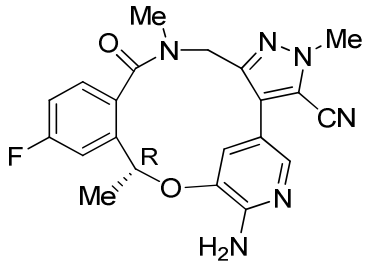
瘤利剋 膜衣錠 25 毫克
LORVIQUA Film-Coated Tablets 25 mg

衛部藥輸字第 027691 號
本藥須由醫師處方使用

1 性狀

LORVIQUA (lorlatinib) 是一種口服激酶抑制劑。分子式為 $C_{21}H_{19}FN_6O_2$（無水形式），分子量為 406.41 道爾頓。化學名為 (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-4,8-methenopyrazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile。化學結構如下：



Lorlatinib 是一種白色至類白色粉末，pKa 為 4.92。在 pH 值 2.55 至 pH 值 8.02 範圍內，Lorlatinib 在水介質中的溶解度範圍為 32.38 mg/mL 至 0.17 mg/mL。pH 值為 9 時分配係數（辛醇/水）的對數為 2.45。

1.1 有效成分及含量

LORVIQUA 為含有 lorlatinib 25 毫克的錠劑。

1.2 賦形劑

Microcrystalline cellulose、dibasic calcium phosphate anhydrous、sodium starch glycolate 和 magnesium stearate。膜衣含有 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 2910/hypromellose、lactose monohydrate、macrogol 4000/polyethylene glycol (PEG) 3350、 triacetin、titanium dioxide、ferrosoferric oxide/black iron oxide 和 iron oxide red。

1.3 劑型

錠劑

1.4 藥品外觀

8 mm 圓形褐色速釋膜衣錠，一側凹刻有“Pfizer”字樣，另一側刻有“25”和“LLN”字樣。

2 適應症

適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 病人選擇
選擇以 LORVIQUA 治療之晚期 NSCLC 病人的依據為腫瘤檢體呈現出 ALK 陽性 *[見適應症(2)、臨床試驗資料(12)]*。

3.1.2 建議劑量
LORVIQUA 的建議劑量為口服 100 毫克，每日一次，可伴隨或不伴隨食物服用，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性 *[參閱藥物動力學特性(11)]*。

錠劑應整粒吞服。請勿咀嚼、磨碎或剝半。若錠劑破裂、有裂痕或殘缺不完整，請不要服用。

請於每天相同時間服用 LORVIQUA。若遺漏劑量時應補服，除非下個劑量的服藥時間在 4 小時以內。請勿為了補足漏服的劑量而同時服用 2 個劑量。

若在服用 LORVIQUA 後發生嘔吐，請勿服用額外劑量，但應繼續服用下個排定劑量。

3.1.3 不良反應的劑量調整
建議的劑量調整方式為：
- 第一次降低劑量：口服 LORVIQUA 75 毫克，每日一次
- 第二次降低劑量：口服 LORVIQUA 50 毫克，每日一次

若病人無法耐受每日口服一次 50 毫克的劑量，應永久停用 LORVIQUA。

有關 LORVIQUA 不良反應的劑量調整方式，請參閱表 1。

表 1. 基於不良反應之 LORVIQUA 劑量調整建議

不良反應[a]	**劑量調整**
中樞神經系統作用 [*見警語/注意事項(5.1.2)*]	
第 1 級	持續給予相同劑量或暫停給藥，直到恢復至基線期程度。以相同劑量或較低劑量恢復給予 LORVIQUA。
第 2 級 或第 3 級	暫停給藥，直到恢復至 0 或 1 級。以較低劑量恢復 LORVIQUA 給藥。
第 4 級	永久停用LORVIQUA。
高血脂 [*見警語/注意事項(5.1.3)]*	
第 4 級高膽固醇血症 (血清膽固醇 > 500 mg/dL 或 > 12.92 mmol/L) 或 第 4 級高三酸甘油酯血症 (血清三酸甘油酯 > 1000 mg/dL	暫停 LORVIQUA 給藥，直到高膽固醇血症和/或高三酸甘油酯血症恢復至低於或等於第 2 級。 以相同劑量恢復 LORVIQUA 給藥。 若再次發生嚴重高膽固醇血症和/或高三酸甘油酯血症，應以較低劑量恢復 LORVIQUA 給藥。

表 1.　基於不良反應之 LORVIQUA 劑量調整建議

不良反應[a]	**劑量調整**
或 > 11.4 mmol/L)	
房室 (AV) 傳導阻滯 *[見警語/注意事項(5.1.4)]*	
第二級 AV 傳導阻滯	暫停LORVIQUA給藥，直到 PR 間隔小於 200 毫秒 (ms)。以較低劑量恢復 LORVIQUA 給藥。
首次出現完全 AV 傳導阻滯	暫停LORVIQUA給藥，直至 • 放置心律調節器或 • PR 間隔小於 200 ms。 如果放置心律調節器，則以相同劑量恢復LORVIQUA給藥。 如果沒有放置心律調節器，則以較低的劑量恢復LORVIQUA給藥。
再次發生完全 AV 傳導阻滯	放置心律調節器或永久停用 LORVIQUA。
間質性肺病 (ILD) / 肺炎 *[見警語/注意事項(5.1.5)]*	
與治療相關任何等級之 ILD / 肺炎	永久停用LORVIQUA。
高血壓 *[見警語/注意事項(5.1.6)]*	
第 3 級 (SBP 高於或等於 160 mmHg 或 DBP 高於或等於 100 mmHg；需醫療介入；使用多於一種高血壓藥物，或使用比之前所指示更強的療法)	暫停 LORVIQUA給藥，直至高血壓恢復至小於或等於第1級 (SBP低於140 mmHg 且DBP低於90 mmHg)，以相同劑量恢復 LORVIQUA給藥。 若再次發生第3級高血壓，暫停 LORVIQUA給藥直至恢復至小於或等於第1級，以較低劑量恢復LORVIQUA給藥。 若以最佳醫療處置仍無法達到充分控制高血壓，應永久停用LORVIQUA。
第 4 級 (發生危及生命之後果，需緊急介入)	暫停LORVIQUA給藥直至恢復至小於或等於第1級，以較低劑量恢復給藥或永久停用LORVIQUA。 若再次發生第4級高血壓，應永久停用 LORVIQUA。
高血糖症 *[見警語/注意事項(5.1.7)]*	
第 3 級 (超過 250 mg/dL) 即便施用最佳降血糖療法 <u>或</u> 第 4 級	暫停LORVIQUA給藥直至充分控制高血糖，以低一級劑量恢復LORVIQUA給藥。 若以最佳醫療處置仍無法達到充分控制高血糖，應永久停用LORVIQUA。

表 1.　基於不良反應之 LORVIQUA 劑量調整建議

不良反應[a]	劑量調整
其他不良反應	
第 1 級 或 第 2 級	以相同劑量或較低劑量繼續 LORVIQUA 給藥。
第 3 級 或 第 4 級	暫停 LORVIQUA 給藥，直至症狀緩解至小於或等於 2 級或基線期。以較低劑量恢復 LORVIQUA 給藥。

縮寫：AV=房室；DBP=舒張壓；SBP=收縮壓。

[a] 等級依據美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute, NCI) 不良事件常用術語標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 版本 4.03。

3.1.4 併用強效 CYP3A 誘導劑

LORVIQUA 禁止使用於正在接受強效 CYP3A 誘導劑的病人。在開始服用 LORVIQUA 前，停用強效 CYP3A 誘導劑，停用的時間相當於強效 CYP3A 誘導劑的 3 個血漿半衰期 [*見禁忌(4)、警語/注意事項(5.1.1)、交互作用(7.1)、藥物動力學特性(11)*]。

3.1.5 併用中效 CYP3A 誘導劑

避免併用中效 CYP3A 誘導劑與 LORVIQUA。如無法避免併用中效 CYP3A 誘導劑，應將 LORVIQUA 劑量增至每日一次 125 毫克 *[見交互作用(7.1)、藥物動力學特性(11)]*。

3.1.6 基於強效 CYP3A 抑制劑之劑量調整

避免 LORVIQUA 與強效 CYP3A 抑制劑併用。若無法避免併用強效 CYP3A 抑制劑，應將 LORVIQUA 的起始劑量自每日口服一次 100 毫克降至每日口服一次 75 毫克。

