

- **Zykadia(ceritinib)胶囊使用说明书 2014 年第一版**

批准日期：2014 年 4 月 29 日；公司：Novartis 药业公司

批准的**突破性治疗药物**提前 4 个月完成目标日期审评

FDA 的药物评价和研究中心血液学和肿瘤学产品室主任 Richard Pazdur 医学博士说：“今天的批准说明对某种疾病分子通路的更多了解如何能导致发展目标这些通路的特异性治疗”。“它还表明 FDA 的承诺与企业合作加快药物的开发、审评和批准，反映了突破性治疗程序的承诺。”

Zykadia 是接受 FDA 批准的第四个突破性治疗指定。FDA 授权 Zykadia 突破性治疗指定，优先审评和孤儿产品指定加速批准程序

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205755s0001b1.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 ZYKADIA 所需所有资料。

请参阅 ZYKADIA 完整处方资料。

ZYKADIA™(ceritinib)胶囊，为口服使用

美国初次批准：2014

适应证和用途

ZYKADIA 是一种激酶抑制剂适用为对克唑替尼[crizotinib]治疗后已进展或不能耐受的间变性淋巴瘤激酶(ALK)-阳性转移非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗。这个是一种是在根据肿瘤反应率和反应时间在加速批准下被批准的。尚未确定生存或疾病-相关症状改善。可能依验证性试验临床获益证实和描述情况而确定继续批准这个适应证。(1)

剂量和给药方法

每天 1 次口服 750 mg。空腹给予 ZYKADIA(即，不要餐后 2 小时内给予)。(2.1)

剂型和规格

胶囊：150 mg (3)

禁忌证

无(4)

警告和注意事项

(1) 严重和持续胃肠道毒性：在 38%患者由于发生腹泻，恶心，呕吐或腹痛调整剂量。如止抗吐药或止泻药无反应不给药，然后减低 ZYKADIA 剂量。(2.2, 5.1)

- (2) 肝毒性：ZYKADIA 可能致肝毒性。至少每月监测肝实验室检验。不给药然后减低剂量，或永久终止 ZYKADIA。(2.2, 5.2)
- (3) 间质性肺疾病(ILD)/肺炎：在 4%患者中发生。在被诊断有治疗相关 ILD/肺炎患者中永久终止 ZYKADIA。(2.2, 5.3)
- (4)QT 间期延长：ZYKADIA 可能致 QTc 间期延长。监测心电图和电解质 in 患者有充血性心脏衰竭，缓慢性心律失常，电解质异常，或患者正在用药物已知延长 QTc 间期。不给药然后减低剂量，或永久终止 ZYKADIA。(2.2, 5.4)
- (5) 高血糖：ZYKADIA 可能致高血糖。监测葡萄糖和如指示开始或优化抗高血糖药物。不给药然后减低剂量，或永久终止 ZYKADIA。(2.2, 5.5)
- (6) 心动过缓：ZYKADIA 可能致心动过缓。定期监测心率和血压。不给药然后减低剂量，或永久终止 ZYKADIA。(2.2, 5.6)
- (7) 胚胎胎儿毒性：ZYKADIA 可能致胎儿危害。告知有生殖潜能女性对胎儿潜在风险。(5.7, 8.1, 8.7)

不良反应

最常见不良反应(发生率至少 25%)为腹泻，恶心，转氨酶升高，呕吐，腹痛，疲乏，食欲减退，和便秘。(6)

为报告怀疑不良反应，联系 Novartis Pharmaceuticals Corporation 电话 1-888-669-6682 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

- (1) CYP3A 抑制剂和诱导剂：避免 ZYKADIA 与强 CYP3A 抑制剂或诱导剂的同时使用。如不可避免同时使用某种强 CYP3A 抑制剂，减低 ZYKADIA 的剂量。(2.3, 7.1)
- (2) CYP3A 和 CYP2C9 底物：避免 ZYKADIA 与有狭窄治疗指数的 CYP3A 或 CYP2C9 底物同时使用。(7.2)

完整处方资料

1 适应证和用途

ZYKADIA 适用为有间变性淋巴瘤激酶(ALK)-阳性转移对克唑替尼进展或不能耐受的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗。

这个适应证是加速批准程序下根据肿瘤反应率和反应时间被批准的[见临床研究(14)]。尚未确定对生存或疾病相关症状的改进。继续批准该适应证可能根据在验证性试验中验证和描述临床受益情况而定。

2 剂量和给药方法

2.1 剂量和给药

ZYKADIA 的推荐剂量为 750 mg 每天 1 次口服直至疾病进展或不可接受的毒性，在空腹给予 ZYKADIA(即，不要在进餐的 2 小时内给予)[见临床药理学(12.3)]。

