復後，並使用 250 mg QD。若無法排除，建議永久停用。 |

9. 肺臟毒性: 注意病人的呼吸狀況是否有變差的情況，一般出現在開始用藥的兩個月內，若病人有出現致命的呼吸毒性，建議永久停用。

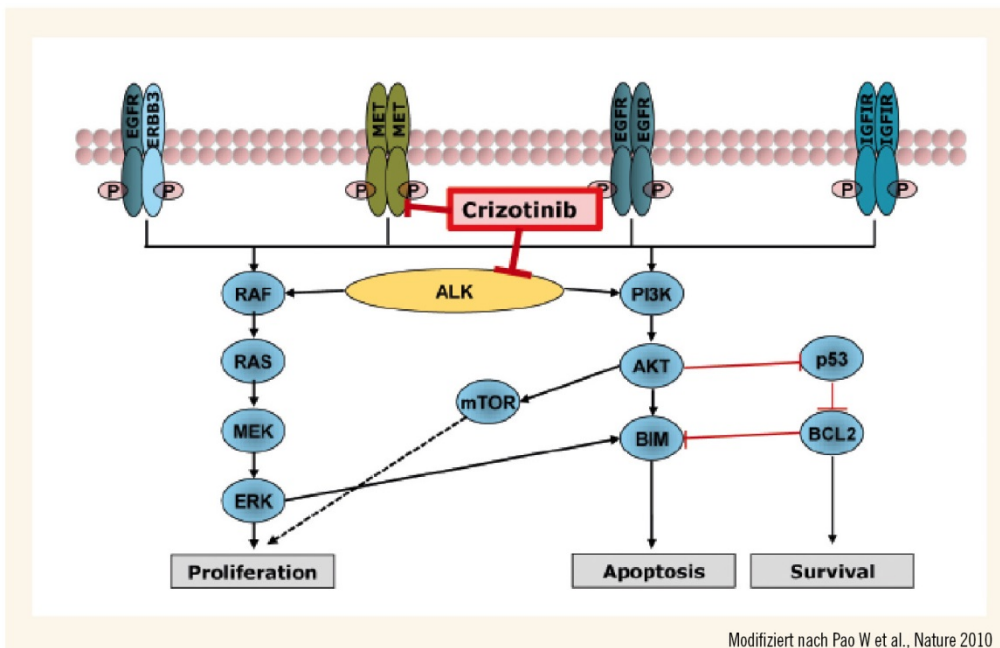


Abb. 2: ALK- und c-MET-Inhibition mit Crizotinib



註釋: 抗癌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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準), 用於描述病人接受化療後，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), 或致命 (4 級)、死亡 (5 級)。當你發生 3 級以上的副作用時，應盡速就醫。