若病人因不良反應而將劑量降低至每日口服一次 75 毫克且其將開始接受強效 CYP3A 抑制劑，應將 LORVIQUA 劑量降低至每日口服一次 50 毫克。

若停止併用強效 CYP3A 抑制劑，應將 LORVIQUA 劑量增加（在強效 CYP3A 抑制劑的 3 個血漿半衰期後）至開始給予強效抑制劑之前使用的劑量 [*見交互作用(7.1)、藥物動力學特性(11)*]。

3.3　特殊族群用法用量

重度腎功能不全之劑量調整

對於重度腎功能不全的病人（依 Cockcroft-Gault 公式估算的肌酸酐清除率 [CLcr] 介於每分鐘 15 毫升至每分鐘 <30 毫升）之間，應將 LORVIQUA 的建議劑量從每日口服一次 100 毫克降至 75 毫克 [*見特殊族群注意事項(6.7)、藥物動力學特性(11)*]。

4　禁忌

基於發生嚴重肝臟毒性的可能性，LORVIQUA 禁止使用於正在接受強效 CYP3A 誘導劑的病人 [*見警語/注意事項(5.1.1)*]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 併用強效 CYP3A 誘導劑的嚴重肝臟毒性風險

接受 LORVIQUA 單次給藥合併連續多日、每日給與 rifampin（一種強效 CYP3A 誘導劑）的 12 位健康受試者中，10 位受試者出現了重度肝臟毒性。50%的受試者出現 4 級丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或天冬胺酸轉胺酶 (AST) 升高，33%的受試者出現 3 級 ALT 或 AST 升高，8% 的受試者出現 2 級 ALT 或 AST 升高。ALT 或 AST 升高發生在 3 天內並在中位數 15 天（7 至 34 天）之後恢復到正常範圍內；3 級或 4 級 ALT 或 AST 升高的受試者，恢復時間的中位數為 18 天，2 級 ALT 或 AST 升高的受試者則為 7 天 [*見交互作用(7.1)*]。

LORVIQUA 禁用於正在服用強效 CYP3A 誘導劑的病人。在開始服用 LORVIQUA 之前，停用強效 CYP3A 誘導劑，停用的時間相當於強效 CYP3A 誘導劑的 3 個血漿半衰期 [*見禁忌(4)*、*交互作用(7.1)*]。

5.1.2 中樞神經系統作用

在接受 LORVIQUA 治療的病人中可能會出現廣泛的中樞神經系統（CNS）影響；包括癲癇發作、精神病和認知功能變化、情緒(包含自殺意圖)、言語、精神狀態及睡眠。總體而言，在臨床試驗接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 治療的 476 位病人中，52% 的病人發生了 CNS 影響[*見副作用/不良反應(8.2)*]。在 476 位病人中有 28% 發生了認知影響；這些事件中有 2.9% 為重度（3 或 4 級）。有 21% 的病人出現了情緒影響；這些事件中有 1.7% 為重度。有 11% 的病人出現了言語影響；這些事件中有 0.6% 為重度。有 7% 的病人出現了精神病；這些事件中有 0.6% 為重度。有 1.3% 的病人出現了精神狀態改變；這些事件中有 1.1% 為重度。1.9% 的病人發生了癲癇發作，有部分合併出現神經症狀。有 12% 的病人出現了睡眠影響。任何 CNS 影響首次出現的中位數時間為 1.4 個月（1 天至 3.4 年）。總體而言，2.1%的病人因 CNS 影響需要永久停用 LORVIQUA；10% 的病人需要暫時停用，8%的病人需要降低劑量。

根據嚴重程度暫停並以相同或較低劑量恢復給藥或永久停用 LORVIQUA[*見用法用量(3.1.3)*]。

5.1.3 高血脂

在接受 LORVIQUA 的病人中可能會出現血清膽固醇和三酸甘油酯升高的情況 [*見副作用/不良反應(8.2)*]。476 位接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 的病人中，有 18%發生了 3 或 4 級總膽固醇升高，有 19% 發生了 3 或 4 級三酸甘油酯升高。高膽固醇血症和高三酸甘油酯血症發生時間的中位數為 15 天。在膽固醇和三酸甘油酯升高的病人中，研究 B7461001 及研究 B7461006 分別有約 4% 和 7% 的病人需要暫時停止 LORVIQUA 給藥，1% 和 3% 的病人需要降低劑量。 83% 的病人需要開始使用降血脂藥物，開始使用這類藥物的中位數時間為 17 天。

在高血脂病人中開始使用或增加降血脂藥的劑量。在開始服用 LORVIQUA 之前、開始服用 LORVIQUA 之後 1 和 2 個月時監測血清膽固醇和三酸甘油酯，並在此後定期監測。首次發生時先暫停並以相同劑量恢復給藥；再次發生時根據嚴重程度，以相同或較低劑量的 LORVIQUA 給藥[*見用法用量(3.1.3)*]。

5.1.4 房室傳導阻滯

在接受 LORVIQUA 的病人中可能會出現 PR 間期延長和房室（AV）傳導阻滯[*見副作用/不良反應(8.2)、藥效藥理特性(10.2)*]。在 476 位接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 且具有基線期心電圖（ECG）的病人中，有 1.9% 出現房室傳導阻滯，0.2% 發生了 3 級房室傳導阻滯並進行了心律調節器的放置。

在開始給予 LORVIQUA 之前應監測 ECG，隨後應定期監測。依據嚴重程度，暫停、以較低劑量恢復給藥（已安裝心臟節律器的病人以相同劑量恢復給藥）。未安裝心臟節律器的病人若再度發生時應永久停藥[*見用法用量(3.1.3)*]。

5.1.5 間質性肺病 / 肺炎

LORVIQUA 曾發生符合間質性肺病 (ILD) / 肺炎的嚴重或危及生命的肺部不良反應。接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 的病人，曾有 1.9% 發生 ILD / 肺炎，包括 0.6% 的病人發生第 3 或 4 級 ILD / 肺炎。四位病人 (0.8%) 因 ILD / 肺炎停用 LORVIQUA。

若任何病人發生顯示為 ILD/肺炎的呼吸症狀惡化（例如：呼吸困難、咳嗽與發燒），應立即對 ILD/肺炎進行檢查。針對疑似具 ILD/肺炎病人，應立即暫停使用 LORVIQUA。與治療相關任何嚴重程度之 ILD/肺炎，應永久停用 LORVIQUA [*見用法用量(3.1.3)*]。

5.1.6 高血壓

在接受 LORVIQUA 的病人中可能會出現高血壓 [*見副作用/不良反應 (8.2)*]。接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 的病人中曾有 13% 發生高血壓，包含 6% 的病人為第 3 級或第 4 級。開始出現高血壓的時間中位數為 6.4 個月 (1 天至 2.8 年)，有 2.3% 的病人因高血壓而暫時停用 LORVIQUA。

在開始給予 LORVIQUA 前應控制血壓。在 2 週後監測血壓，在之後的 LORVIQUA 治療期間至少每個月監測一次。依據嚴重度暫停並以較低劑量恢復給藥，或永久停用 LORVIQUA [*見用法用量(3.1.3)*]。

5.1.7 高血糖症

在接受 LORVIQUA 的病人中可能會出現高血糖症 [*見副作用/不良反應 (8.2)*]。接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 的病人中曾有 9% 發生高血糖症，包含 3.2% 的病人為第 3 級或第 4 級。開始出現高血糖的時間中位數為 4.8 個月 (1 天至 2.9 年)，有 0.8% 的病人因高血糖症而暫時停用 LORVIQUA。

在開始給予 LORVIQUA 前應評估空腹血糖並在之後定期監測。依據嚴重度暫停並以較低劑量恢復給藥，或永久停用 LORVIQUA [*見用法用量(3.1.3)*]。

5.1.8 胚胎-胎兒毒性

依據動物試驗的發現及其作用機轉，對孕婦投予 LORVIQUA 會對胎兒造成傷害。在器官生成期間，對懷孕大鼠與兔子管餵 lorlatinib，以曲線下面積 (area under the curve, AUC) 計算，當暴露量相當於人體建議劑量每日一次 100 毫克之暴露量或更低時，會引起畸形、著床後流產增加與流產。

