

## Rizonib

### 克唑替尼

**成分:**每粒胶囊含克唑替尼 250 毫克。 **作用机制:**克唑替尼是受体酪氨酸激酶的抑制剂，包括 ALK，肝细胞生长因子受体 (HGFR， c-Met)， ROS1 (c-ros)， 和受体 d'Origine Nantais (RON)。转移可以影响导致致癌融合蛋白表达的 ALK 基因。ALK 聚变的形成蛋白质导致基因表达和信号的激活和失调，表达这些蛋白的肿瘤细胞增殖和存活增加。克唑替尼证明，肿瘤细胞检测中 ALK、ROS1 和 c-Met 磷酸化的浓度依赖性抑制，表达棘皮动物肿瘤异种移植物的鼠中的细胞系和显示的抗肿瘤活性，微管相关蛋白样 4 (EML4)-或核蛋白(NPM)-ALK 融合蛋白或 c-Met。

**药效学:**在一项对 52 例 ALK 阳性非小细胞肺癌患者进行的心电图亚研究中 克唑替尼 250 毫克，每天两次，最大平均 QTcF(用弗里德里克氏法校正的 QT)从基线为 12.3 毫秒(双侧 90%上置信区间:19.5 毫秒)。暴露量定量分析显示克唑替尼血浆 QTcF 的浓度依赖性增加。

**药代动力学:** 吸收:单剂量口服后，克唑替尼以中位时间吸收达到峰值 浓度为 4 至 6 小时。克唑替尼的平均绝对生物利用度为 43%(范围:32%-66%) 单次口服 250 毫克后。高脂肪餐将克唑替尼的 AUC 从时间零点降低到无穷大(AUCinf) 最大观察血浆浓度(Cmax)约为 14%。

**分布:**克唑替尼静脉注射后的几何平均分布体积为 1772 升 给予 50 毫克剂量，表明血浆广泛分布于组织中。

**消除:**单剂量克唑替尼后，克唑替尼的平均表观血浆终末半衰期为，病人 42 小时。在给健康人施用单一 250 毫克放射性标记的克唑替尼剂量后，受试者在粪便和尿液中分别回收了 63%和 22%的给药剂量。

**代谢:**克唑替尼主要由 CYP3A4/5 代谢。中的主要代谢途径，人类将哌啶环氧化成克唑替尼内酰胺和脱烷基，随后是第 2 阶段 O-脱烷基代谢物的缀合。

**适应症:** ALK 阳性转移性非小细胞肺癌:里索尼用于治疗转移性非小细胞肺癌患者，肿瘤为间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的细胞肺癌 FDA 批准的测试。 ROS1-阳性转移性非小细胞肺癌:瑞索尼布适用于转移性非小细胞肺癌患者的治疗肿瘤 ROS1 阳性。

**剂量和给药:**利松尼的推荐剂量为 250 毫克口服，每日两次，直至患病进展或不再被患者耐受。重症患者使用利松尼的推荐剂量不需要透析的肾损害[肌酐清除率< 30 毫升/分钟]为 250 毫克口服，每天一次。 Rizonib 可以带食物或不带食物服用。整个吞下胶囊。如果错过了一剂，就应补上，除非下一剂在 6 小时内到期。如果服用一剂利松尼后呕吐，服用 定期服用下一剂。

**剂量修改:**如果由于以下原因需要减少一次或多次剂量，剂量应减少如下: 国家癌症研究所通用术语定义的 3 级或 4 级严重不良反应 不良事件标准(NCI CTCAE)4.0 版: 首次剂量减少:每日口

服两次，每次 200 毫克。 第二次剂量减少:每日口服一次利松尼 250 毫克。 如果不能耐受每日口服一次的利松尼 250 毫克，则永久停用。 或者按照注册医生的指示。

**副作用:** 肝毒性、间质性肺病、QT 间期延长、心动过缓、严重视力丧失。

**禁忌症:** 已知对克唑替尼或任何其他药物过敏的患者禁用本产品的组件。

**用于怀孕和哺乳:** 没有对孕妇使用克唑替尼。 应告知具有生殖潜力的女性胎儿的潜在风险，并告知她们 已知或疑似妊娠的医疗保健提供者。 应该建议具有生殖潜力的女性 在使用利松尼治疗期间和最终剂量后至少 45 天内使用有效避孕方法。 具有生殖潜力的女性和男性:具有生殖潜力的女性和男性应该 告知 Rizonib 有可能降低生育率。 男性患者与女性生殖伙伴 应建议潜在患者在使用利松尼治疗期间以及最终治疗后至少 90 天内使用避孕套剂量。

