

立克癌 膠囊 150 毫克 ZYKADIA™ Capsules 150 mg

1. **藥品名稱**
Zykadia 150 mg 硬膠囊

2. **成分與含量**
每顆硬膠囊含有 150 mg ceritinib。此藥物內含的所有賦形劑，請參閱 6.1 節。

3. **劑型**
硬膠囊。
膠囊由不透明白色的本體以及不透明藍色的膠囊蓋組成，膠囊蓋印有「LDK 150 MG」，本體印有「NVR」，內裝白色至幾近白色的粉末。

4. **臨床特性**
4.1 **適應症**
治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人。治療前須經合適之檢驗方式測得 ALK 陽性。

4.2 **用法用量**
Zykadia 的治療應該由熟悉抗癌症藥品使用方式的醫師主導及監督。ALK 檢測
篩選 ALK 陽性的 NSCLC 病人時，必須使用準確且經驗證的 ALK 分析法（請參閱 5.1 節）。開始使用 Zykadia 治療之前，應確立非小細胞肺癌病人 ALK 陽性之狀態。ALK 陽性的非小細胞肺癌病人的評估檢測，應由已證明對於該評估技術熟悉的實驗室進行。

用量
Zykadia 的建議劑量為每日 1 次，於同一時間隨餐口服使用 450 mg 的劑量。每日最大建議劑量為 450 mg 隨餐服用。只要病人仍從治療得到臨床效益，即應持續治療。如果錯過劑量，病人應補服該次劑量，除非該次劑量與下一次服藥時間相距不到 12 小時。對於每天服用劑量低至隨餐服用 150 mg Zykadia 仍耐受不良的病人，應中止使用 Zykadia。

因不良反應而調整劑量
根據個人的安全性及耐受性，可能需要暫時中斷 Zykadia 和 / 或減少劑量。如果因任何藥物不良反應 (ADR) 而需要降低劑量，則應以每日劑量減少 150 mg (1 單位的劑量) 之倍數的方式加以調整。應考慮早期發現並以標準支持照護措施處理藥物不良反應。起始劑量為建議劑量 750 mg 的病人中，約有 62.2% 因為不良反應而需要至少調整一次劑量，開始治療直到第一次調降劑量的時間中位數約為 7 週。

表 1 彙整了關於中斷、減少或停用 Zykadia 劑量以處置特定不良藥物反應的建議。

判斷標準	Zykadia 用藥
已接受最佳止吐或止瀉療法，仍出現嚴重或無法忍受的噁心、嘔吐或腹瀉	暫時停用 Zykadia 直到症狀改善為止，接下來以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。
丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 升高至 > 5 倍正常值上限 (ULN)，且總膽紅素 ≤ 2 倍 ULN	暫時停用 Zykadia 直到 ALT/AST 恢復至基期值或 ≤ 3 倍 ULN，接著以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。
ALT 或 AST 升高至 > 3 倍 ULN 並且總膽紅素升高至 > 2 倍 ULN (無膽汁淤積或未發生溶血)	永久停用 Zykadia。
任何級別之治療相關肺炎	永久停用 Zykadia。
至少 2 次分間測量的心電圖 (ECG) 結果顯示心率校正後 QT (QTc) > 500 msec	暫時停用 Zykadia 直到恢復至基期值或 QTc ≤ 480 msec，檢查電解質，且必要時加以治療校正，接著以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。
QTc > 500 msec 或自基期以來增加量 > 60 msec 並有 Torsade de pointes 型心律不整或多型性室性心搏過速或嚴重心律不整的徵兆 / 症狀	永久停用 Zykadia。

心搏過慢^h (症狀性) 可能為嚴重且為重大醫療狀況，需要醫療介入) 暫時停用 Zykadia 直到恢復至無症狀 (grade ≤ 1) 心搏過慢，或恢復至心跳速率為每分鐘 60 下 (bpm) 以上。 |

評估已知會導致心搏過慢的併用藥品，以及抗高血壓藥品。如找到並停用導致心搏過慢的併用藥品，或調整其劑量後，於恢復為無症狀性心搏過慢或心跳速率達到 60 bpm 以上時，以先前劑量重新開始 Zykadia 治療。如未找到導致心搏過慢的併用藥品，或未停用導致心搏過慢的併用藥物或未修改其劑量，則於恢復為無症狀性心搏過慢或心跳速率達到 60 bpm 以上時，以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。

心搏過慢ⁱ (危及生命之後果，需要緊急醫療介入) 如未找到導致心搏過慢的併用藥品，則永久停用 Zykadia。如找到並停用導致心搏過慢的併用藥品，或調整其劑量後，於恢復為無症狀性心搏過慢或心跳速率達到 60 bpm 以上時，以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。 |

已接受理想止吐或止瀉療法，仍出現嚴重 (第 3 級) 或無法忍受的噁心、嘔吐或腹瀉 暫停使用 Zykadia 直到症狀改善為止，接下來以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。 |

已接受理想降血糖療法，仍出現持續性高血糖 (超過 250 mg/dl) 暫停使用 Zykadia 直到高血糖症狀獲得良好控制，接下來以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。 |

已接受理想降血糖療法，仍出現持續性高血糖 (超過 250 mg/dl) 暫停使用 Zykadia 直到脂肪酶或澱粉酶恢復至 ≤ 第 1 級 (< 1.5 倍 ULN)，接下來以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療。 |

^h 心跳速率低於每分鐘 60 下 (60 bpm)。
ⁱ 如復發則永久停藥。

圖 1：Zykadia 的劑量調整

CYP3A 強效抑制劑
Zykadia 治療期間，應避免與 CYP3A 強效抑制劑併用（請參閱 4.5 節）。如果無法避免與 CYP3A 強效抑制劑併用，將 Zykadia 劑量降低約三分之一（未經臨床驗證），取最接近的 150 mg 劑量單位的倍數。應小心監測病人安全性。

如果必須長期服用 CYP3A 強效抑制劑，且該名病人對於降低的 Zykadia 劑量耐受良好，為了避免病人可能治療不足，可嘗試再次增加劑量，同時小心監測病人安全性。停用 CYP3A 強效抑制劑之後，將 Zykadia 恢復至開始使用 CYP3A 強效抑制劑之前的劑量。

特殊族群
腎功能不全
目前尚未針對腎功能不全的病人進行藥物動力學試驗。然而，根據現有資料，ceritinib 透過腎臟排除的比例可忽略不計。根據族群藥學動分析，程度至中度腎功能不全的病人無須調整劑量。由於目前並無重度腎功能不全的病人使用 ceritinib 的經驗，因此在此族群中應特別小心（請參閱第 5.2 節）。

肝功能不全
對於重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh C 級)，應將 Zykadia 劑量降低約三分之一，取最接近的 150 mg 劑量單位的倍數。輕度 (Child-Pugh A 級) 或中度 (Child-Pugh B 級) 肝功能不全的病人無須調整劑量（請參閱 5.2 節）。

老年病人（大於等於 65 歲）
在 65 歲以上的病人中有限的 ceritinib 安全性和療效資料並未顯示在老年病人中需要調整劑量（請參閱第 5.2 節）。目前沒有超過 85 歲病人的相關資料。