对有中度至严重肝受损患者尚未确定推荐剂量[见特殊人群中使用(8.6)]。

如一剂 ZYKADIA 丢失，弥补除非下一剂在 12 小时内。

2.2 对不良反应剂量调整

表 1 提供对不良反应时 ZYKADIA 剂量调整的建议。

约 60%患者在推荐剂量开始治疗需要至少一次剂量减低而至首次剂量减低中位时间为 7 周。对不能耐受每天 300 mg 的患者终止 ZYKADIA。

表 1: ZYKADIA 给药中断，减低，或终止建议

标准	ZYKADIA 给药
● ALT或AST升高大于5 times ULN5倍 ● 总胆红素升高小于或等于ULN 2倍	不给直至恢复至基线或小于或等于ULN 3倍, 然后用150 mg减低剂量恢复ZYKADIA。
● ALT或AST升高大于ULN 3倍 ● 总胆红素升高大于ULN 2倍不存在淤积或溶血	永久终止ZYKADIA.
任何级别治疗-相关 ILD/肺炎	永久终止ZYKADIA.
对至少2分开ECGsQTc间期大于500 msec	如基线QTc大于或等于481 msec不给直至QTc间期小于481 msec或恢复至基线然后用减低剂量150 mg恢复ZYKADIA
QTc间期延长与尖端扭转或多形性室性心动过速或严重心律失常体征/症状组合	永久终止ZYKADIA.
严重或不可耐受恶心，呕吐或腹泻尽管优化止吐或止泻治疗	不给直至改进，然后用减低剂量150 mg恢复ZYKADIA
持续高血糖大于250 mg/dL尽管优化抗高血糖治疗	不给直至高血糖被适当控制，然后用减低剂量150 mg恢复ZYKADIA。 如用优化药物处理适当高血糖控制未实现，终止ZYKADIA。
不危及生命症状性心动过缓	不给直至恢复至无症状心动过缓或至心率60 bpm或以上，评价已知致心动过缓同时药物，和调整ZYKADIA剂量。
需要干预临床重要心动过缓或危及生命心动过缓 在患者用已知致心动过缓或已知致低血压药物同时药物。	不给直至恢复无症状心动过缓或心率60 bpm或以上。 如同时药物可被调整或终止，用减低剂量150 mg恢复ZYKADIA，与频繁监视。
没有服用同时也已知致心动过缓或已知致低血压药物患者危及生命心动过缓，	永久终止ZYKADIA.

CTCAE，对不良事件常用名词版本v4.03。ALT，谷丙转氨酶；AST，天门冬氨酸氨基转移酶；ULN，正常上限；ILD，间质性肺疾病；ECG，心电图

2.3 对强 CYP3A4 抑制剂调整剂量

用 ZYKADIA 治疗期间避免同时使用强 CYP3A 抑制剂[见药物相互作用 (7.1)和临床药理学 (12.3)]。

如一种强 CYP3A 抑制剂的同时使用是不可避免的，减低 ZYKADIA 剂量约三分之一，取整至最近 150 mg 剂量强度。强 CYP3A 抑制剂终止后，恢复开始用强 CYP3A4 抑制剂以前 ZYKADIA 剂量。

3 剂型和规格

150 mg 硬明胶胶囊与不透明蓝帽和不透明白体含 a 白至灰白色粉。不透明蓝帽用黑墨汁标记有“LDK 150MG”和不透明白体用黑墨汁标记有“NVR”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 严重和持续胃肠道毒性

研究 1 中用 ZYKADIA 治疗 255 例患者的 96% 发生腹泻，恶心，呕吐，或腹痛包括 14% 严重病例患者。38% 患者由于腹泻，恶心，呕吐，或腹痛发生调整剂量。监视和用标准医护处置患者，包括指示时止泻药，止吐药，或补液。根据不良药物反应的严重程度，如表 1 内描述不给 ZYKADIA 与在减低剂量恢复[见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6)]。

5.2 肝毒性

用 ZYKADIA 治疗患者发生药物-诱发肝毒性。研究 1 中 255 例患者的 27% 发生谷丙转氨酶 (ALT) 升高大于正常上限 (ULN) 5 倍。一例患者 (0.4%) 由于转氨酶升高和黄疸需要永远终止。

监视有肝实验室测试包括 ALT，天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)，和总胆红素每月 1 次和当临床指示，发生转氨酶升高患者中更频测试。根据不良药物反应的严重程度，如表 1 所述不给 ZYKADIA 与减低剂量恢复，或永久终止 ZYKADIA[见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6)]。

5.3 间质性肺疾病 (ILD)/肺炎

用 ZYKADIA 治疗患者中可能发生严重，危及生命，或致命性 ILD/肺炎。在研究 1 中，255 例用 ZYKADIA 治疗患者 4% 中报道肺炎。在研究 1 中 3% 患者中报道 CTCAE 3 或 4 级 ILD/肺炎，和 1 例患者 (0.4%) 报道致命性 ILD/肺炎。在研究 1 中 1% 患者由于 ILD/肺炎终止 ZYKADIA。