應告知孕婦此藥物對胎兒的潛在風險。由於 LORVIQUA 會使荷爾蒙避孕劑失效，故應建議具有生育能力的女性在 LORVIQUA 治療期間與最後一劑後至少 6 個月內使用有效的非荷爾蒙避孕措施。男性病人若有具生育能力女性伴侶，應告知男性病人在 LORVIQUA 治療期間與最後一劑後至少 3 個月內應使用有效避孕措施 [*見交互作用(7.2)、特殊族群注意事項(6.1、6.3)、臨床前安全性資料(10.3)*]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

基於動物研究的發現及 LORVIQUA 的作用機轉 [*見藥理特性(10.1)*]，懷孕婦女服用 LORVIQUA 會引起及胚胎-胎兒之傷害。目前尚無 LORVIQUA 在懷孕婦女中使用的資料。在器官生成期間，對懷孕大鼠與兔子管餵 lorlatinib，依據 AUC 計算，當暴露量相當於人體建議劑量每日一次 100 毫克之暴露量或更低時，會引起畸形、著床後流產增加與流產。（*見數據*）。告知懷孕婦女 lorlatinib 對胎兒的潛在風險。

數據

動物數據

在大鼠和兔子中進行了初步的胚胎-胎兒發育研究，以探討器官形成期間給予 lorlatinib 的影響。在兔子中，劑量為每公斤 15 毫克（約為一般建議劑量 100 毫克下人體暴露量的 3 倍）或更高時，給予 lorlatinib 會導致流產及懷孕完全流失。當劑量為每公斤 4 毫克時（約為一般建議劑量 100 毫克下人體暴露量的 0.6 倍），出現的毒性包括著床後流產增加和畸形，包括四肢旋轉、腎臟畸形、圓頂形頭、高拱齶和腦室擴張。在大鼠中，劑量為每公斤 4 毫克（約為一般建議劑量 100 毫克下人體暴露量的 5 倍）或更高時，投予 lorlatinib 會導致懷孕完全流失。當劑量為每公斤 1 毫克（約為一般建議劑量 100 毫克下的人體暴露量）時，則會出現著床後流產增加、胎兒體重減輕和畸形，包括腹裂、四肢旋轉、多指/趾和血管異常。

6.2 哺乳

風險概要

尚無有關人或動物乳汁中含有 lorlatinib 或其代謝物，或者此藥對哺乳嬰兒或乳汁生成影響的資料。由於對哺乳嬰兒存在發生嚴重不良反應的潛在可能

性，應指示女性在接受 LORVIQUA 治療期間以及最後一次給藥後至少 7 天內不要哺乳。

6.3　有生育能力的女性與男性

<u>懷孕檢測</u>

對於具有生育能力的女性，在開始 LORVIQUA 給藥之前需確認懷孕狀態 [*見特殊族群注意事項(6.1)*]。

<u>避孕</u>

懷孕婦女使用 LORVIQUA 會對胚胎-胎兒造成傷害 [*見特殊族群注意事項(6.1)*]。

女性

告知具有生育能力的女性病人在接受 LORVIQUA 治療期間及最後一次給藥後至少 6 個月內使用有效的非荷爾蒙避孕措施。因為 LORVIQUA 會導致荷爾蒙避孕藥失效，故應告知具生育能力的女性使用非荷爾蒙避孕方法[*見交互作用(7.2)*]。

男性

基於基因毒性的研究結果，若男性病人有具生育能力的女性伴侶，應告知男性病人在接受 LORVIQUA 治療期間及最後一次給藥後至少 3 個月內使用有效的避孕措施 [*見臨床前安全性資料(10.3)*]。

<u>不孕</u>

男性

基於動物研究的研究結果，LORVIQUA 可能會短暫損傷男性生育力 [*見臨床前安全性資料(10.3)*]。

6.4　小兒

LORVIQUA 用於小兒族群的安全性及療效尚未確立。

6.5　老年人

在研究 B7461001 (N=295) 及研究 B7461006 (N=149) 內接受 LORVIQUA 100 毫克每日一次口服給藥的病人中，分別有 18% 與 40% 的病人的年齡為 65 歲或更高。在 65 歲或以上年齡的病人與較年輕病人之間，在安全性或療效上未觀察到臨床重要差異。

6.6　肝功能不全

對於輕度肝功能不全的病人（總膽紅素 ≤ 正常值上限 [ULN] 且 AST > ULN，或者總膽紅素 > 1 至 1.5 × ULN 而不論 AST 狀態為何），不建議進行劑量調整。對於中度 (總膽紅素 ≥ 1.5 至 3.0 × ULN 合併任意 AST 值) 或重度肝功能不全 (總膽紅素 > 3.0 × ULN 合併任意 AST 值) 的病人，尚未確定 LORVIQUA 的建議劑量 [*見藥物動力學特性(11)*]。

6.7　腎功能不全

對於重度腎功能不全的病人（依 Cockcroft-Gault 公式估算的肌酸酐清除率 [CLcr] 介於每分鐘 15 毫升至每分鐘 <30 毫升），應降低 LORVIQUA 劑量 [*見用法用量 (3.3)、藥物動力學特性(11)*]。

對於輕度或中度（[CLcr] 介於每分鐘 30 至 89 毫升）腎功能不全的病人，不建議進行劑量調整。[*見藥物動力學特性(11)*]。

7　交互作用

7.1　其他藥物對 LORVIQUA 的影響

<u>強效 CYP3A 誘導劑</u>

同時使用 LORVIQUA 與強效 CYP3A 誘導劑會降低 lorlatinib 血漿濃度 [*見藥物動力學特性(11)*]，而可能降低 LORVIQUA 的療效。

接受 LORVIQUA 與 rifampin（一種強效 CYP3A 誘導劑）併服的健康受試者曾發生重度肝臟毒性。在 12 位接受單次給與 100 毫克 LORVIQUA 合併連續多日、每日給與 rifampin 的健康受試者中，83% 的受試者發生 3 或 4 級 ALT 或 AST 升高，8% 的受試者發生 2 級 ALT 或 AST 升高。肝臟毒性的可能機制是 LORVIQUA 和 rifampin 對類酯醇 X 受體（PXR）的活化作用（兩者都是 PXR 致效劑）。

LORVIQUA 禁止用於正在使用強效 CYP3A 誘導劑的病人 [*見禁忌(4)*]。在開始服用 LORVIQUA 之前，停用強效 CYP3A 誘導劑，停用的時間相當於強效 CYP3A 誘導劑的 3 個血漿半衰期 [*見用法用量(3.1.3)*]。

<u>中效 CYP3A 誘導劑</u>

LORVIQUA 與中效 CYP3A 誘導劑併用會降低 lorlatinib 的血漿濃度，可能降低 LORVIQUA 的療效 [*見藥物動力學特性(11)*]。避免併用 LORVIQUA 與中效 CYP3A 誘導劑。若無法避免併用，應增加 LORVIQUA 的劑量[*見用法用量(3.1.4)*]。

<u>強效 CYP3A 抑制劑</u>

同時使用 強效 CYP3A 抑制劑會增加 lorlatinib 的血漿濃度 [*見藥物動力學特性 (11)*]，而可能增加 LORVIQUA 不良反應的發生率與嚴重程度。避免同時使用 LORVIQUA 與強效 CYP3A 抑制劑。若無法避免併用，應降低 LORVIQUA 劑量 [*見用法用量(3.1.5)*]。

<u>Fluconazole</u>

同時使用 LORVIQUA 與 Fluconazole 可能會增加 lorlatinib 的血漿濃度[*見藥物動力學特性 (11)*] ，而可能增加 LORVIQUA 不良反應的發生率與嚴重程度。應避免併用 LORVIQUA 與 Fluconazole。

7.2　LORVIQUA 對其他藥物的影響

<u>特定 CYP3A 受質</u>

LORVIQUA 是中效 CYP3A 誘導劑。併用 LORVIQUA 會降低 CYP3A 受質的濃度[*見藥物動力學特性(11)*]，可能造成這些受質的療效下降。對於可能因微小濃度變化而導致嚴重治療失敗的特定 CYP3A 受質，LORVIQUA 應避免與其併用。若無法避免併用，應按照核准藥品仿單增加 CYP3A 受質劑量。