兒童族群（18 歲以下）
針對年齡 18 歲以下兒童與青少年，尚未建立 ceritinib 的安全性與療效數據。目前尚無資料。

給藥方式
Zykadia 應為每日 1 次，於同一時間與食物同時服用。食物可為小至點心大至正餐皆可（請參閱 4.5 節及 5.2 節）。Zykadia 膠囊應搭配開水整顆吞服，不可咀嚼或咬碎膠囊。

4.3 **禁忌症**
對活性成分或第 6.1 節所列之任一賦形劑過敏者。

4.4 特殊警語與使用注意事項

肝臟毒性
在臨床試驗接受 Zykadia 治療的病人中，1.1% 的病人出現肝臟毒性。接受 Zykadia 治療的病人中，有 25% 病人 ALT 增加的現象進展至第 3 或第 4 級，大多數的案例均可透過中斷和 / 或減少劑量加以控制，少數事件需要停用 Zykadia。應在開始治療前監測病人的肝臟實驗室檢測數值（包括 ALT、AST 及總膽紅素），之後第一個月每 2 週監測一次，以及接下來每個

月監測一次。在發生轉胺酶升高的病人中，應視臨床需要進行更頻繁的肝臟轉胺酶及總膽紅素監測（請參閱 4.2 節和 4.8 節）。

間質性肺炎 / 肺炎
臨床試驗中，曾在接受 ceritinib 治療的病人觀察到嚴重、危及生命或致命性的間質性肺炎 (ILD) / 肺炎。上述大部分嚴重、危及生命的案例在中斷治療後均得到改善或緩解。應監測病人是否出現為間質性肺炎 / 肺炎徵兆的肺部症狀。應排除其他可能導致間質性肺炎 / 肺炎的原因，診斷為任何級別之治療相關間質性肺炎 / 肺炎的病人應永久停用 Zykadia（請參閱 4.2 節和 4.8 節）。

QT 間隔延長
臨床試驗中，接受 ceritinib 治療的病人，曾觀察到 QTc 延長的情形（請參閱 4.8 節和 5.2 節），此症狀可能增加室顫風險 (例如 Torsade de pointes 型心律不整) 或猝死的風險。

應避免讓有先天性長 QT 症候群的病人使用 Zykadia。已知有心搏過慢 (心跳速率低於每分鐘 60 下 [bpm]) 的病人，有 QTc 延長史或具有易發生 QTc 延長體質的病人，正在使用抗心律不整藥物或已知會延長 QT 間隔之藥物的病人，以及已知有重大心臟疾病及 / 或電解質異常的病人，在開始接受治療之前，應考慮治療效益及可能的風險。建議對這些病人定期監測 ECG 及定期監測電解質 (例如鉀)。若發生嘔吐、腹瀉、脫水或腎功能受損，應視臨床需要修正電解質。QTc > 500 msec 或自基期以來增加量 > 60 msec 及出現 Torsade de pointes 型心律不整或多型性室性心搏過速或嚴重心律不整徵兆 / 症狀的病人，應永久停用 Zykadia。至少 2 次分開測量的 ECG 中 QTc > 500 msec 的病人應暫時停用 Zykadia，直到恢復到基期值或 QTc ≤ 480 msec，接著以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療（請參閱 4.2 節、4.8 節和 5.2 節）。

心搏過慢
於臨床試驗的 925 位病人中，觀察到 21 位病人 (2.3%) 出現無症狀心搏過慢 (心跳速率低於 60 bpm)。Zykadia 應儘量避免與已知會造成心搏過慢的其他藥物 (例如 β 阻斷劑、非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑、clonidine 及毛地黃) 併用。應定期監測心跳速率及血壓。若發生並未危及生命的症狀性心搏過慢案例時，應暫時停用 Zykadia 直到恢復為無症狀性心搏過慢或心跳速率達到 60 bpm 以上，也應評估併用藥物的使用，並視需要調整 Zykadia 的劑量。在危及生命的心搏過慢案例中，如未找到導致心搏過慢的併用藥品，則應永久停用 Zykadia；然而，如有已知會導致心搏過慢或低血壓的併用藥品，應暫時停用 Zykadia 直到恢復為無症狀性心搏過慢或心跳速率達到 60 bpm 以上。如果能夠調整或停止該併用藥品，則於恢復為無症狀性心搏過慢或心跳速率達到 60 bpm 以上時，以減少 150 mg 的劑量重新開始 Zykadia 治療，並頻繁監測（請參閱 4.2 節和 4.8 節）。

腸胃道不良反應
在劑量優化試驗 A2112 (ASCEND-8) 中，以隨餐服用 Zykadia 建議劑量 450 mg 治療 108 名病人，有 76.9% 發生腹瀉、噁心或嘔吐，主要是第 1 級事件 (52.8%) 和第 2 級事件 (22.2%)。2 位病人 (1.9%) 個別發生一次第 3 級事件 (腹瀉及嘔吐)。9 位病人 (8.3%) 因腹瀉、噁心或嘔吐需要中斷試驗藥物。1 位病人 (0.9%) 因嘔吐需要調整劑量。沒有病人由於腹瀉、噁心或嘔吐需要終止 Zykadia 劑量（請參閱 4.8 節）。應監測病人並以標準照護方式處置，包括視需要給予止瀉劑、止吐劑或輸液補充。必要時可中斷劑量或降低劑量（請參閱 4.2 節以及 4.8 節）。如果治療中發生嘔吐事件，病人不應補服額外劑量，應持續依照下一次既定排泄與劑量服藥。

高血糖症
臨床試驗接受 ceritinib 治療的病人中，低於 10% 的病人通報發生高血糖事件（所有等級）；5.4% 的病人通報發生第 3 至 4 級高血糖事件。糖尿病病人以及 / 或同時使用類固醇的病人，有較高的高血糖風險。開始 Zykadia 治療之前應監測空腹血糖值，之後則視臨床需要定期監測。視情況開始使用或調整降血糖藥品（請參閱 4.2 節以及 4.8 節）。

脂肪酶及 / 或澱粉酶增加
臨床試驗中接受 ceritinib 治療的病人曾發生脂肪酶及 / 或澱粉酶增加的情形。開始 Zykadia 治療之前應監測病人的脂肪酶及澱粉酶是否增加，之後視臨床需要定期監測（請參閱 4.2 節以及 4.8 節）。接受 ceritinib 治療的病人曾有通報發生胰臟炎的案例（請參閱 4.8 節）。

4.5 **與其他藥品以及其他形式的交互作用**
可能使 ceritinib 血漿濃度增加的藥物
CYP3A 強效抑制劑
在健康受試者中，同時空腹投予單劑 450 mg 的 ceritinib 劑量與 ketoconazole (200 mg 每天 2 次，投藥 14 天)（強效 CYP3A/ P-gp 抑制劑）時，相較於 ceritinib 單獨投藥，ceritinib 的曲線下面積 (AUC_{inf}) 及最高血漿濃度 (C_{max}) 分別增加 2.9 倍及 1.2 倍。經過模擬預測，降低劑量的 ceritinib 與 ketoconazole 200 mg 每天兩次併用 14 天之後，其穩定狀態 AUC 與單獨使用 ceritinib 的穩定狀態 AUC 相似。避免在使用 Zykadia 治療期間同時使用 CYP3A 強效抑制劑。若無法避免 Zykadia 與 CYP3A 強效抑制劑 (包括但不限於 ritonavir、saquinavir、telaprovmycin、ketoconazole、itraconazole、voriconazole、posaconazole 和 nefazodone) 併用，應將 Zykadia 劑量降低約三分之一，取最接近 150 mg 劑量的倍數。停用 CYP3A 強效抑制劑之後，將 ceritinib 恢復至開始使用 CYP3A 強效抑制劑之前的劑量。