对患者监视肺部症状指示性 ILD/肺炎。除外 ILD/肺炎其他潜在原因，和在被诊断有治疗相关 ILD/肺炎患者永久终止 ZYKADIA[见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6)]。

5.4 QT 间期延长

用 ZYKADIA 治疗患者发生 QTc 间期延长。在研究 1 中 255 例患者中有 3% 经受 QTc 间期延长超过基线大于 60 msec。跨越 ZYKADIA 的开发计划，1/304 例患者 (小于 1%) 用 ZYKADIA 治疗剂量范围从 50 至 750 mg 被发现有 QTc 大于 500 msec 和 3% 患者有 QTc 从基线延长大于 60 msec。一项药代动力学分析提示 ZYKADIA 致浓度-依赖性 QTc 间期延长。

当可能时，在有先天性长 QT 综合征患者避免使用 ZYKADIA。有充血性心脏衰竭，缓慢性心律失常，电解质异常患者，或用药物已知延长 QTc 间期患者定期进行监视心电图 (ECGs) 和电解质。对至少 2 次分开独立 ECGs 发生 QTc 间期大于 500 msec 的患者不给 ZYKADIA 直至 QTc 间期小于 481 msec 或恢复至基线，如 QTc 间期是大于或等于 481 msec，那么如同表 1 所述在减低剂量恢复 ZYKADIA。当患者发生 QTc 间期延长与尖端扭转 [Torsade de pointes] 或多形性室性心动过速 [polymorphic ventricular tachycardia] 或严重心律失常的体征/症状的组合时永久终止 ZYKADIA[见剂量和给药方法 (2.2) 和临床药理学 (12.2)]。

5.5 高血糖

接受 ZYKADIA 患者可能发生高血糖。在研究 1 中，CTCAE 3-4 级高血糖，根据实验室值，发生在 255 例患者的 13%。在有糖尿病或葡萄糖不耐受患者中 CTCAE 3-4 级高血糖的风险增加 6-倍和用皮质激素患者风险增加 2-倍。

当临床指示监视血清葡萄糖水平。当指示开始或优化抗高血糖药物。根据不良药物反应严重程度，不给 ZYKADIA 直至高血糖被适当控制，然后如表 1 所述减低剂量恢复 ZYKADIA。如不能用药物处理实现适当控制血糖，永久终止 ZYKADIA[见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6)]。

5.6 心动过缓

接受 ZYKADIA 患者可能发生心动过缓。在研究 1 中，窦性心动过缓，被定义为心率小于 50 跳每分，被注意到为 255 例患者的 1%新发现。在研究 1 中 3%患者报道心动过缓。

避免用 ZYKADIA 与其他已知致心动过缓可能程度药物(如， β -阻断剂，非二氢吡啶钙通道阻断剂，可乐定[clonidine]，和地高辛[digoxin])联用。定期监视心率和血压。在症状性心动过缓病例不是危及生命，不给 ZYKADIA 直至恢复至无症状心动过缓或至心率 60 bpm 或以上，评价同时药物使用，和调整 ZYKADIA 的剂量。如没有同时药物被鉴定对危及生命心动过缓永久终止 ZYKADIA；但是，如与已知致心动过缓或低血压同时药物关联，不给 ZYKADIA 直至恢复无症状心动过缓或至心率 60 bpm 或以上，而如同时药物可被调整或终止，如表所述在减低剂量恢复 ZYKADIA 恢复至无症状心动过缓或至心率 60 bpm 或以上，与频繁监视[见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6)]。

5.7 胚胎胎儿毒性

根据其作用机制，ZYKADIA 当被给予妊娠妇女可能致胎儿危害。在动物研究中，在器官形成期大鼠和兔给予 ceritinib 在母体血浆暴露低于推荐人最大剂量每天 750 mg 时在大鼠和兔中致骨骼异常。忠告有生殖潜能妇女对胎儿潜在危害[见特殊人群中使用时 (8.1)]。忠告有生殖潜能女性用 ZYKADIA 治疗期间和完成治疗后至少 2 周使用有效避孕[见特殊人群中使用时 (8.7)]。

6 不良反应

在说明书其他节中更详细讨论以下不良反应：

- 严重和持续胃肠道毒性[见警告和注意事项 (5.1)]
- 肝毒性[见警告和注意事项 (5.2)]
- 间质性肺疾病/肺炎[见警告和注意事项 (5.3)]
- QT 间期延长[见警告和注意事项 (5.4) 和临床药理学 (12.2)]
- 高血糖[见警告和注意事项 (5.5)]
- 心动过缓[见警告和注意事项 (5.6) 和临床药理学 (12.2)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验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 1 中根据 255 例 ALK-阳性患者 ZYKADIA 的安全性评价(246 例有 NSCLC 患者和 9 例有其他癌患者接受 ZYKADIA 剂量 750 mg 每天)。对 ZYKADIA 暴露中位时间为 6 个月。研究人群特征为：中位年龄 53 岁，年龄小于 65 岁(84%)，女性(53%)，高加索人(63%)，亚裔(34%)，NSCLC 腺癌组织学(90%)，永未或既往吸烟者(97%)，ECOG 体能 0 或 1(89%)，脑转移(49%)，和既往治疗数 2 或更多(67%)。