特定 P-醣蛋白（P-gp）受質

LORVIQUA 為中效 P-gp 誘導劑。併用 LORVIQUA 會降低 P-醣蛋白（P-gp）受質的濃度*[見藥物動力學特性(11)]*，可能造成這些受質的療效下降。對於可能因微小濃度變化而導致嚴重治療失敗的 P-gp 受質，LORVIQUA 應避免與其併用。若無法避免併用，應按照核准藥品仿單增加 P-gp 受質劑量。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

有關下列不良反應的說明，請參閱仿單其他部分：

- 併用強效 CYP3A 誘導劑的嚴重肝臟毒性風險 [*見警語/注意事項 (5.1.1)*]
- 中樞神經系統影響[*見警語/注意事項(5.1.2)*]
- 高血酯[*見警語/注意事項(5.1.3)*]
- 房室傳導阻滯[*見警語/注意事項(5.1.4)*]
- 間質性肺病/肺炎[*見警語/注意事項(5.1.5)*]
- 高血壓[*見警語/注意事項(5.1.6)*]
- 高血糖症[*見警語/注意事項(5.1.7)*]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗在多種不同條件下執行，藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法和另一種藥物在臨床試驗中的發生率進行直接比較，且可能無法反應診療實務中的發生率。

「警語及和注意事項」章節所載的匯總安全性族群，反應來自 476 位在研究 B7461001 (N=327) 及研究 B7461006 (N=149) 中接受每日一次 100 毫克 LORVIQUA 的 LORVIQUA 暴露情況。在接受 LORVIQUA 治療的 476 名病人中，有 75% 的病人暴露時間為 6 個月或更長時間，且有 61% 的病人暴露 1 年以上。在匯總安全性族群中，接受 LORVIQUA 治療的 476 名病人中，最常報告 (≥ 20%) 的不良反應為水腫 (56%) 、周邊神經病變 (44%)、體重增加 (31%)、認知影響 (28%)、疲倦(27%)、呼吸困難 (27%)、關節痛 (24%)、腹瀉 (23%)、情緒影響 (21%) 和咳嗽 (21%)。在接受 LORVIQUA 治療的 476 名病人中，最常見 (≥20%)的第 3-4 級實驗室檢驗異常為高膽固醇血症 (21%) 和高三酸甘油酯血症 (21%)。

先前未曾接受治療之 ALK 陽性轉移性 NSCLC (CROWN 研究)

LORVIQUA 的安全性是在一項隨機分配、開放性、活性對照的試驗中，治療先前未曾接受疾病晚期全身治療的 ALK 陽性，局部晚期或轉移性 NSCLC 病人 *[見臨床試驗資料(12)]*，在 149 名罹患 ALK 陽性 NSCLC 病人身上接受評估。LORVIQUA 的暴露持續時間中位數為 16.7 個月 (4 天至 34.3 個月) 且有 76% 的病人接受 LORVIQUA 至少 12 個月。

在接受 LORVIQUA 治療的病人中有 34%發生嚴重不良反應；最常報告的嚴重不良反應為肺炎 (4.7%)、呼吸困難 (2.7%)、呼吸衰竭 (2.7%)、認知影響 (2.0%) 以及發熱 (2.0%)。

接受 LORVIQUA 治療的病人有 3.4% 發生致命性不良反應，包括肺炎 (0.7%)、呼吸衰竭 (0.7%)、急性心衰竭 (0.7%)、肺栓塞 (0.7%) 以及死亡 (0.7%)。

有 6.7% 的病人因不良反應而永久停用 LORVIQUA。導致永久停藥的最常見不良反應為認知影響 (1.3%)。有 49% 接受 LORVIQUA 治療的病人因發生不良反應導致中斷給藥。導致給藥中斷的最常見不良反應為高三酸甘油酯血症 (7%)、水腫 (5%)、肺炎 (4.7%)、認知影響 (4.0%)、情緒影響 (4.0%)，以及高膽固醇血症 (3.4%)。有 21% 接受 LORVIQUA 治療的病人因發生不良反應導致劑量降低。導致劑量降低的最常見不良反應為水腫 (5%)、高三酸甘油酯血症 (4.0%) 和周邊神經病變 (3.4%)。

表 2 與表 3 分別彙整了研究 B7461006 中 LORVIQUA 治療病人的最常見不良反應與實驗室檢驗異常。

表 2. 研究 B7461006 中 LORVIQUA 治療病人發生的不良反應 (發生率 ≥10% 之 NCI CTCAE 全部等級，或發生率 ≥2% 之第 3-4 級)*

不良反應	LORVIQUA N=149		Crizotinib N=142	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
精神				
情緒影響 [a]	16	2	5	0
神經系統				
周邊神經病變 [b]	34	2	15	0.7
認知影響 [c]	21	2	6	0
頭痛	17	0	18	0.7
頭暈	11	0	14	0
睡眠影響 [d]	11	1.3	10	0
呼吸系統				
呼吸困難	20	2.7	16	2.1
咳嗽	16	0	18	0
呼吸衰竭	2.7	2	0	0
血管異常				
高血壓	18	10	2.1	0
眼睛				

視覺異常 [e]	18	0	39	0.7
胃腸系統				
腹瀉	21	1.3	52	0.7
噁心	15	0.7	52	2.1
便秘	17	0	30	0.7
嘔吐	13	0.7	39	1.4
肌肉骨骼與結締組織				
關節痛	19	0.7	11	0
肌痛 [f]	15	0.7	7	0
背痛	15	0.7	11	0
四肢疼痛	17	0	8	0
全身				
水腫 [g]	56	4	40	1.4
體重增加	38	17	13	2.1
疲倦 [h]	19	1.3	32	2.8
發熱	17	1.3	13	1.4
胸痛	11	1.3	14	0.7
感染				
上呼吸道感染 [i]	11	0.7	7.7	1.4
肺炎	7.4	2	8.5	3.5
支氣管炎	6.7	2	2.1	0
皮膚				
皮疹 [j]	11	0	8.5	0

* 使用 NCI CTCAE 第 4.03 版對不良反應進行分級。

縮寫：NCI CTCAE=美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準；SOC=系統器官分類。

[a] 情緒影響 (包括情感障礙、情感易變、激動、憤怒、焦慮、第一型雙極性疾患、情緒沮喪、抑鬱、抑鬱症狀、欣快情緒、蓄意自我傷害、易怒、情緒變化、情緒波動、緊張壓力)。

[b] 周邊神經病變 (包括不悅異常感、步態障礙、感覺減退、動作障礙、肌無力、神經痛、周邊神經病變、感覺異常、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變)。

[c] 認知影響 (包括 SOC 神經系統異常中的事件：健忘、認知障礙、注意力障礙、記憶損害、精神損害；還包括 SOC 精神異常中的事件：意識模糊狀態、譫妄、定向力障礙)。

[d] 睡眠影響 (包括失眠、惡夢、睡眠異常、夢遊)。

[e] 視覺異常 (包括複視、畏光、閃光、視物模糊、視力下降、視力損傷、飛蚊症)。

[f] 肌痛 (包括肌肉骨骼痛、肌痛)。

[g] 水腫 (包括水腫、周邊水腫、眼瞼水腫、臉部水腫、全身性水腫、局部水腫、眼眶周邊水腫、周邊腫脹、腫脹)。

[h] 疲倦 (包括乏力、疲倦)。

[i] 上呼吸道感染 (包括上呼吸道感染)。

[j] 皮疹 (包括痤瘡樣皮炎、斑丘疹、皮疹)。

發生率介於 1% 與 10% 之間的其他臨床上顯著不良反應為言語影響 (6.7%) 和精神病影響 (3.4%)。

表 3. 研究 B7461006 中，≥20% 病人自基線期發生的實驗室檢驗異常惡化*

實驗室檢驗異常	LORVIQUA N=149		Crizotinib N=142	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
生化				
高三酸甘油酯血症 [a,A]	95	22	27	0
高膽固醇血症 [a,A]	91	19	12	0
肌酸酐升高 [a,A]	81	0.7	99	2.1
GGT 升高 [a,A]	52	6	41	6
AST 升高 [a,A]	48	2	75	3.5
高血糖症 [a,A]	48	7	27	2.1
ALT 升高 [a,A]	44	2.7	75	4.3
CPK 升高 [a,A]	39	2	64	5
低白蛋白血症 [a,A]	36	0.7	61	6
脂肪酶升高 [a,A]	28	7	34	5
鹼性磷酸酶升高 [a,A]	23	0	50	0.7
高血鉀症 [a,A]	21	1.3	27	2.1
澱粉酶升高 [b,A]	20	1.4	32	1.4
血液學				
貧血 [a,A]	48	2	38	2.8
活化 PTT [c,B]	25	0	14	0
淋巴球減少症 [a,A]	23	2.7	43	6
血小板減小症 [a,A]	23	0	7	0.7