P-gp 抑制劑
根據**體外**資料，ceritinib 為外排轉運蛋白 P- 糖蛋白 (P-gp) 的受質。若將 Zykadia 與抑制 P-gp 的藥物併用，很可能會使 ceritinib 的濃度增加。併用 P-gp 抑制劑時應特別小心，並仔細監測藥物不良反應。

可能使 ceritinib 血漿濃度減少的藥物
CYP3A 和 P-gp 強效誘導劑
在健康受試者中，同時空腹投予單劑 750 mg 的 ceritinib 劑量與 rifampicin（每天 600 mg，投藥 14 天）（強效 CYP3A/P-gp 誘導劑）時，相較於 ceritinib 單獨投藥，ceritinib 的曲線下面積 (AUC_{inf}) 及最高血漿濃度 (C_{max}) 分別減少 70% 及 44%。同時投予 Zykadia 與強效 CYP3A/P-gp 誘導劑會使 ceritinib 的血漿濃度減少。應避免併用 CYP3A 強效誘導劑，包括但不限於： carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifabutin、rifampin 及聖約翰草 (*Hypericum perforatum*)。併用 P-gp 誘導劑時應特別小心。

體外測試中，ceritinib 的溶解度與 pH 值具相關性，會隨著 pH 值上升而降低其溶解度，因此降胃酸藥物 (例如質子幫浦抑制劑、H2 受體拮抗劑、制酸劑) 可能會改變 ceritinib 的溶解度，並降低其生體可用率。在一項健康受試者 (N =22) 的藥物交互作用研究中，每日服用 esomeprazole 40 毫克 (一種質子幫浦抑制劑) 持續 6 天後給予單劑量的 ceritinib 750 毫克，顯示 ceritinib 的藥量下降 (AUC_{inf} 和 C_{max} 分別降低 76% 及 79%)。然而，依據試驗 X2101 中，一項針對病人 u 次族群使用無離子幫浦抑制劑連續 6 天後，合併給予單一劑量 ceritinib 750 mg 的結果顯示，對於 ceritinib 藥量量的影響程度較健康受試者中所觀察到的作用低 (AUC [90% CI] 減少 30% [0%, 52%] 和 C_{max} [90%CI] 減少 25% [5%, 41%])，並且在每日一次給予 ceritinib 達穩定狀態後，ceritinib 的藥量並未出現具臨床意義的影響。上述觀察來自三個臨床試驗 (N= 400) 的次族群分析進一步獲得證實，顯示同時使用和未使用無離子幫浦抑制劑的病人，具有類似的穩定狀態藥量以及臨床療效和安全性。

可能因為 ceritinib 而造成其血漿濃度改變的藥物
CYP3A 和 CYP2C9 受質
根據**體外**資料，ceritinib 對於 CYP3A 受質 (midazolam) 以及 CYP2C9 受質 (diclofenac) 的代謝有競爭性抑制作用。亦觀察到時間依賴性的 CYP3A 抑制。

相較於單獨使用 midazolam，病人同時接受單劑量 midazolam (CYP3A 敏感性受質) 與三周 Zykadia (每天 750 mg 空腹劑量) 治療後，發現 midazolam 的 AUC_{inf} (90% CI) 增加 5.4 倍 (4.6, 6.3)。應避免同時投予 Zykadia 與主要經由 CYP3A 代謝的受質及已知治療指數狹窄的 CYP3A 受質 (例如：ciclosporin、dihydroergotamine、ergotamine、fentanyl、pimozide、quinidine、tacrolimus、alfentanil 及 sirolimus)。若無法避免併用，考慮降低治療指數狹窄的 CYP3A 受質的使用劑量。如果併用 warfarin 是不可避免的，則增加 INR (international normalized ratio) 監測頻率，因為 warfarin 的抗凝血作用可能會增強。

CYP2A6 和 CYP2E1 受質
根據**體外**資料，ceritinib 在臨床相關濃度下 ceritinib 亦會抑制 CYP2A6 及 CYP2E1。因此，若與主要經由這些酵素代謝的藥物同時投予時，ceritinib 有增加這些藥物血漿濃度的可能性。併用 CYP2A6 及 CYP2E1 受質時應小心注意，並仔細監測藥物不良反應。

除了 CYP3A4 之外，無法完全排除誘發其他由 PXR 調控之酵素的轉運風險。併用口服避孕藥可能降低其藥效。

可能使 ceritinib 血漿濃度增加的藥物

CYP3A 和 P-gp 強效誘導劑
在健康受試者中，同時空腹投予單劑 750 mg 的 ceritinib 劑量與 rifampicin（每天 600 mg，投藥 14 天）（強效 CYP3A/P-gp 誘導劑）時，相較於 ceritinib 單獨投藥，ceritinib 的曲線下面積 (AUC_{inf}) 及最高血漿濃度 (C_{max}) 分別減少 70% 及 44%。同時投予 Zykadia 與強效 CYP3A/P-gp 誘導劑會使 ceritinib 的血漿濃度減少。應避免併用 CYP3A 強效誘導劑，包括但不限於： carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifabutin、rifampin 及聖約翰草 (*Hypericum perforatum*)。併用 P-gp 誘導劑時應特別小心。

體外測試中，ceritinib 的溶解度與 pH 值具相關性，會隨著 pH 值上升而降低其溶解度，因此降胃酸藥物 (例如質子幫浦抑制劑、H2 受體拮抗劑、制酸劑) 可能會改變 ceritinib 的溶解度，並降低其生體可用率。在一項健康受試者 (N =22) 的藥物交互作用研究中，每日服用 esomeprazole 40 毫克 (一種質子幫浦抑制劑) 持續 6 天後給予單劑量的 ceritinib 750 毫克，顯示 ceritinib 的藥量下降 (AUC_{inf} 和 C_{max} 分別降低 76% 及 79%)。然而，依據試驗 X2101 中，一項針對病人 u 次族群使用無離子幫浦抑制劑連續 6 天後，合併給予單一劑量 ceritinib 750 mg 的結果顯示，對於 ceritinib 藥量量的影響程度較健康受試者中所觀察到的作用低 (AUC [90% CI] 減少 30% [0%, 52%] 和 C_{max} [90%CI] 減少 25% [5%, 41%])，並且在每日一次給予 ceritinib 達穩定狀態後，ceritinib 的藥量並未出現具臨床意義的影響。上述觀察來自三個臨床試驗 (N= 400) 的次族群分析進一步獲得證實，顯示同時使用和未使用無離子幫浦抑制劑的病人，具有類似的穩定狀態藥量以及臨床療效和安全性。

可能因為 ceritinib 而造成其血漿濃度改變的藥物
CYP3A 和 CYP2C9 受質
根據**體外**資料，ceritinib 對於 CYP3A 受質 (midazolam) 以及 CYP2C9 受質 (diclofenac) 的代謝有競爭性抑制作用。亦觀察到時間依賴性的 CYP3A 抑制。