在 59%用 ZYKADIA 治疗患者由于不良反应发生剂量减低。至少 10%患者报道最频繁不良反应，导致剂量减低或中断为：增加 ALT(29%)，恶心(20%)，增加 AST(16%)，腹泻(16%)，和呕吐 (16%)。在研究 1 中报道 2%或更多患者严重不良药物反应为抽搐，肺炎，ILD/肺炎，呼吸困难，脱水，高血糖，和恶心。用 ZYKADIA 治疗患者中 5%患者发生致命性不良反应，包括：肺炎(4 例患者)，呼吸衰竭，ILD/肺炎，气胸，胃出血，一般身体健康状况恶化，肺结核，心包填塞，和脓毒血症(各 1 例患者)。用 ZYKADIA 治疗患者 10%发生由于不良反应终止治疗。在研究 1 中 1%或更多患者导致终止最频繁不良药物反应为肺炎，ILD/肺炎，和食欲减退。

表 2 和 3 总结在 ZYKADIA-治疗患者观察到常见不良反应和实验室异常。

表 2: 在研究 1 中在 ALK-阳性用 ZYKADIA 治疗患者不良反应(>10%对所有 NCI CTCAE 级别或对 3-4 级≥2%)

	ZYKADIA N=255	
	所有级别	3-4级
	%	%
胃肠道疾病		
腹泻	86	6
恶心	80	4
呕吐	60	4
腹痛 ^a	54	2
便秘	29	0
食道疾病 ^b	16	1
一般疾病和给药部位情况		
疲乏 ^c	52	5
代谢和营养疾病		
食欲减退	34	1
疲乏和皮下组织疾病		
皮疹 ^d	16	0
呼吸，胸和纵隔疾病		
间质性肺疾病/肺炎	4	3

^a美国国家癌症研究所对不良事件常用名词标准(版本 4.03)。^a 腹痛(腹痛，上腹痛，腹部不适，上腹不适)。^b 食道疾病(消化不良，胃食道返流疾病，吞咽困难)。^c 疲乏(疲乏，无力)。^d 皮疹(皮疹，斑丘疹，痤疮样皮炎)

用 ZYKADIA 治疗患者发生 2%或更多另外临床意义不良反应包括神经病变(17%；包括感觉异常，肌肉无力，步态障碍，周围神经病变，感觉迟钝，周围感觉神经病变，感觉障碍，神经痛，周围运动神经病变，肌张力低下，或多发性神经病变)，视力障碍(9%；包括视力受损，视力模糊，闪光幻觉，适应性障碍[accommodation disorder]，老花眼，或视力下降)，延长 QT 间期(4%)，和心动过缓(3%)。

表 3: 在研究 1 中 ALK-阳性用 ZYKADIA 治疗患者关键性实验室异常发生>10% (所有 NCI CTCAE 级别)

	ZYKADIA N=255	
	所有级别	3-4级
	%	%
血红蛋白减低	84	5
谷丙转氨酶(ALT)增加	80	27
谷草转氨酶(AST)增加	75	13
肌酐增加	58	2
葡萄糖增加	49	13
磷酸盐下降	36	7
脂肪酶增加	28	10
胆红素(总)增加	15	1

7 药物相互作用

7.1 其他药物对 Ceritinib 的影响

Ceritinib 主要地被 CYP3A4 代谢和是流出转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)的一种底物。

强 CYP3A 抑制剂

酮康唑[Ketoconazole](一种强 CYP3A4/P-gp 抑制剂)增加 ceritinib 的全身暴露[见临床药理学(12.3)]。用 ZYKADIA 治疗期间避免同时使用强 CYP3A 抑制剂。如强 CYP3A 抑制剂的同时使用包括某些抗病毒药物(如, 利托那韦[ritonavir]), 大环内酯类抗生素(如, 泰利霉素[telithromycin]), 抗真菌药物(如, 酮康唑), 和奈法唑酮[nefazodone]是不可避免, 减低 ZYKADIA 剂量约三分之一, 取整至最近 150 mg 剂量强度。一种强 CYP3A 抑制剂终止后, 用强 CYP3A4 抑制剂前所用剂量恢复开始 ZYKADIA 剂量。

不要食用柚子和柚子汁因它们可抑制 CYP3A。

强 CYP3A 诱导剂

利福平[Rifampin](一种强 CYP3A4/P-gp 诱导剂)减低 ceritinib 的全身暴露[见临床药理学(12.3)]。用 ZYKADIA 治疗期间避免强 CYP3A 诱导剂(如, 卡马西平[carbamazepine], 苯妥英[phenytoin], 利福平, 和圣约翰草[St. John's Wort])同时使用。