**哺乳:** 应建议女性在使用利松尼治疗期间和治疗后 45 天内不要母乳喂养 最终剂量。 Rizonib 克唑替尼 INN 250 毫克胶囊 不孕不育:应该告知有生育能力的女性和男性生育能力下降的可能性 来自里佐尼布。

**药物相互作用:** 可能增加克唑替尼血浆浓度的药物:克唑替尼与强 细胞色素 P450 (CYP) 3A 抑制剂增加克唑替尼血浆浓度。 强力的伴随使用 应避免使用 CYP3A 抑制剂，包括但不限于阿扎

那韦、克拉霉素、茚地那韦，伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、特利霉素、曲莱多霉素和伏立康唑。葡萄柚或葡萄柚汁应该避免，这也可能增加血浆浓度。克唑替尼。应谨慎使用中度 CYP3A 抑制剂。可能降低克唑替尼血浆浓度:克唑替尼与强 CYP3A 诱导剂合用降低克唑替尼的血浆浓度。应避免同时使用强 CYP3A 诱导剂，包括但不限于卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福布丁、利福平和圣约翰草。克唑替尼可能改变血浆浓度的药物:克唑替尼抑制 CYP3A 体外和体内。应避免同时使用治疗范围窄的 CYP3A 底物，包括但不限于阿芬太尼、环孢菌素、二氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特，服用克唑替尼患者的奎尼丁、西罗莫司和他克莫司。如果伴随使用这些 CYP3A 底物服用克唑替尼的患者需要窄的治疗范围，降低 CYP3A 底物的剂量可能因不良反应而需要。

#### **注意事项:**

**肝毒性:**在 1719 名患者中，有 2 名(0.1%)出现了药物性肝毒性，并导致死亡。在临床试验中使用利松尼进行治疗。肝功能检查，包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶和总胆红素应在治疗的前两个月每两周监测一次，然后每月监测一次，根据临床指示，随着更频繁地重复检测肝转氨酶、碱性磷酸酶或总胆红素转氨酶升高的患者。Rizonib 应暂停使用，减少剂量，或在这种情况下永久停产。

**间质性肺病(肺炎):**严重、危及生命或致命的间质性肺病 (ILD)/肺炎可发生在用利松尼治疗的患者中。间质性肺病一般发生在 3 Rizonib 成立几个月后。表示 ILD/肺炎的肺部症状患者应为 监控。ILD/肺炎的其他潜在原因应排除在外，利佐尼应永久排除 被诊断为与药物相关的 ILD/肺炎患者停用。

**QT 间期延长:**接受利松尼治疗的患者可能出现 QTc 延长。Rizonib 在中的使用 应避免患有先天性长 QT 综合征的患者。心电图和电解质应在 充血性心力衰竭、缓慢性心律失常、电解质异常或正在服用 已知能延长 QT 间期的药物。Rizonib 应在患者中永久停用 与 Torsade de 的基线相比，谁出现大于 500 ms 或大于或等于 60 ms 的 QTc 变化 尖端或多形性室性心动过速或严重心律失常的迹象/症状。Rizonib 应该是 在恢复到一个 QTc 之前，在至少两个单独的 ECg 上出现超过 500 ms 的 QTc 的 n 名患者被扣留 小于或等于 480 毫秒，则在这种情况下，应恢复低剂量的利松尼。

**心动过缓:**症状性心动过缓可能发生在接受利松尼的患者身上。结合使用 Rizonib 与已知引起心动过缓的其他药物(例如  $\beta$ -阻断剂、非二氢吡啶钙通道 阻断剂、可乐定和地高辛)应尽可能避免。心率和血压应该 受到定期监控。如果出现不危及生命的症状性心动过缓，应服用利松尼 在恢复到无症状心动过缓或心率达到 60 bpm 或以上之前，重新评估 合并用药，并调整利松尼的剂量。它应该永久停止，因为 Rizonib 引起的危及生命的心动过缓。

**严重视力丧失:**在所有临床试验中,4级视野缺损伴视力丧失的发生率为 0.2% (4/1719)。据报道,视神经萎缩和视神经紊乱是视力丧失的潜在原因。新出现严重视力丧失(最佳矫正视力低于一只或两只眼睛 20/200)。眼科评估应包括最佳矫正 视敏度、视网膜照片、视野、光学相干断层扫描和其他评估 适用于新出现的严重视力丧失。

**胚胎-胎儿毒性:**根据其作用机制,利松尼注射给药时会对胎儿造成伤害 孕妇。孕妇应该被告知对胎儿的潜在风险。育龄女性 应建议潜在患者在使用利松尼治疗期间至少 45 天使用有效避孕方法 在最后一剂之后。应该建议有生殖潜力的女性伴侣的男性患者使用 在使用利松尼治疗期间以及最终剂量后至少 90 天使用避孕套。

**用药过量:**目前还没有已知的里佐尼过量病例。里佐尼没有解药。

**储存:**储存在 30℃ 以下阴凉干燥的地方,远离阳光。放在孩子们够不着的地方。

**包装:**每箱装 60 粒胶囊,泡罩包装。