相較於單獨使用 midazolam，病人同時接受單劑量 midazolam (CYP3A 敏感性受質) 與三周 Zykadia (每天 750 mg 空腹劑量) 治療後，發現 midazolam 的 AUC_{inf} (90% CI) 增加 5.4 倍 (4.6, 6.3)。應避免同時投予 Zykadia 與主要經由 CYP3A 代謝的受質及已知治療指數狹窄的 CYP3A 受質 (例如：ciclosporin、dihydroergotamine、ergotamine、fentanyl、pimozide、quinidine、tacrolimus、alfentanil 及 sirolimus)。若無法避免併用，考慮降低治療指數狹窄的 CYP3A 受質的使用劑量。如果併用 warfarin 是不可避免的，則增加 INR (international normalized ratio) 監測頻率，因為 warfarin 的抗凝血作用可能會增強。

CYP2A6 和 CYP2E1 受質
根據**體外**資料，ceritinib 在臨床相關濃度下 ceritinib 亦會抑制 CYP2A6 及 CYP2E1。因此，若與主要經由這些酵素代謝的藥物同時投予時，ceritinib 有增加這些藥物血漿濃度的可能性。併用 CYP2A6 及 CYP2E1 受質時應小心注意，並仔細監測藥物不良反應。

除了 CYP3A4 之外，無法完全排除誘發其他由 PXR 調控之酵素的轉運風險。併用口服避孕藥可能降低其藥效。

可能使 ceritinib 血漿濃度減少的藥物

CYP3A 強效抑制劑
在健康受試者中，同時空腹投予單劑 450 mg 的 ceritinib 劑量與 ketoconazole (200 mg 每天 2 次，投藥 14 天)（強效 CYP3A/ P-gp 抑制劑）時，相較於 ceritinib 單獨投藥，ceritinib 的曲線下面積 (AUC_{inf}) 及最高血漿濃度 (C_{max}) 分別增加 2.9 倍及

(organic cation uptake transporter) (OCT1 或 OCT2)。因此，這些轉運蛋白不太可能發生由 ceritinib 媒介之受質抑制的臨床藥物－藥物交互作用。根據**體外**資料，ceritinib 在臨床相關濃度時，預期會抑制腸道 P-gp 以及 BCRP，因此，併用時，ceritinib 可能會使經由這些轉運蛋白轉運的藥物血漿濃度增加，併用 BCRP 受質 (例如 rosvustatin、topotecan、sulfasalazine) 以及 P-gp 受質 (digoxin、dabigatran、colchicine、pravastatin) 時應特別小心，並仔細監測藥物不良反應。

藥效學之交互作用

臨床試驗中，使用 ceritinib 曾觀察到 QT 延長的現象。因此，已知有 QT 間隔延長或可能出現 QT 間隔延長的病人使用 ceritinib 時應特別小心，包括使用抗心律不整藥品，如第 I 類 (例如 quinidine、procainamide、disopyramide) 或 第 III 類 (例如 amiodarone、sotalol、dofetilide、ibutilide) 抗心律不整藥物或其他可能導致 QT 延長的藥品，如 astemizole、domperidone、droperidol、chloroquine、halofantrine、clarithromycin、haloperidol、methadone、cisapride 及 moxifloxacin。如果與這些藥品併用，應監測 QT 間隔（請參閱 4.2 節和 4.4 節）。

藥物 / 飲食交互作用

Zykadia 應與食物一起服用。進食後，ceritinib 的生體可用率會增加（請參閱第 5.2 節）。

應指示病人避開葡萄柚與葡萄柚汁，因為它們會抑制腸壁中的 CYP3A 代謝作用，並可能會增加 ceritinib 的生體可用率。

4.6 生育能力、懷孕與授乳

具生育能力的女性

應建議正佳生育年齡的女性於接受 Zykadia 治療期間及停止治療後 3 個月內，使用高效率的避孕措施（請參閱 4.5 節）。

懷孕

目前在懷孕婦女中使用 ceritinib 的資料缺乏，或相當有限。生殖毒性的動物試驗現尚未足夠（請參閱 5.3 節）。除非該懷孕女性的臨床症狀需要 ceritinib 的治療，否則不應於懷孕期間使用 Zykadia。

哺乳

目前仍不清楚 ceritinib/ 代謝物是否會分泌至人體乳汁中。無法排除對新生兒 / 幼兒的風險。

應考慮哺乳對幼童的效益以及治療對女性病人的效益，決定是否應中斷哺乳或中斷 / 放棄 Zykadia 治療（請參閱 5.3 節）。

生育力
未知 Zykadia 導致男性及女性病人不孕的可能性（請參閱第 5.3 節）。

4.7 對駕駛及機械操作能力之影響

Zykadia 對於駕駛及機械操作能力有輕微的影響。治療期間駕駛及操作機械時應特別小心，因為病人可能會出現疲倦或是視力異常。

4.8 不良反應

安全性資料總結

以下描述的药物不良反應為來自於 7 項臨床試驗，其中包含兩個隨機、有效藥物對照組設計的第三期臨床試驗 (A2301 及 A2302)，共有 925 位 ALK 陽性之晚期 NSCLC 病人接受每日空腹服用 750 mg Zykadia 治療。

空腹服用 Zykadia 曝露時間的中位數為 44.9 週（範圍：0.1 週至 200.1 週）。

空腹服用 Zykadia 750 mg 治療的病人中，發生率 ≥10% 的藥物不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐、疲倦、肝實驗室檢測結果異常、腹瀉、食慾減退、體重減輕、便秘、皮疹、血中肌酸酐增加、血中肌酸酐增加以及貧血。

空腹服用 Zykadia 750 mg 治療的病人中，發生率 ≥5% 的第 3 至 4 級藥物不良反應為肝實驗室檢測結果異常、疲倦、嘔吐、腹瀉、噁心以及高血糖症。

在先前治療和未治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人的劑量優化試驗 A2112 (ASCEND-8) 中，隨餐服用 Zykadia 建議劑量 450 mg 組 (N = 108) 除了減少胃腸道的藥物不良反應，同時達到相似的穩定狀態藥量外，其整體安全性與空腹 750 mg 組 (N = 110) 一致。隨餐服用 Zykadia 450 mg 組之腸胃道藥物不良反應 (腹瀉 59.3%、噁心 42.6% 及嘔吐 38%；1.9% 的病人通報出現第 3/4 級事件) 發生率和嚴重度均低於空腹 750 mg 組 (腹瀉 80.0%、噁心 60.0% 及嘔吐 65.5%；17.3% 的病人通報出現第 3/4 級事件)。隨餐服用 Zykadia 450 mg 的病人中，24.1% 的病人至少有一件需要降低劑量的事件，並且 55.6% 的病人至少有一件需要中斷試驗藥物的不良事件。

藥物不良反應列表

表 2 列出 7 項臨床試驗中 (n=925)，接受 Zykadia 空腹服用 750

mg 治療的病人通報藥物不良反應的頻率分類。特定胃腸不良反應 (腹瀉、噁心和嘔吐) 的頻率，是根據每日 1 次隨餐服用 450 mg 劑量治療的病人為主 (N=108)。根據國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類列出藥物不良反應。每一個器官系統分類內的不良反應根據發生率由高排至最低。此外，使用以下慣例 (CIOMS III) 將每一個不良反應依相對應的頻率歸類。極常見 (≥ 1/10)；常見 (≥ 1/100 至 <1/10)；不常見 (≥ 1/1,000 至 <1/100)；罕見 (≥ 1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見 (< 1/10,000)；及未知 (無法以所有資料預估)。