7.2 Ceritinib 对其他药物的影响

Ceritinib 在临床浓度可能抑制 CYP3A 和 CYP2C9[见临床药理学(12.3)]。用 ZYKADIA 治疗期间避免已知有狭窄治疗指数或底物主要地被 CYP3A 和 CYP2C9 代谢的 CYP3A 和 CYP2C9 底物同时使用。如使用这些药物是不可避免, 考虑减低有狭窄治疗指数 CYP3A 底物的剂量(如, 阿芬太尼[alfentanil], 环孢素[cyclosporine], 二氢麦角胺[dihydroergotamine], 麦角胺[ergotamine], 芬太尼[fentanyl], 匹莫齐特[pimozide], 奎尼丁[quinidine], 西罗莫司[sirolimus], 他克莫司[tacrolimus])和有狭窄治疗指数 CYP2C9 底物(如, 苯妥英, 华法林[warfarin])。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠 类别 D

风险总结

根据其作用机制, 当给予某个妊娠妇女 ZYKADIA 可能致胎儿危害。在动物研究中, 大鼠和兔器官形成期时给予 ceritinib 至大鼠和兔在母体血浆暴露低于推荐人用剂量致骨骼异常增加。如妊娠期间使用药物, 或如当患者用此药时成为妊娠, 忠告患者对胎儿潜在危害。

动物数据

在一项胚胎-胎儿发育研究其中妊娠大鼠器官形成期时被给予每天剂量 ceritinib, 在低至 50 mg/kg(按 AUC 在推荐剂量小于人暴露的 0.5-倍)观察到剂量-相关的骨骼异常。发现包括骨化延迟和骨骼变异。

在妊娠兔器官形成期期间给予 ceritinib 每天, 在剂量等于或大于 2 mg/kg/day(按 AUC 在推荐剂量人暴露的约 0.015-倍)观察到剂量-相关的骨骼异常, 包括不完全骨

化。在剂量等于或大于 10 mg/kg/day(按推荐剂量 AUC 约人暴露的 0.13-倍)观察到一个低发生率的内脏异常，包括缺少或错位胆囊和食管后锁骨下心脏动脉。在兔中在剂量 35 mg/kg 或更大时发生母体毒性和流产。此外，在剂量 50 mg/kg 观察到胚胎致死率。

8.3 哺乳母亲

不知道 ceritinib 或其代谢物是否在人乳汁中存在。因为人乳汁中存在许多药物和因为哺乳婴儿来自 ceritinib 潜在严重不良反应，忠告母亲终止哺乳。

8.4 儿童使用

尚未确定 ZYKADIA 在儿童患者的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

ZYKADIA 的临床研究没有包括足够数量年龄 65 岁和以上受试者不能确定他们反应是否不同于较年轻受试者。在研究 1 中 255 例接受推荐剂量 ZYKADIA 患者，40 例(16%)为 65 岁或以上。

8.6 肝受损

因为 ceritinib 是主要地通过肝脏消除，有肝受损患者可能增加暴露。根据群体药代动力学分析的结果对有轻度肝受损患者(总胆红素小于或等于 ULN 和 AST 大于 ULN 或总胆红素大于 ULN 1.0 至 1.5 倍和任何 AST)建议不剂量调整[见临床药理学(12.3)]。对有中度至严重肝受损患者没有确定推荐剂量。

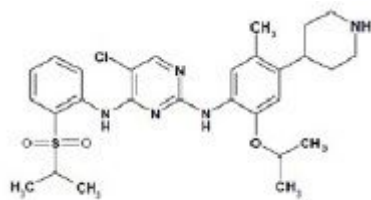
8.7 生殖潜能女性和男性

避孕

根据其作用机制，当给予妊娠妇女 ZYKADIA 可能致胎儿危害[见特殊人群中使用(8.1)]。忠告有生殖潜能女性用 ZYKADIA 治疗期间和完成治疗后至少 2 周使用有效避孕。

11 一般描述

ZYKADIA(ceritinib)是一种为口服给药的酪氨酸激酶抑制剂。Ceritinib 的分子式为 C₂₈H₃₆N₅O₃ClS。分子量为 558.14 g/mole。化学上被描述为 5-Chloro-N4-[2-[(1methylethyl)sulfonyl]phenyl]-N2-[5-methyl-2-(1-methylethoxy)-4-(4-piperidinyl)phenyl]-2,4-pyrimidinediamine。化学结构式显示如下：



Ceritinib 是一种白色至几乎白色或淡黄色或淡棕色粉有 pKa 值 9.7 和 4.1。

ZYKADIA 以印刷的硬明胶胶囊供应含 150 mg ceritinib 和以下无活性成分：胶体无水二氧化硅，L-羟丙基纤维素，硬脂酸镁，微晶纤维素，羧基乙酸淀粉钠，和硬明胶胶囊壳。胶囊壳由明胶，靛蓝，和二氧化钛组成。