* 依 NCI CTCAE 4.03 版分級。
縮寫：ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；CPK=肌酸激酶；GGT=γ-麩胺轉酸酶；NCI CTCAE=美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準；PTT=部分凝血酶原時間。
N=在研究中至少接受 1 次標的參數 (parameter of interest) 評估的病人數。
[a] N=149 (LORVIQUA)。
[A] N=141 (crizotinib)。
[b] N=148 (LORVIQUA)。
[B] N=135 (crizotinib)。
[c] N=138 (LORVIQUA)。

先前曾接受治療之 ALK 陽性轉移性 NSCLC

下述資料反映了在多群組、非比較性[*見臨床試驗資料(12)*]之研究 B7461001 中，295 位接受每日一次 100 毫克口服 LORVIQUA 治療的 ALK-陽性或 ROS1-陽性轉移性 NSCLC 病人的 LORVIQUA 暴露情況。LORVIQUA 的暴露持續時間中位數為 12.5 個月（1 天至 35 個月），52% 的病人接受了 ≥12 個月的 LORVIQUA 治療。病人特徵如下：中位年齡 53 歲（19 至 85 歲），年齡 ≥ 65 歲（18%），女性（58%），白人（49%），亞裔（37%）和 ECOG 的日常體能狀態為 0 或 1（96%）。

最常見（≥20%）的不良反應為水腫、周邊神經病變、認知影響、呼吸困難、疲倦、體重增加、關節痛、情緒影響和腹瀉。在 ≥20% 病人發生的實驗室檢查值惡化的情形中，最常見的為高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、貧血、高血糖症、AST 升高、低白蛋白血症、ALT 升高、脂肪酶升高和鹼性磷酸酶升高。

在這 295 位病人中，32% 發生嚴重不良反應；最常報告的嚴重不良反應為肺炎（3.4%）、呼吸困難（2.7%）、發熱（2%）、精神狀態改變（1.4%）和呼吸衰竭（1.4%）。2.7% 的病人發生致命的不良反應，包括肺炎（0.7%）、心肌梗塞（0.7%）、急性肺水腫（0.3%）、栓塞（0.3%）、周邊動脈阻塞（0.3%）和呼吸窘迫（0.3%）。有 8% 的病人因不良反應而永久停用 LORVIQUA。

導致永久停藥的最常見不良反應為呼吸衰竭（1.4%）、呼吸困難（0.7%）、心肌梗塞（0.7%）、認知影響（0.7%）和情緒影響（0.7%）。約 48% 的病人需要中斷給藥。導致給藥中斷的最常見不良反應為水腫（7%）、高三酸甘油酯血症（6%）、周邊神經病變（5%）、認知影響（4.4%）、脂肪酶升高（3.7%）、高膽固醇血症（3.4%）、情緒影響（3.1%）、呼吸困難（2.7%）、肺炎（2.7%）和高血壓（2.0%）。約 24% 的病人因不良反應而需進行至少 1 次劑量降低。導致劑量降低的最常見不良反應為水腫（6%）、周邊神經病變（4.7%）、認知影響（4.1%）和情緒影響（3.1%）。

表 4 與 5 分別彙整了研究 B7461001 中 LORVIQUA 治療病人的最常見不良反應與實驗室檢驗異常。

表 4.　研究 B7461001 中≥10% 的病人中發生的不良反應*

不良反應	LORVIQUA (N=295)	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
精神 情緒影響 [a]	23	1.7

神經系統		
周邊神經病變 [b]	47	2.7
認知影響 [c]	27	2
頭痛	18	0.7
頭暈	16	0.7
言語影響 [d]	12	0.3
睡眠影響 [e]	10	0
呼吸系統		
呼吸困難	27	5
咳嗽	18	0
眼睛		
視覺異常 [f]	15	0.3
胃腸系統		
腹瀉	22	0.7
噁心	18	0.7
便秘	15	0
嘔吐	12	1
肌肉骨骼與結締組織		
關節痛	23	0.7
肌痛 [g]	17	0
背痛	13	0.7
四肢疼痛	13	0.3
全身		
水腫 [h]	57	3.1
疲倦 [i]	26	0.3
體重增加	24	4.4
發熱	12	0.7
感染		
上呼吸道感染 [j]	12	0
皮膚		
皮疹 [k]	14	0.3

* 使用 NCI CTCAE 第 4.03 版對不良反應進行分級。
縮寫：NCI CTCAE=美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準；SOC=系統器官分類。
[a] 情緒影響（包括情感障礙、情感易變、攻擊性、激動、焦慮、情緒沮喪、抑鬱、欣快情緒、易怒、躁狂、情緒變化、情緒波動、人格改變、緊張壓力、自殺意圖）。

[b] 周邊神經病變（包括燒灼感、腕隧道症候群、感覺遲鈍、蟻走感、步態障礙、感覺減退、肌無力、神經痛、周邊神經病變、神經毒性、感覺異常、周邊感覺神經元病變、感覺障礙）。
[c] 認知影響（包括 SOC 神經系統異常中的事件：健忘、認知障礙、失智、注意力障礙、記憶損害、精神損害；還包括 SOC 精神異常中的事件：注意力缺陷/過動障礙症、意識模糊狀態、譫妄、定向力障礙、閱讀障礙）。
[d] 言語影響（包括失語、構音障礙、言語遲緩、言語異常）。
[e] 睡眠影響（包括異常作夢、失眠、惡夢、睡眠異常、說夢話、夢遊）。
[f] 視覺異常（包括失明、複視、畏光、閃光、視物模糊、視力下降、視力損傷、飛蚊症）。
[g] 肌痛（包括肌肉骨骼痛、肌痛）。
[h] 水腫（包括水腫、周邊水腫、眼瞼水腫、臉部水腫、全身性水腫、局部水腫、眼眶周邊水腫、周邊腫脹、腫脹）。
[i] 疲倦（包括乏力、疲倦）。
[j] 上呼吸道感染（包括真菌性上呼吸道感染、上呼吸道感染、病毒性上呼吸道感染）。
[k] 皮疹（包括痤瘡樣皮炎、斑丘疹、瘙癢性皮疹、皮疹）。

發生率介於 1% 與 10% 之間的其他臨床上顯著不良反應為精神病影響 (7%)。

表 5. 研究 B7461001 中，≥20% 的病人中發生的實驗室檢查值惡化[*]

實驗室檢驗異常	LORVIQUA	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
生化		
高膽固醇血症 [a]	96	18
高三酸甘油酯血症 [a]	90	18
高血糖症 [b]	52	5
AST 升高 [a]	37	2.1
低白蛋白血症 [c]	33	1
ALT 升高 [a]	28	2.1
脂肪酶升高 [d]	24	10
鹼性磷酸酶升高 [a]	24	1
澱粉酶升高 [e]	22	3.9
低磷血症 [a]	21	4.8
高血鉀症 [b]	21	1
低血鎂症 [a]	21	0
血液學		
貧血 [b]	52	4.8
血小板減少症 [b]	23	0.3
淋巴球減少症 [a]	22	3.4

* 依 NCI CTCAE 4.03 版分級。
縮寫：ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；NCI CTCAE=美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準。
N=在研究中至少接受 1 次標的參數(parameter of interest)評估的病人數。
[a] N=292。
[b] N=293。
[c] N=291。
[d] N=290。
[e] N=284。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lorlatinib 是一種激酶抑制劑，對 ALK 和 ROS1 以及 TYK1、FER、FPS、TRKA、TRKB、TRKC、FAK、FAK2 和 ACK 具有體外活性。Lorlatinib 展現出對抗 ALK 酶多種突變形式的體外活性，包括在接受 crizotinib 和其他 ALK 抑制劑給藥出現疾病惡化時，於腫瘤中所檢測到的一些突變。