系統器官類別 編碼用辭	Zykadia N=925 %	頻率類別
血液與淋巴系統異常		
貧血 ¹	15.2	極常見
代謝與營養異常		
食慾減退	39.5	極常見
高血糖症	9.4	常見
低磷血症	5.3	常見
眼部異常		
視力異常 ^a	7.0	常見
心臟異常		
心包膜炎 ^b	5.8	常見
心搏過慢 ^c	2.3	常見
呼吸道、胸膈與縱膈異常		
肺炎 ^d	2.1	常見
胃腸異常		
腹瀉 ^e	59.3	極常見
噁心 ^f	42.6	極常見
嘔吐 ^g	38.0	極常見
腹瀉 ^h	46.1	極常見
便秘	24.0	極常見
食道異常 ⁱ	14.1	極常見
胰臟炎 ^j	0.5	不常見
肝膽異常		
肝功能檢驗異常 ^o	2.2	常見
肝臟毒性 ⁿ	1.1	常見
皮膚與皮下組織症狀		
皮疹 ^k	19.6	極常見
腎臟與泌尿道異常		
腎衰竭 ^l	1.8	常見
腎功能不全 ^k	1.0	常見
全身症狀與注射部位症狀		
疲勞 ^m	48.4	極常見
檢查發現 </		

已在全球、多中心、隨機分配、開放性之第3期試驗 A2301 中，證實 Zykadia 用於治療局部晚期或轉移性 ALK 陽性 NSCLC 病人的療效和安全性，所處病人除了手術前或術後輔助性療法外，先前未曾接受全身性抗癌療法（包括 ALK 抑制劑）的治療。

總共 376 名病人以 1：1 的比例進行隨機分配（按 WHO 體能狀態、先前接受過的輔助性、前置式輔助性治療以及在篩選時存在 / 不存在腦轉移進行分層），接受 ceritinib（每日 1 次 750 mg，空腹）或化療（按試驗主持人之選擇，pemetrexed（500 mg/m²）併用 cisplatin（75 mg/m²）或 carboplatin（AUC 5-6）每 21 天投藥）。完成 4 個週期的化療（誘導期）且未發生惡化性疾病的病人，隨後每 21 天接受 pemetrexed（500 mg/m²）作為單一藥品維持療法。189 名病人經由隨機分配接受 ceritinib，而 187 名病人則經由隨機分配接受化療。

年齡中位數為 54 歲（全距：22 至 81 歲）；78.5% 的病人小於 65 歲。共有 57.4% 的病人為女性，53.7% 的試驗族群為高加索人、42.0% 為亞洲人、1.6% 為黑人 and 2.6% 的其他種族。絕大多數病人患有腺癌（96.5%）且從不吸菸或是已戒菸（92.0%）。在 37.0%/56.4%/64.4% 的病人中，其美國東岸癌症臨床研究合作組織（ECOG）體能狀態分數分別為 0/1/2，且在基期時有 32.2% 患有腦轉移。基期時發生腦轉移的病人中有 59.5% 先前未曾接受過腦部放射線治療。對於有症狀性 CNS（中樞神經系統）轉移，且在神經學上不稳定或篩選前 2 週內需要調升類固醇劑量以控制 CNS 症狀的病人，則排除於本試驗之外。

若試驗主持人判定繼續接受試驗治療符合臨床效益，允許病人在初始惡化後繼續接受指定的試驗治療。隨機分配至化療組的病人經由盲性獨立審查委員會（BIRC）確認發生實體腫瘤反應評估標準（RECIST1）定義之疾病惡化時，可轉而給予 ceritinib 治療。化療組 145 名停用治療的病人中有 105 名（72.4%）隨後使用 ALK 抑制劑做為第一線抗腫瘤療法。其中 有 81 名病人接受 ceritinib 治療。

追蹤期的中位數為 19.7 個月（從隨機分配到資料截止日）。

本試驗有達到其主要目標，經由 BIRC 證實，無惡化存活期（PFS）獲得具統計意義的顯著改善（請參閱表 3 和圖 1）。根據試驗主持人的評估，ceritinib 的 PFS 效益在不同子族群（包括年齡、性別、種族、吸菸類別、ECOG 體能狀態和疾病負擔）之間均為一致。

整體存活率（OS）的數據至 107 名病人死亡時仍不完整，這大約為最終 OS 分析所需事件數的 42.3%。

試驗 A2301 的療效數據彙整於表 3 中，PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲線分別示於圖 1 和圖 2 中。

Ceritinib (N=189)	化療 (N=187)
無惡化存活期（根據 BIRC 評估結果）	
事件數，n（%）	89（47.1） 113（60.4）
中位數（月） ^a (95% CI)	16.6（12.6, 27.2） 8.1（5.8, 11.1）
HR（95% CI) ^a	0.55（0.42, 0.73）
p 值 ^b	<0.001
整體存活率^c	
事件數，n（%）	48（25.4） 59（31.6）
中位數（月） ^d (95% CI)	NE（29.3, NE） 26.2（22.8, NE）
第 24 個月的 OS 率 ^d ，e	70.6（62.2, 77.5） 58.2（47.6, 67.5）
HR（95% CI) ^a	0.73（0.50,1.08）
p 值 ^b	0.056
腫瘤反應（根據 BIRC 判定結果）	
客觀反應率（95% CI)	72.5%（65.5, 78.7） 26.7%（20.5, 33.7）
反應時間（根據 BIRC 判定結果）	
有反應者數 ^d	137 50
中位數（月） ^d (95% CI)	23.9（16.6, NE） 11.1（7.8, 16.4）
第 18 個月的無事件率 ^d ，e	59.0（49.3, 67.4） 30.4（14.1, 48.6）
HR（95% CI)	
HR = 危險比；CI = 信賴區間；BIRC = 盲性獨立審查委員會；NE = 不可評估；CR = 完全反應；PR = 部分反應	
^a 根據 Cox 比例風險分析。	
^b 根據分層對數等級檢定。	
^c OS 分析並未針對交叉進行調校。	
^d 使用 Kaplan-Meier 法進行估計。	

圖 1 ASCEND-4（試驗 A2301）- 經由 BIRC 評估的無惡化存活期之 Kaplan-Meier 圖

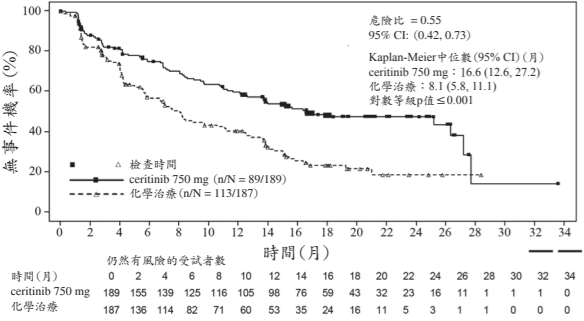
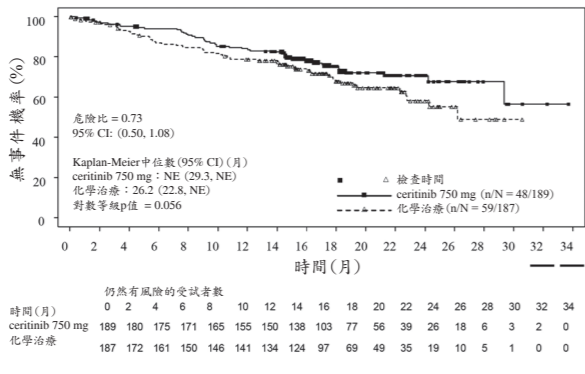