12. 临床药理学

12.1 作用机制

Ceritinib 是一种激酶抑制剂。在或生化或细胞学分析鉴定在临床相关浓度 ceritinib 抑制的靶点 是包括 ALK，胰岛素-样生长因子受体 (IGF-1R)，胰岛素受体 (InsR)，和 ROS1。这些之中，ceritinib 是对 ALK 是最活性。Ceritinib 抑制 ALK 的自身磷酸化，ALK-介导下游信号蛋白的磷酸化，和在体外和体内分析中 ALK-依赖癌细胞的增殖。

Ceritinib 抑制表达 EML4-ALK 和 NPM-ALK 融合蛋白细胞株在体外的增殖和在小鼠和大鼠中显示剂量依赖地抑制 EML4-ALK-阳性 NSCLC 异种移植瘤的生长。在携带证实对克唑替尼耐药的 EML4-ALK-阳性 NSCLC 异种移植瘤小鼠中 Ceritinib 在临床相关浓度范围时表现出剂量依赖抗肿瘤活性。

12.2 药效动力学

心脏电生理

在一项开放，剂量递增，和扩展研究在单次给药后和在稳态时收集系列 ECGs 评价 ceritinib 对 QT 间期的影响。总共 304 例患者用 ZYKADIA 治疗剂量范围从 50 至 750 mg 有 255 例用 ZYKADIA 750 mg 治疗患者。1/304 例患者 (小于 1%) 被发现有 QTc 大于 500 msec 和 10 例患者 (3%) 从基线增加 QTc 大于 60 msec。在稳态均数浓度时 QTc 数据分析的中心趋势显示在 ZYKADIA 750 mg QTc 的 90% CI 的双侧上限为 16 msec。一项药代动力学/药效动力学分析提示浓度-依赖性 QTc 间期延长 [见警告和注意事项 (5.4)]。

根据 ECG 数据的中央审议，2/304 例患者 (0.7%) 有心动过缓被定义为小于 50 跳每分。在研究 1 中 3% 患者报道心动过缓为一种不良药物反应。

12.3 药代动力学

吸收

患者单次口服 ZYKADIA 后，约在 4 至 6 小时实现 ceritinib 血浆峰水平 (C_{max})，和曲线下面积 (AUC) 和跨越 50 至 750 mg C_{max} 与剂量正比例增加。未曾测定 ZYKADIA 的绝对生物利用度。

ZYKADIA 750 mg 1 次口服给药后，约 15 天达到稳态与 3 周后几何均数积蓄比值 6.2。50 至 750 mg 1 次口服重复给药全身暴露以较大剂量正比例的方式增加。

餐后 ceritinib 的全身暴露增加。在健康受试者进行的一项食物影响研究当与空腹状态比较时，用单次 500 mg ceritinib 剂量显示高脂肪餐 (含约 1000 热量和 58 克脂肪) 增加 ceritinib 的 AUC 73% 和 C_{max} 41% 和一个低脂肪餐 (含约 330 热量和 9 克脂肪) 增加 ceritinib AUC 58% 和 C_{max} 43%。一个 600 mg 或较高 ZYKADIA 剂量与进餐服用预计导致全身暴露超过空腹服用 750 mg ZYKADIA 给药，而且可能增加不良药物反应。

分布

Ceritinib 与人类血浆蛋白结合是 97%，与药物浓度无关。单次 750 mg ZYKADIA 剂量后在患者中表观分布容积 (Vd/F) 是 4230 L。相对于血浆，Ceritinib 还有略微优先分配至红细胞，有体外均数血-比-血浆比值 1.35。

消除

在患者中单次 750 mg ZYKADIA 剂量后，ceritinib 表观末端半衰期的几何均数 ($t_{1/2}$) 为 41 小时。Ceritinib 显示随时间非线性 PK。与单次 750 mg 给药后 (88.5 L/h) 比较，每天给予 750 mg 在稳态时 ceritinib 的表观清除率 (CL/F) 较低 (33.2 L/h)。

代谢：在体外研究显示 CYP3A 是涉及 ceritinib 代谢清除的主要酶。单次 750 mg 放射标记 ceritinib 剂量口服给药后，在人类血浆中 ceritinib 母体化合物为主要的循环组分 (82%)。

排泄：单次 750 mg 放射性标记 ceritinib 剂量口服给予后，在粪中回收 92.3% 给予剂量 (有 68% 为未变化母体化合物) 而在尿中回收 1.3% 的给予剂量。