在皮下植入帶有融合 EML4 與 ALK 變體 1 或 ALK 突變體（包括在接受 ALK 抑制劑給藥出現疾病惡化時於腫瘤中檢測到的 G1202R 和 I1171T 突變體）腫瘤的鼷鼠中，投予 lorlatinib 會產生抗腫瘤活性。在顱內植入 EML4-ALK 所驅動之腫瘤細胞株的鼷鼠中，Lorlatinib 亦展現出抗腫瘤活性，並延長鼷鼠的存活時間。在體內模型中，lorlatinib 的總體抗腫瘤活性具劑量依賴性，並與 ALK 磷酸化的抑制相關。

10.2 藥效藥理特性

在建議劑量達到的穩定狀態暴露量下，觀察到 3 或 4 級高膽固醇血症和任何 3 或 4 級不良反應的暴露量-反應關係，lorlatinib 的暴露量增加，發生不良反應的機率較高。

<u>心臟電生理學</u>

在 295 位接受每日一次建議劑量的 LORVIQUA 100 毫克並在研究 B7461001 中有進行 ECG 測量的病人中，PR 間期相對於基線期的最大平均變化為 16.4 ms（雙邊 90%信賴區間 [CI]上界為 19.4 ms）。在基線期時 PR 間期 ＜ 200 ms 的 284 位病人中，14% 的病人在開始 LORVIQUA 給藥後的 PR 間期延長 ≥ 200 ms。PR 間期延長的發生具濃度依賴性。1% 的病人出現房室傳導阻滯。

在研究 B7461001 活性評估部分接受 LORVIQUA 建議劑量的 275 位病人中，相較於基線期，未發現 QTcF 間隔（即：>20 ms）的平均大幅增加。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性、生育力受損

目前尚未進行 lorlatinib 的致癌性研究。在 TK6 人淋巴母細胞的體外試驗中，lorlatinib 具有非整倍體誘導活性（aneugenic），且在大鼠體內骨髓微核形成試驗呈陽性反應。體外細菌回復突變（Ames）試驗顯示 lorlatinib 不具致突變性。

目前尚未對 lorlatinib 進行專門的生育力研究。在重覆劑量毒性試驗中出現雄性生殖器官異常結果，包括：大鼠和犬隻分別接受每日每公斤 15 毫克和每日每公斤 7 毫克（依 AUC，分別約為建議劑量 100 毫克下人類暴露量的 8 和 2 倍）時，睪丸、附睪和前列腺重量下降；睪丸管變性/萎縮；前列腺萎縮；和/或出現附睪炎症。這些對於雄性生殖器官的影響是可逆的。

10.3.2 動物毒理學和 / 或藥理學

動物出現腹脹、皮疹、膽固醇和三酸甘油酯升高。在接受每日每公斤 15 毫克給藥的大鼠和每日每公斤 2 毫克給藥的犬隻（依 AUC，分別約為建議劑量 100 毫克下人類暴露量的 8 和 0.5 倍）中，這些異常結果伴隨肝臟中膽管增生和擴張以及胰腺腺泡萎縮。所有影響在恢復期內均可逆。

11 藥物動力學特性

在每日口服一次 10 毫克至 200 毫克（建議劑量的 0.1 至 2 倍）的劑量範圍內，lorlatinib 穩定狀態下的最高血漿濃度（C_{max}）隨劑量按比例增加，而 AUC 的增加則略小於劑量之比例。在建議劑量下，癌症病人的平均（變異係數 [CV] %）C_{max} 為 577 ng/mL（42%），$AUC_{0\text{-}24h}$ 為 5650 ng·h/mL（39%）。與單次給藥相比，Lorlatinib 口服清除率在穩定狀態下有所增加，顯示存在自身誘導。

<u>吸收</u>

單次口服 100 毫克和每日一次口服 100 毫克達穩定狀態後的 lorlatinib 之 T_{max} 中位數，分別為 1.2 小時（0.5 至 4 小時）和 2 小時（0.5 至 23 小時）。

與靜脈內給藥相比，口服給藥的平均絕對生體可用率為 81%（90% CI 為 75.7%，86.2%）。

食物的影響

隨高脂肪、高熱量餐（大約含 1000 卡路里，其中 150 卡來自蛋白質、250 卡來自碳水化合物及 500 至 600 卡來自脂肪）給與 LORVIQUA 後，對 lorlatinib 的藥物動力學不具臨床顯著的影響。

<u>分布</u>

Lorlatinib 濃度在 2.4 μM 時的血漿蛋白結合率為 66%。在體外試驗中，血液對比血漿的比值為 0.99。在單次靜脈注射劑量後，平均（CV%）穩定狀態分佈體積（Vss）為 305 L（28%）。

<u>排除</u>

單次口服 LORVIQUA 100 毫克後，lorlatinib 的平均血漿半衰期（$t_{½}$）為 24 小時（40%）。單次口服 100 毫克後的平均口服清除率（CL/F）為每小時 11 公升（35%），穩定狀態時增加至每小時 18 公升（39%），顯示存在自身誘導。

代謝
在體外試驗中，lorlatinib 主要由 CYP3A4 與 UGT1A4 代謝，少部分由 CYP2C8、CYP2C19、CYP3A5 與 UGT1A3 代謝。

血漿內 lorlatinib 的醯胺與芳香醚鍵結經氧化裂解而產生的苯甲酸代謝物 (M8) 佔循環放射活性的 21%。氧化裂解的代謝物 M8 不具藥理活性。

排泄
單次口服 100 毫克放射性標記 lorlatinib 後，在尿中回收 48%的放射性活性物質（未改變形式占< 1%），41% 於糞便中回收（未改變形式約有 9%）。

特殊族群
未觀察到年齡（19 至 85 歲）、性別、種族/族群、體重、輕度至中度腎功能不全（CLcr 每分鐘 30 至 89 毫升，依 Cockcroft-Gault 公式估算）、輕度肝功能不全（總膽紅素 ≤ULN 和 AST >ULN ，或者總膽紅素 >1.5 × ULN 而不論 AST 狀態為何）或 CYP3A5 和 CYP2C19 的代謝物表現型對 lorlatinib 藥物動力學具臨床顯著性的變化。中度至重度肝功能不全 (總膽紅素 ≥ 1.5 × ULN 合併任意 AST 值)對 lorlatinib 的藥物動力學的影響尚不清楚 [*見特殊族群注意事項(6.6, 6.7)*]。

重度腎功能不全的病人
相較於正常腎功能受試者（$CL_{cr} \geq 90$，依 Cockcroft-Gault 公式估算），單次口服 LORVIQUA 100 毫克後，重度腎功能不全（依 Cockcroft-Gault 公式估算的肌酸酐清除率 [CLcr] 介於每分鐘 15 毫升至每分鐘 <30 毫升）受試者中的 lorlatinib AUC_{inf} 增加 42% 。對於需要血液透析的末期腎病病人的 lorlatinib 藥物動力學尚未進行研究。

藥物交互作用研究

臨床研究和模型引導方法
*強效 CYP3A 誘導劑對 lorlatinib 的影響：*每日一次、連續 8 天（第 1 至 8 天）Rifampin 600 毫克（強效 CYP3A 誘導劑且可活化 PXR），並在第 8 天合併接受單次口服 LORVIQUA 100 毫克使得 lorlatinib 的 AUC_{inf} 平均值降低了 85%，C_{max} 降低 76%。在 3 天內出現 2 至 4 級的 ALT 或 AST 升高。50% 的受試者出現 4 級 ALT 或 AST 升高，33% 的受試者出現 3 級 ALT 或 AST 升高，8% 的受試者出現 2 級 ALT 或 AST 升高。ALT 和 AST 在 7 至 34 天（中位數為 15 天）內恢復至正常範圍內[*見交互作用(7.1)*]。

*中效 CYP3A 誘導劑對 lorlatinib 的影響：*Modafinil (中效 CYP3A 誘導劑) 會使口服單劑 LORVIQUA 100 毫克的 AUC_{inf} 降低 23%，C_{max} 降低 22% [*見交互作用(7.1)*]。