圖 2 ASCEND-4（試驗 A2301）- 整體存活之 Kaplan-Meier 圖



病人通報結果問卷（肺癌症狀評分 (LCSS)、歐洲癌症研究與治療組織生活品質 Q3 項核心問卷 (EORTC-QLQ-C30 [C30])、生活品質肺癌症狀專用單元問卷 (EORTC QLQ-LC13 [LC13]) 和歐洲生活品質 5 面向 5 等級問卷 (EQ-5D-5L)) 是由 ceritinib 組和化療組之 80% 或以上病人完成試驗期間之大多數時間點的所有問卷調查而得。

根據肺癌症狀評分 (LCSS) (HR = 0.61, 95% CI: 0.41, 0.90) 的咳嗽、疼痛和呼吸困難等綜合指標以及 QLQ-LC13（生活品質肺癌症狀專用單元問卷）(HR = 0.48, 95% CI: 0.34, 0.69) 量表所見，相較於化療，Ceritinib 顯著延長肺癌特異性症狀惡化的時間。ceritinib 組的 LC13 綜合指標（疼痛、咳嗽、呼吸急促）明顯惡化之中位時間為 23.6 個月（95% CI：20.7, NE），化療組則為 12.6 個月（95% CI：8.9, 14.9）。Ceritinib 組病人在一般生活品質和整體健康狀態測量上 (LCSS [p < 0.001]、QLQ-C30 [p < 0.001] 和 EQ-5D-5L 指標 [p < 0.001]) 皆顯示有優於化療組之顯著改善。

在試驗 A2301 中，44 名在基期時患有可測量腦轉移和至少進行過一次基期後腦部放射學評估的病人（在 ceritinib 組有 22 名，而在化療組中有 22 名病人）由 BIRC 神經放射科醫師依據調整過的 RECIST 1.1 版（意即，腦部至多 5 處病灶）對其進行顱內反應評估。ceritinib 的顱內 ORR (OIRR) (72.7%、95% CI：49.8, 89.3) 高於化療組 (27.3%、95% CI：10.7, 50.2)。BIRC 使用 RECIST 1.1 版對於有腦轉移和無腦轉移的病人子族群進行判定，其結果顯示 ceritinib 組的 PFS 中位數比化療組較長。有腦轉移病人的 PFS 中位數 ceritinib 組為 10.7 個月（95% CI：8.1, 16.4），化療組為 6.7 個月（95% CI：4.1, 10.6），HR = 0.70 (95% CI：0.44, 1.12)。無腦轉移病人的 PFS 中位數 ceritinib 組為 26.3 個月（95% CI：15.4, 27.7），化療組為 8.3 個月（95% CI：6.0, 13.7），HR = 0.48 (95% CI：0.33, 0.69)。先前曾接受治療的 ALK 陽性、局部晚期或轉移性 NSCLC - 隨機分配之第 3 期試驗 A2303 (ASCEND-5)

已在全球性、多中心、隨機分配、開放性之第 3 期試驗 A2303 中，證實 Zykadia 用於治療局部晚期或轉移性 ALK 陽性 NSCLC 病人的療效和安全性，所處病人曾接受 crizotinib 的治療。總共納入 231 名患有晚期 ALK 陽性，並曾接受過 crizotinib 和化療（一或兩種療法，其中包括一種含鉑雙療法）治療的 NSCLC 病人於分析中。115 名病人經由隨機分配接受 ceritinib，而 116 名病人經由隨機分配接受化療（73 名病人接受 docetaxel，40 名病人接受 pemetrexed）。在 ceritinib 組中，有 115 名病人接受每日 1 次空腹服用 750 mg 治療。年齡中位數為 54.0 歲（範圍：28 至 84 歲）；77.1% 的病人小於 65 歲。共有 55.8% 的病人為女性。64.5% 的試驗族群為高加索人、29.4% 為亞洲人、0.4% 為黑人和 2.6% 的其他種族。絕大多數病人患有腺癌（97.0%）且從不吸菸或是已戒菸（96.1%）。在 46.3%/47.6%/61.6% 的病人中，其 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 體能狀態分數分別為 0/1/2，且在基期時有 58.0% 患有腦轉移。所有病人先前均曾接受過 crizotinib 治療。除了一名病人外，所有病人均接受過用於治療晚期疾病的化療（包括含鉑雙重療法）；11.3% 的 ceritinib 組病人和 12.1% 的化療組病人接受過兩種用於治療晚期疾病的化療。

若試驗主持人判定繼續接受試驗治療符合臨床效益，允許病人在開始惡化後繼續接受指定的試驗治療。隨機分配到化療組的病人可在 BIRC 確認發生 RECIST 1 定義的疾病惡化時，轉而接受 ceritinib。

追蹤期的中位數為 16.5 個月（從隨機分配到資料截止日）。本試驗有達到其主要目標，經由 BIRC 證實，ceritinib 組相較於化療組其風險估計降低了 51% 且 PFS 達到具統計意義的顯著改善（請參閱表 4 和圖 3）。Zykadia 的 PFS 效益在不同子族群中具有一致性，包括年齡、性別、種族、吸菸類別、ECOG 體能狀態和是否有腦轉移或先前對 crizotinib 的反應。PFS 效益經由當地試驗主持人評估，以及整體反應率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR) 分析後亦獲得進一步的支持。

OS 的數據至 ceritinib 組有 48 事件 (41.7%) 及化療組有 50 事件 (43.1%) 時仍不完整，此時大約達到最終 OS 分析所需事件數的 50%。此外，試驗治療停止後，化療組中有 81 名病人 (69.8%) 隨後接受 Zykadia 治療。試驗 A2303 的療效數據彙整於表 4 中，PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲線分別示於圖 3 和圖 4 中。

Ceritinib (N = 115)	化療 (N = 116)
追蹤期間	16.5
中位數（月）（最小值 - 最大值）	(2.8 – 30.9)

事件數，n（%）	83（72.2%） 89（76.7%）
中位數，月（95% CI)	5.4（4.1, 6.9） 1.6（1.4, 2.8）
HR（95% CI) ^a	0.49（0.36, 0.67）
p 值 ^b	<0.001
整體存活率^c	
事件數，n（%）	48（41.7%） 50（43.1%）
中位數，月（95% CI)	18.1（13.4, 23.9） 20.1（11.9, 25.1）
HR（95% CI) ^a	1.00（0.67,1.49）
p 值 ^b	0.496
腫瘤反應（根據 BIRC 判定結果）	
客觀反應率（95% CI)	39.1%（30.2, 48.7） 6.9%（3.0, 13.1）
反應持續時間	
有反應者數 ^d	45 8
中位數（月） ^d (95% CI)	6.9（5.4, 8.9） 8.3（3.5, NE）
9 個月時的無事件機率估計值 ^d (95% CI)	31.5% 45.7%
HR（95% CI)	(16.7%, 47.3%) (6.9%, 79.5%)