特殊人群

年龄，性别，种族，和体重：根据群体药代动力学分析年龄，性别，种族，和体重对 ceritinib 的全身暴露没有临床上重要影响。

肝受损：因为 ceritinib 主要地通过肝消除，有肝受损患者暴露可能增加。未曾在有肝受损患者进行一项药代动力学试验。根据一项群体药代动力学分析 48 例有轻度肝受损患者 (总胆红素小于或等于正常上限 ULN 和 AST 大于 ULN 或总胆红素大于 1.0 至 1.5 倍 ULN 和任何 AST) 和 254 例有正常肝功能患者 (总胆红素小于或等于 ULN 和 AST 小于或等于 ULN)，在有轻度肝受损和正常肝功能患者 ceritinib 暴露相似。未曾在有中度至严重肝受损患者中研究 ceritinib 的药代动力学 [见特殊人群中使用 (8.6)]。

肾受损：因为 ceritinib 通过肾消除是低 (单次口服给予剂量的 1.3%)，在有肾受损患者中未曾进行一项药代动力学试验。根据 97 例患者有轻度肾受损 (CLcr 60 至小于 90 mL/min)，22 例患者有中度肾受损 (CLcr 30 至小于 60 mL/min) 和 183 例患者有正常肾功能 (大于或等于 90 mL/min) 的一项群体药代动力学分析，在有轻度肾受损和中度肾受损和正常肾功能患者中 ceritinib 暴露相似。在临床试验中没有包括有严重肾受损患者 (CLcr 小于 30 mL/min)。

儿童：没有在儿童患者进行试验评价 ceritinib 的药代动力学。

药物相互作用

强 CYP3A 抑制剂对 Ceritinib 的影响：体外研究显示 ceritinib 是 CYP3A 的一种底物。在 19 例健康受试者单次 450 mg ZYKADIA 剂量与酮康唑的共同给药 (一种强 CYP3A 抑制剂) 200 mg 每天 2 次共 14 天增加 ceritinib AUC (90% CI) 2.9-

倍(2.5, 3.3)和 C_{max}(90% CI)22% (7%, 39%)[见药物相互作用(7.1)]。在减低剂量与酮康唑 200 mg 每天 2 次共 14 天共同给后的 ceritinib 的稳态 AUC, 通过模拟预计是与单独 ceritinib 的稳态 AUC 相似[见剂量和给药方法(2.3)]。

强 CYP3A 诱导剂对 Ceritinib 的影响: 在 19 例健康受试者中, 单次 750 mg ZYKADIA 剂量与利福平(一种强 CYP3A 诱导剂)600 mg 每天共 14 天共同给药降低 ceritinib AUC (90% CI)70%(61%, 77%)和 C_{max}(90% CI) 44% (24%, 59%) [见药物相互作用(7.1)]。

Ceritinib 对 CYP 底物的影响: 根据体外数据, 在临床浓度 ceritinib 可能抑制 CYP3A 和 CYP2C9 [见药物相互作用(7.2)]。还观察到 CYP3A 的时间-依赖抑制作用。

转运蛋白对 Ceritinib 处置的影响: Ceritinib 是流出转运蛋白 P-gp 的底物, 但在体外不是乳腺癌耐药蛋白(BCRP), 多药耐药蛋白(MRP2), 有机阳离子转运蛋白(OCT1), 有机阳离子转运蛋白(OAT2), 或有机阴离子转运多肽(OATP1B1)的底物。抑制 P-gp 药物可能增加 ceritinib 浓度。

Ceritinib 对转运蛋白的影响: 根据体外数据, 在临床浓度 ceritinib 不抑制顶端流出转运蛋白,P-gp,BCRP,或MRP2,肝摄入转运蛋白 OATP1B1 和 OATP1B3, 肾有机阴离子摄取转运蛋白 OAT1 和 OAT3,或有机阳离子摄取转运蛋白 OCT1 和 OCT2。

胃酸减低药物对 Ceritinib 的影响: 胃酸减低药物(如, 质子泵抑制剂, H₂ 受体拮抗剂, 抗酸药) 可能改变 ceritinib 的溶解度和减低其生物利用度因 ceritinib 显示 pH-依赖性溶解度和在体外当 pH 增加时变得难溶。尚未进行专门研究评价胃酸减低药物对 ceritinib 生物利用度的影响。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损

尚未用 ceritinib 进行致癌性研究。

在体外在细菌回复突变(Ames)试验 Ceritinib 不是致突变但在用人淋巴细胞体外细胞遗传试验, 和用 TK6 细胞在体外微核测引起畸变数值(细胞遗传毒性[aneugenic])。在体内大鼠微核试验 Ceritinib 不是致染色体断裂。