*強效 CYP3A 抑制劑對 lorlatinib 的影響：*併用 itraconazole（強效 CYP3A 抑制劑）會使口服單劑量 LORVIQUA 100 毫克的 AUC_{inf} 升高 42%，C_{max} 升高 24% [*見交互作用(7.1)*]。

*Fluconazole 對 Lorlatinib 的影響：*每日一次口服 LORVIQUA 100 毫克和每日一次口服 fluconazole 200 毫克後，預計 fluconazole 將使 lorlatinib 的穩定狀態 AUC_{tau} 和 C_{max} 分別升高 59%和 28%[*見交互作用(7.1)*]。

中效 CYP3A 抑制劑對 Lorlatinib 的影響：併用 Verapamil 或 erythromycin，預計不會對 lorlatinib 的穩定狀態藥物動力學產生臨床顯著的影響。

*Lorlatinib 對 CYP3A 受質的影響：*連續 15 日、每日一次口服 LORVIQUA 150 毫克會使口服單劑量 midazolam（一種敏感的 CYP3A 受質）2 毫克的 AUC_{inf} 降低 64%，C_{max} 降低 50% [*見交互作用(7.2)*]。

*Lorlatinib 對 CYP2B6 受質的影響：*連續 15 日、每日一次口服 LORVIQUA 100 毫克會使口服單劑量 bupropion（一種敏感的 CYP2B6 受質）100 毫克的 AUC_{inf} 降低 25%，C_{max} 降低 27%。

*Lorlatinib 對 CYP2C9 受質的影響：*連續 15 日、每日一次口服 LORVIQUA 100 毫克會使口服單劑量 tolbutamide（一種敏感的 CYP2C9 受質）100 毫克的 AUC_{inf} 降低 43%，C_{max} 降低 15%。

*Lorlatinib 對 UGT1A 受質的影響：*連續 15 日、每日一次口服 LORVIQUA 100 毫克會使口服單劑量 acetaminophen（一種 UGT1A 受質）100 毫克的 AUC_{inf} 降低 45%，C_{max} 降低 28%。

*Lorlatinib 對 P-醣蛋白（P-gp）受質的影響：*連續 15 日、每日一次口服 LORVIQUA 100 毫克會使口服單劑量 fexofenadine（一種 P-gp 受質）60 毫克的 AUC_{inf} 降低 67%，C_{max} 降低 63% *[見交互作用(7.2)]*。

*制酸劑對 lorlatinib 的影響：*併用氫離子幫浦抑制劑（rabeprazole）並不會對 lorlatinib 的藥物動力學產生臨床顯著的影響。

體外研究

Lorlatinib 對 CYP 酵素的影響： Lorlatinib 是一具時間依賴性抑制劑，也是 CYP3A 誘導劑且它可以活化 PXR，體內淨效應為誘導作用。Lorlatinib 誘導 CYP2B6 且會活化人組成型雄烷受體（human constitutive androstane receptor ，CAR）。Lorlatinib 和主要的循環代謝物（M8）皆不會抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6。M8 不會抑制 CYP3A。

M8 不會誘導 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A。

*Lorlatinib 對尿苷二磷酸葡糖醛酸（UGT）的影響：*Lorlatinib 和 M8 不會抑制 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 或 UGT2B15。

Lorlatinib 對運輸蛋白系統的影響： Lorlatinib 是 P-gp 的抑制劑，並且也可以活化 PXR（潛在誘導 P-gp 作用），因此於體內之淨效應為誘導作用。Lorlatinib 可抑制有機陽離子運輸蛋白（OCT）1、有機陰離子運輸蛋白（OAT）3、多重

藥物和毒素運輸蛋白（MATE）1 和乳癌抗藥性蛋白（BCRP）。Lorlatinib 不會抑制有機陰離子轉運多肽（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、MATE2K 或全身性 BCRP。M8 不會抑制 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 或 MATE2K。

12 臨床試驗資料

先前未曾接受治療之 ALK 陽性轉移性 NSCLC (CROWN 研究)

LORVIQUA 用於 ALK 陽性 NSCLC 且未曾接受過針對轉移性疾病之全身療法病人的療效已在一項開放性、隨機分配、活性對照、多中心研究 (研究 B7461006；NCT03052608) 中獲得證實。參加病人的 ECOG 體能狀態必須是 0-2 分，且須用 VENTANA ALK (D5F3) CDx 分析判定為 ALK 陽性 NSCLC。帶有曾接受或未接受治療之無症狀 CNS 轉移的神經學穩定病人，包括腦膜轉移者，亦符合參加資格。病人必須已經完成放射治療，至少在隨機分組前 2 週 (對於立體定位或部分放射) 或前 4 週 (對於全腦放射) 內完成放射治療。帶有重度急性或慢性精神病況的病人，包括最近 (在過去一年內) 有自殺意圖或行為者會被排除。

病人以 1:1 的比例隨機分配接受每日一次口服 LORVIQUA 100 毫克或每日兩次口服 crizotinib 250 毫克。隨機分配是以族裔 (亞洲人對比非亞洲人) 與基線期是否出現 CNS 轉移進行分層。兩組的治療都持續到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。主要療效結果指標是由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 依據固體腫瘤的療效評價標準 (RECIST) 1.1 版判定之無惡化存活期 (PFS)。其他療效結果指標為整體存活期 (OS) 和 BICR 判定的腫瘤評估相關資料，包括整體反應率 (ORR)、和反應持續時間 (DOR)。對於基線期有可量測 CNS 轉移病灶的病人，額外的結果指標為 BICR 評定的顱內整體反應率 (IC-ORR) 與顱內反應持續時間 (IC-DOR)。

共有 296 名病人被隨機分配接受 LORVIQUA (n=149) 或 crizotinib (n=147)。整體研究族群人口統計特性為：年齡中位數 59 歲 (範圍：26 至 90 歲)，年齡 ≥65 歲 (35%)，59% 女性，49% 白人，44% 亞洲人，和 0.3% 黑人。在 96%的病人中，ECOG 在基線期的表現狀況為 0 或 1。大部分病人罹患腺癌 (95%) 且未曾吸菸 (59%)。CNS 轉移出現於 26% (n=78) 的病人：其中 30 位病人有可量測 CNS 病灶。

由 BICR 評估的研究 B7461006 療效結果彙整於表 6 和圖 1。結果證實，LORVIQUA 組相較於 crizotinib 組有顯著的 PFS 改善。OS 數據在資料截止時間點尚未完成。

表 6. 研究 B7461006 (CROWN) 療效結果

療效參數	**LORVIQUA N=149**	**Crizotinib N=147**
無惡化存活期		
事件數，n (%)	41 (28%)	86 (59%)
疾病惡化，n (%)	32 (22%)	82 (56%)
死亡，n (%)	9 (6%)	4 (3%)

中位數，月 (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	9.3 (7.6, 11.1)
風險比 (95% CI)[b]	0.28 (0.19, 0.41)	
p 值[*]	<0.0001	
整體反應率		
整體反應率 (95% CI)[c]	76% (68, 83)	58% (49, 66)
完全反應	3%	0%
部分反應	73%	58%
反應持續時間		
反應人數，n	113	85
中位數，月 (範圍)	NE (0.9, 31.3)	11 (1.1, 27.5)
反應持續 ≥ 6 個月，n (%)	101 (89%)	53 (62%)
反應持續 ≥ 12 個月，n (%)	79 (70%)	23 (27%)
反應持續 ≥ 18 個月，n (%)	34 (30%)	9 (11%)