HR = 危險比；CI = 信賴區間；BIRC = 盲性獨立審查委員會；NE = 無法估計

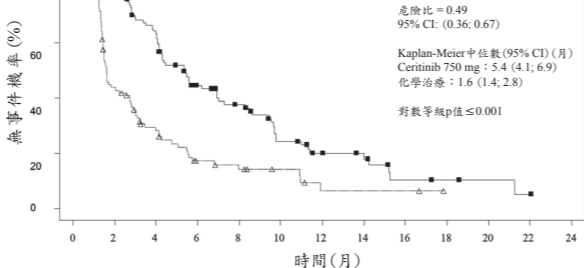
^a根據 Cox 比例風險分析。

^b根據分層對數等級檢定。

^cOS 分析並未針對交叉的潛在干擾效應作調整。

^d使用 Kaplan-Meier 法進行估計。

圖 3 ASCEND-5（試驗 A2303）- 經由 BIRC 評估的無惡化存活期之 Kaplan-Meier 圖



病人通報結果問卷之收集乃使用 EORTC QLQ C30/LC13、LCSS 及 EQ-5D-5L。Ceritinib 組和化療組有 75% 或以上的病人完成了試驗期間大多數時間點的 LCSS 問卷調查。相較於化療，接受 Zykadia 治療後大多數的肺癌特異性症狀皆獲得顯著的改善 (LCSS 六項症狀中有四項以及 QLQ-LC13 症狀評分 12 項中有 10 項)。Ceritinib 能顯著延長肺癌特異性症狀特別是咳嗽、疼痛和呼吸困難的惡化時間 (ceritinib 組的綜合指標 LCSS：HR = 0.40, 95% CI：0.25, 0.65，出現惡化 [TTD] 的中位時間為 18 個月 [95% CI：13.4, NE] 相對於化療組為 4.4 個月 [95% CI：1.6, 8.6]；ceritinib 組的 LC13：HR = 0.34, 95% CI：0.22 - 0.52、TTD 中位時間為 11.1 個月 [95% CI：7.1, 14.2] 相對於化療組為 2.1 個月 [95% CI：1.0 - 5.6])。相較於化療，EQ-5D 問卷顯示 Zykadia 的整體健康狀況有顯著改善。

在試驗 A2303 中，133 名基期有腦轉移的病人 (Zykadia 組 66 名及化療組 67 名) 由 BIRC 神經放射科醫師依據調整過的 RECIST 1.1 版（意即，腦部至多 5 處病灶）對其進行顱內反應評估。在基期和至少一次基期後評估中，ceritinib 中患有腦部可測量疾病病人的顱內 ORR (OIRR) (35.3%、95% CI：14.2, 61.7) 高於化療組 (5.0%、95% CI：0.1, 24.9)。BIRC 使用 RECIST 1.1 版對於有腦轉移和無腦轉移的病人子族群進行判定，其結果顯示 ceritinib 組的 PFS 中位數比化療組要長。有腦轉移病

人的 PFS 中位數 ceritinib 組為 4.4 個月（95% CI：3.4, 6.2），化療組為 1.5 個月（95% CI：1.3, 1.8），HR = 0.54 (95% CI：0.36, 0.80)。無腦轉移病人的 PFS 中位數 ceritinib 組為 8.3 個月（95% CI：4.1, 14.0），化療組為 2.8 個月（95% CI：1.4, 4.1），HR = 0.41 (95% CI：0.24, 0.69)。

劑量優化試驗 A2112 (ASCEND-8)

一項多中心、開放性的劑量優化試驗 A2112 (ASCEND-8) 中，評估隨餐服用 Zykadia 450 mg 的療效。147 名先前未接受治療的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人，隨機分配接受每日一次隨餐服用 Zykadia 450 mg (N = 73) 或每日一次空腹服用 Zykadia 750 mg (N = 74)，利用 VENTANA IHC 免疫組織化學染色 (IHC) 鑑定 ALK 呈陽性反應。此試驗的關鍵次要療效指標，是由盲性獨立審查委員會 (BIRC) 依據 RECIST 1.1 評估的整體反應率 (ORR)。先前未接受治療的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人兩組，隨餐服用 Zykadia 450 mg 組 (N=73) 及空腹服用 Zykadia 750 mg 組 (N=74) 的族群特性為：平均年齡 54.3 歲和 51.3 歲，年齡小於 65 歲 (78.1% 和 83.8%)、女性 (56.2% 和 47.3%)、高加索人 (49.3% 和 54.1%)、亞洲人 (39.7% 和 35.1%)、從未或過去吸煙者 (90.4 和 95.9%)、WHO PS 為 0 或 1 分 (91.7% 和 91.9%)、組織學診斷為腺癌 (98.6% 和 93.2%) 和腦轉移 (32.9% 和 28.4%)。

ASCEND-8 的療效結果概要如下表 5 所示。

療效參數	Zykadia 隨餐服用 450 mg (N=73)	Zykadia 空腹服用 750 mg (N=74)
整體反應率 (ORR = CR+PR)，n (%) (95% CI)^a	57 (78.1) (66.9, 86.9)	56 (75.7) (64.3, 84.9)
BIRC：盲性獨立審查委員會；CI：信賴區間		
CR、PR 是以在第一次達到反應標準之後 4 週以上再次評估確認		
整體反應率是由 BIRC 依據 RECIST 1.1 評估確定		
^a 95% 精確的二項式分布信賴區間		

單組試驗 X2101 與 A2201

已於兩項全球性、多中心、開放性的單組試驗中（試驗 X2101 及試驗 A2201），探討 Zykadia 用於 ALK 陽性且曾接受 ALK 抑制劑治療之 NSCLC 病人的效果。

這些試驗的主要療效指標為整體反應率 (ORR)，其定義為最佳反應為完全反應 (CR) 或部分反應 (PR) 的病人比例，必須在第一次達到反應標準之後 4 週以上再次評估確認。其他評估包括由試驗主持人和盲性的獨立審查委員會 (BIRC) 評估的反應持續時間 (DOR) 和疾病無惡化存活期 (PFS)，以及總存活期 (OS)。腫瘤評估乃根據實體腫瘤反應評估標準 (RECIST) 1.0 版（試驗 X2101) 與 RECIST 1.1 版（試驗 A2201) 加以評估。試驗 X2101 為第 1 期試驗，其中包括劑量漸增期以及空腹服用 750 mg 的延伸期。所有納入本試驗的病人均罹患局部晚期或轉移性癌症，且經過標準治療後疾病惡化。共納入 246 位 ALK 陽性 NSCLC 病人，並以空腹服用 Zykadia 750 mg 治療；其中有 163 位曾接受 ALK 抑制劑治療，83 位未曾接受 ALK 抑制劑。

163 位曾接受 ALK 抑制劑治療的 ALK 陽性 NSCLC 病人中，其年齡中位數為 52 歲（範圍：24 - 80 歲）；86.5% 的病人未滿 65 歲，共有 54% 的病人為女性。多數病人為高加索人 (66.3%) 或亞洲人 (28.8%)。絕大多數病人患有腺癌 (93.3%) 且從不吸菸或是已戒菸 (96.9%)。所有病人於納入本試驗之前曾接受至少一種療法，其中 16.0% 的病人曾接受一種療法，84% 的病人曾接受兩種以上的療法。