没有 ceritinib 对人类生育力的影响的数据。没有用 ceritinib 进行生育力/早期胚胎发育研究。在在猴和大鼠中进行的一般毒理学研究, 按 AUC 在推荐剂量在 750 mg 暴露分别等于或大于人暴露的 0.5-和 1.5-倍时对雄性或雌性生殖器官没有不良影响。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在非临床动物模型靶器官包括, 但不限于, 胰腺, 胆胰/胆道, 胃肠道道, 和肝脏。在大鼠中在按 AUC 在推荐剂量人暴露的 1.5-倍观察到胰腺局灶性腺泡细胞萎缩。在大鼠中暴露按 AUC 在推荐剂量人暴露的等于或大于 5%时, 观察到胆胰道和胆道坏死。在猴中在按 AUC 在推荐剂量人暴露的等于或大于 0.5-倍时注意到胆道炎症和空泡。

在猴中按 AUC 人暴露 0.5-倍时和大鼠中暴露相似于临床上观察时表现出十二指肠频繁最小坏死和出血。

在大鼠中 Ceritinib 跨越血脑屏障有脑-与-学暴露 (AUCinf) 比值约 15%。

14 临床研究

在一项多中心，单臂，开放临床试验(研究 1)确定 ZYKADIA 的疗效。被纳入总共 163 例有转移 ALK-阳性 NSCLC 患者是接受克唑替尼进展或是对克唑替尼耐药。所有患者接受 ZYKADIA 在剂量 750 mg 1 次口服。测量的主要疗效结局是客观反应率 (ORR) 按照 RECIST 版本 v1.0 由研究者和盲态独立中心评审委员会 (BIRC) 两方面评价。反应时间 (DOR) 是另一项测量结局。

研究人群特征为:中位年龄 52 岁,年龄小于 65 岁 (87%),女性 (54%),高加索人 (66%),亚裔 (29%),永未或既往吸烟者 (97%), ECOG 体能状态 0 或 1 (87%),对既往克唑替尼进展 (91%),既往治疗数 2 或更多 (84%),和腺癌史 (93%)。胸外转移包括脑部位 (60%),肝 (42%),和骨 (42%)。回顾性地通过局部检验结果的复审对 99%患者证实 ALK-阳性。

表 4 中总结来自研究 1 的疗效结果。

表 4: 在研究 1 既往曾接受克唑替尼有 ALK-阳性 NSCLC 患者的总反应率和反应时间¹

疗效参数	研究者评估 (N=163)	BIRC评估 (N=163)
总反应率 (95% CI)	54.6% (47, 62)	43.6% (36, 52)
CR	1.2%	2.5%
PR	53.4%	41.1%
反应时间, 中位(月数) (95% CI)	7.4 (5.4, 10.1)	7.1 (5.6, NE)

¹总体反应率和反应时间按RECIST版本v1.0盲态独立审评委员会BIRC确定; CR, 完全缓解; NE, 未估计; PR, 部分缓解。

BIRC 评估分析与研究者评估分析结果相似。

16 如何供应/贮存和处置

ZYKADIA 150 mg 胶囊

硬胶囊有不透明蓝帽和不透明白体; 不透明蓝帽用黑墨汁标记有“LDK 150MG”, 不透明白体黑墨汁标记有“NVR”。可得到:

70 胶瓶囊.....NDC 0078-0640-70

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

17 患者咨询资料

忠告患者阅读 FDA-批准的患者使用说明书(患者资料)。

- 告知患者用 ZYKADIA 治疗患者腹泻, 恶心, 呕吐, 和腹痛是最常见报道不良反应。告知患者支持性护理选择例如止吐和止泻药。忠告患者对严重或持续胃肠道症状联系他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.1)]。
- 告知患者肝毒性体征和症状。忠告患者对肝毒性体征和症状立即联系他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.2)]。
- 告知患者严重或致命性 ILD/肺炎的风险。忠告患者联系他们的卫生保健提供者立即报告新或活性症状变坏[见警告和注意事项 (5.3)]。
- 告知患者 QTc 间期延长和心动过缓的风险。忠告患者联系他们的卫生保健提供者立即报告新胸痛或不适, 心跳变化, 心悸, 眩晕, 头晕, 昏晕, 和心或血压药物变化或新使用[见警告和注意事项 (5.4, 5.6)]。

- 告知患者高血糖体征和症状。忠告患者对高血糖体征或症状立即联系他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.5)]。
- 忠告女性如她们妊娠告知她们的卫生保健提供者。告知有生殖潜能女性对胎儿潜在风险。忠告有生殖潜能女性用 ZYKADIA 治疗期间和治疗完成后至少 2 周使用有效避孕[见警告和注意事项(5.7)和特殊人群中使用(8.1, 8.7)]。
- 忠告女性用 ZYKADIA 治疗期间不要哺乳[见特殊人群中使用(8.3)]。
- 告知患者用 ZYKADIA 治疗期间不要吃葡萄柚和柚子汁[见药物相互作用(7.1)]。
- 在空胃服用 ZYKADIA (即, 不要在餐后 2 小时内)[见剂量和给药方法(2.1)]。
- 忠告患者弥补 ZYKADIA 丢失剂量除非下一剂在 12 小时内[见剂量和给药方法(2.1)]。