縮寫：CI=信賴區間；N=病人數；NE=無法估算；PFS=無惡化存活期。

[*] p 值依據單側分層對數等級檢定。

[a] 依據 Brookmeyer 與 Crowley 法。

[b] 風險比依據 Cox 比例風險模型。

[c] 使用依據二項分布的精確法。

圖 1. 研究 B7461006 (CROWN) BICR 判定無惡化存活期 Kaplan-Meier 圖

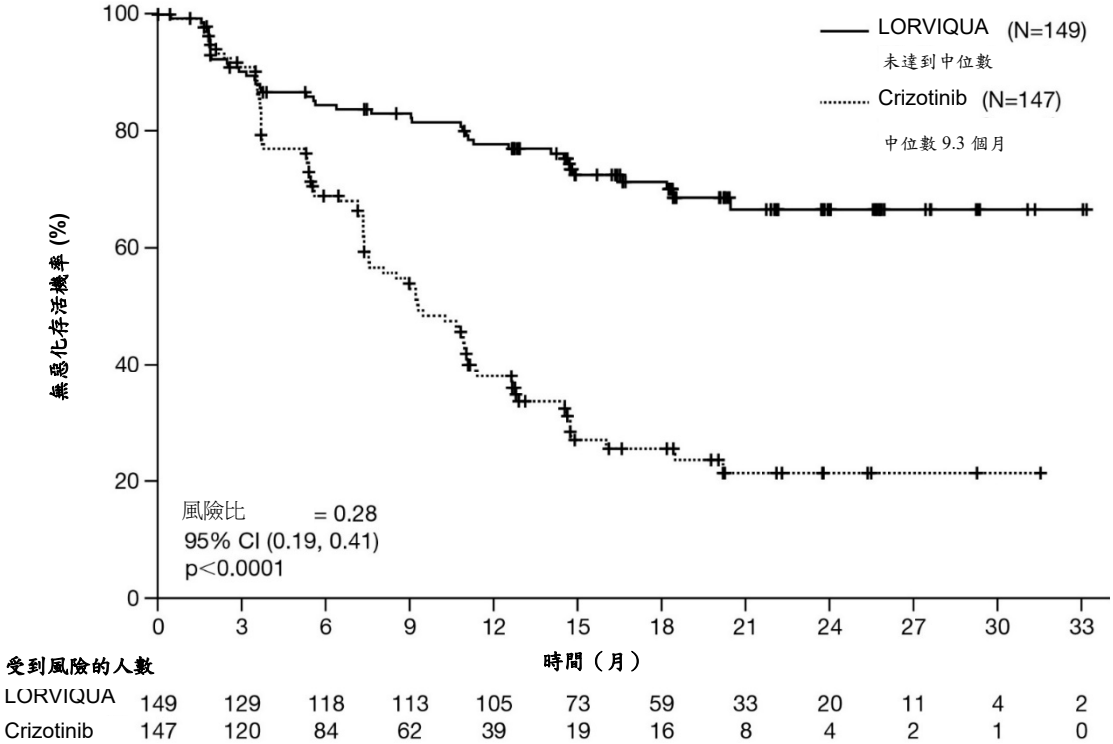


表 7 彙整了 30 位經 BICR 判定基線期有可量測 CNS 病灶病人進行預先定義的顱內反應率探索性分析之結果。

表 7. CROWN 中可量測顱內病灶病人之顱內反應率

顱內腫瘤反應評估	LORVIQUA N=17	Crizotinib N=13

顱內反應率 (95% CI)[a]	82% (57, 96)	23% (5, 54)
完全反應	71%	8%
反應持續時間		
反應人數，n	14	3
反應持續 ≥ 12 個月，n (%)	11 (79%)	0

縮寫：CI=信賴區間；N/n=病人數。

[a] 使用依據二項分布的精確法。

曾接受 ALK 激酶抑制劑的 ALK 陽性轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)

在一項非隨機分配、劑量探索與活性評估、多世代、多中心的研究（研究 B7461001；NCT01970865）中，LORVIQUA 已於曾接受一種或一種以上 ALK 激酶抑制劑的一個 ALK 陽性轉移性 NSCLC 病人次群組中表現出療效。此一次群組的納入病人必須患有轉移性疾病，具至少 1 處依據 RECIST v1.1 的可測量目標病灶，ECOG 日常 體能狀態分數為 0 至 2，依據螢光原位雜交（fluorescence in situ hybridization，FISH）分析或免疫組織化學（Immunohistochemistry，IHC）確認的資料顯示腫瘤組織內帶有 ALK 重組，且口服 LORVIQUA 100 毫克每日一次。患有無症狀 CNS 轉移的病人可符合納入資格，包括進入試驗前 2 週內穩定或減少使用類固醇的病人。帶有重度、急性或慢性精神病況的病人，包括自殺意圖或行為者會被排除。此外，對於 ALK 陽性轉移性 NSCLC 的病人，於各個世代會規定先前治療的程度和類型 (參閱表 8)。主要療效結果評估方式為獨立中央評估（Independent Central Review，ICR）委員會依據 RECIST 版本 1.1 評估的 ORR 與顱內 ORR。所有次群組的數據整合列於表 8。其他療效結果評估方式包括 DOR 和顱內 DOR。

本次群組共納入 215 位病人請參閱表 8。有關先前治療的類型與程度的病人分布資料，請參閱表 8。215 名病人的人口統計特性為：女性佔 59%、白種人佔 51%、亞洲人佔 34%，且年齡中位數為 53 歲（29 至 85 歲），其中有 18% 的病人 ≥65 歲。96% 的病人基線期 ECOG 日常體能狀態分數為 0 或 1。所有病人均患有轉移性疾病，95% 為腺癌。69% 的病人由 ICR 確認有腦部轉移；其中 60% 腦部曾接受放療，而有 60% (n=89) 的病人經 ICR 判定有可測量疾病。

表 8. 研究 B7461001 中曾接受治療 ALK 陽性轉移性 NSCLC 病人次群組的先前治療程度

先前治療程度	**病人人數**
僅曾接受 crizotinib 且未曾接受過化療 [a]	29
曾接受 crizotinib 與 一至二線化療 [a]	35
曾接受 ALK 抑制劑（非 crizotinib）搭配或不搭配化療 [a]	28
曾接受二種 ALK 抑制劑搭配或不搭配化療 [a]	75
曾接受三種 ALK 抑制劑搭配或不搭配化療 [a]	48
總計	215

縮寫：ALK=間變性淋巴瘤激酶；NSCLC=非小細胞肺癌。

[a] 對於轉移性疾病給予的化療。

研究 B7461001 的療效結果列於表 9 和表 10 中。

表 9.　研究 B7461001 的療效結果

療效參數	**整體** **N=215**
整體反應率 [a] (95% CI)[b] 完全反應 部分反應	48% (42, 55) 4% 44%
反應持續時間 中位數，月 [c] (95% CI)	12.5 (8.4, 23.7)

縮寫：CI=信賴區間；N=病人數。
[a] 依據獨立中央評估結果。
[b] 使用依據二項分布的精確法。
[c] 使用 Kaplan Meier 法估計。

對於在研究 B7461001 中，依據 RECIST 版本 1.1 ，於基準期時具有可測量 CNS 病灶之 89 位病人的次群組，進行 CNS 轉移的顱內 ORR 與反應持續時間之評估，摘要彙整於表 10。在這之中，有 56 (63%) 名病人先前曾接受腦部放射治療，包括在開始接受 LORVIQUA 治療前已完成至少 6 個月腦部放射治療的 42 名病人 (47%)。

表 10.　研究 B7461001 中有可評估顱內病灶病人的顱內反應率

療效參數	**顱內** **N=89**
顱內反應率 [a] (95% CI)[b] 完全反應 部分反應	60% (49, 70) 21% 38%
反應持續時間 中位數，月 [c] (95% CI)	19.5 (12.4, NR)

縮寫：CI=信賴區間；N=病人數；NR=未達到。
a 依據獨立中央評估結果。
b 使用依據二項分布的精確法。
c 使用 Kaplan Meier 法估計。

在對以先前曾接受治療方式定義之次族群進行的探索性分析中，對 LORVIQUA 的反應率為：

- 曾接受 crizotinib 與至少一種其他 ALK 抑制劑曾搭配或不搭配化療的 119 位病人，ORR = 39% (95% CI: 30, 48)
- 曾接受 alectinib 做為唯一的 ALK 抑制劑，曾搭配或不搭配化療的 13 位病人，ORR = 31% (95% CI: 9, 61)
- 曾接受 ceritinib 做為唯一的 ALK 抑制劑，曾搭配或不搭配化療的 13 位病人，ORR = 46% (95% CI: 19, 75)

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝或 30 錠塑膠瓶裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請儲存於 30ºC 以下。

15 其他

版本：USPI 202103-5

製 造 廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
地　　址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany
二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)：久裕企業股份有限公司
地　　址：桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓、3 樓、1 樓 A 區
藥　　商：美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司
地　　址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