試驗 A2201 為第 2 期試驗，設計用以評估 750 mg ceritinib 對於局部晚期或轉移性 ALK 陽性 NSCLC 病人的療效與安全性。試驗 A2201 納入了 140 位接受 1 線至 3 線細胞毒性化學治療後，接著接受 crizotinib 治療且 crizotinib 治療期間疾病惡化的病人。

試驗 A2201 中，病人的年齡中位數為 51 歲（範圍：29 至 80 歲）；87.1% 的病人未滿 65 歲。共有 50.0% 的病人為女性。多數病人為高加索人 (60.0%) 或亞洲人 (37.9%)。絕大多數病人患有腺癌 (92.1%)。

試驗 X2101 與 A2201 的主要療效結果

表 6 彙整了兩項試驗的主要療效資料。在此分析時間點，試驗 X2101 及 A2201 的整體存活期 (OS) 資料仍不夠完整。

	試驗 X2101 ceritinib 750 mg N=163	試驗 A2201 ceritinib 750 mg N=140
追蹤期間	10.2	14.1
中位數（月）（最小值 - 最大值）	(0.1 – 24.1)	(0.1 – 35.5)
整體反應率		
試驗主持人（95% 信賴區間）	56.4%（48.5, 64.2）	40.7%（32.5, 49.3）
BIRC（95% 信賴區間）	46.0%（38.2, 54.0）	35.7%（27.8, 44.2）
反應持續時間^a		
試驗主持人	8.3（6.8, 9.7）	10.6（7.4, 14.7）
（月，95% 信賴區間）		
BIRC（月，95% 信賴區間）	8.8（6.0, 13.1）	12.9（9.3, 18.4）
無惡化存活期		
試驗主持人（月，95% 信賴區間）	6.9（5.6, 8.7）	5.8（5.4, 7.6）
BIRC（月，95% 信賴區間）	7.0（5.7, 8.7）	7.4（5.6, 10.9）
整體存活期	16.7（14.8, NE）	15.6（13.6, 24.2）
（月，95% 信賴區間）		

NE = 無法估算
試驗 X2101：依據 RECIST 1.0 版評估反應
試驗 A2201：依據 RECIST 1.1 版評估反應
^a 僅包括經確認為 CR、PR 的病人

腦轉移病人

於試驗 X2101 與 A2201 中，分別有 60.1% 與 71.4% 的腦轉移病人。基期時有腦轉移病灶之病人的 ORR、DOR 以及 PFS（由 BIRC 評估）與這些試驗中整體病人族群的 ORR、DOR 以及 PFS 一致。

非腺癌組織學

對於 ALK 陽性，病理非腺癌組織的 NSCLC 病人的資訊有限。

老年人

目前關於老年病人的療效資料有限。目前沒有超過 85 歲病人的療效資料。

5.2 藥動學特性

病人接受單劑口服治療，約在 4 至 6 小時後達到 ceritinib 的最高血漿濃度 (C_{max})。根據糞便中的代謝百分比，估計口服吸收率 ≥ 25%。但目前尚無法決定 ceritinib 的絕對生體可用率。

進食後，ceritinib 的全身曝露量會增加。進食低脂餐（約含 330 卡路里和 9 克脂肪）及高脂餐（約含 1000 卡路里和 58 克脂肪）後，服用單劑 500 mg ceritinib（膠囊），與空腹狀態相較，ceritinib 的 AUC_∞ 數值分別增加 58% 及 73%（C_{max} 約增加 43% 及 41%）。一項比較隨餐（約 100 至 500 大卡以及 1.5 至 15 克脂肪）授予每日劑量 450 mg 或 600 mg 與空腹授予每日劑量 750 mg Zykadia 之劑量優化試驗 A2112 (ASCEND-8) 中，於穩定狀態下觀察到之隨餐服用 450 mg 組 (N=36) 與空腹 750 mg 組 (N=31) 全身性曝露量，沒有臨床意義上的差異，僅穩定狀態 AUC（90% CI）略為增加 4%（-13%, 24%）以及 C_{max}（90% CI）略為增加 3%（-14%, 22%）。相較於此，隨餐服用 600 mg 組 (N=30) 之穩定狀態 AUC（90% CI）與 C_{max}（90% CI）分別高於空腹 750 mg 組 24%（3%, 49%）及 25%（4%, 49%）。Zykadia 每日最大建議劑量為 450 mg 隨餐服用。

病人接受空腹口服劑量 ceritinib 投藥後，ceritinib 的血漿曝露量（以 C_{max} 及 AUC_∞ 表示）在 50 至 750 mg 的劑量範圍內呈現劑量等比例性的增加，當重複每日給藥後約 15 天可達到血中穩定狀態，約給藥三週後，體內曝露累積比例為 6.2 倍，顯示多劑量給藥後，體內曝露量高於劑量比例性的增加。

分佈
生體外，ceritinib 與人類血漿蛋白的結合率約為 97%，從 50 ng/ml 至 10,000 ng/ml 間呈現非濃度依賴性。空腹服用單劑 Zykadia 750 mg 後，病人的疑似分布體積 (Vd/F) 為 4230 L。相對於血漿，ceritinib 分佈於紅血球等較偏多，平均體外血液對血漿的比值為 1.35。體外試驗顯示 ceritinib 為 P-糖蛋白 (P-gp) 的受質，但非乳癌抗癌性蛋白 (BCRP) 或多重抗藥性蛋白 2 (MRP2) 的受質。顯示 ceritinib 的體外被動通透性很低。

在大鼠中，ceritinib 可通過完整的血腦障壁，腦中對照中曝露量 (AUC_∞) 比值約為 15%。目前無相關資料顯示人體中對血中曝露量的比值。

生體轉化

體外試驗證實 CYP3A 為參與 ceritinib 代謝清除的主要酵素。空腹口服授予單劑劑量為 750 mg 的放射性 ceritinib 後，ceritinib 為人體血漿中主要的循環成份 (82%)。血漿中共找到 11 種低濃度的循環代謝產物。各種代謝產物於放射性 AUC 比例中均 ≤ 2.3%。在健康受試者中發現的主要生物轉化路徑包括單氧化反應 (mono-oxygenation)、O-脫烷基反應 (O-dealkylation) 及 N-甲基化反應 (N-formylation)。主要生物轉化產物的次級生物轉化路徑包括葡萄糖醣酸化反應 (glucuronidation) 及脫氫反應 (dehydrogenation)。亦觀察到在 O-去烷基反應後的 ceritinib 上添加硫酸鹽基之代謝。

排除

在空腹口服 400 至 750 mg 單劑量 ceritinib 後，ceritinib 的血漿排除半衰期 (T_{1/2}) 幾何平均介於 31 至 41 小時之間。Ceritinib 每日口服給藥下，在約第 15 天時達到穩定狀態，其後即維持穩定，每日給藥 3 週後累積比的幾何平均均為 6.2。每日口服給藥 750 mg 後，於穩定狀態下 ceritinib 的清除率 (CL/F) 幾何平均 (33.2 公升 / 小時)，低於授予單劑量 750 mg (88.5 公升 / 小時)，顯示 ceritinib 表現