

ZYKADIA

立克癌膠囊

Ceritinib

150 mg/Cap

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2014 年 FDA 允許上市)

NSCLC with ALK-positive: 450 mg qd

適應症	試驗結果	用法 劑量
<p>Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)-Positive NSCLC: (ASCEND-8): <i>J Thorac Oncol. 2019 Jul;14(7):1255-1265.</i></p>	<p>306 pts</p> <ol style="list-style-type: none"> ceritinib 450-mg fed (n = 108) 600-mg fed (n = 87) 750-mg fasted (n = 111) <ul style="list-style-type: none"> overall response rate : 78.1% vs 72.5% vs 75.7% respectively The 450-mg fed arm showed the highest median relative dose intensity (100% versus 78.5% versus 83.7%), lowest proportion of patients with dose reductions (24.1% versus 65.1% versus 60.9%), and lowest proportion of patients with gastrointestinal toxicities (75.9% versus 82.6% versus 91.8%). 	<p>單用 450 mg qd 伴隨食物</p>
<p>First-line ceritinib vs platinum-based chemotherapy in advanced ALK-</p>	<ul style="list-style-type: none"> oral ceritinib 750 mg/day vs platinum-based chemotherapy (cisplatin 75 mg/m² or carboplatin AUC 5-6 plus pemetrexed 500 mg/m²) q3 weeks for four cycles 	<p>單用 750 mg 口服空腹</p>

rearranged non-small-cell lung cancer <i>Lancet.2017 Mar 4;389(10072):917-929.</i>	followed by maintenance pemetrexed) <ul style="list-style-type: none"> ● ceritinib (n=189) vs chemotherapy (n=187). ● Median progression-free survival: 16.6 months vs 8.1 months (p<0.00001). ADR: diarrhea (85%), nausea (69%), vomiting (66%), and an increase in alanine aminotransferase (60%) in the ceritinib group 	
---	--	--

作用機轉

Ceritinib 為一異常 ALK 酪胺酸激酶抑制劑，干擾 ALK 酪胺酸酶的訊息傳遞，當 ALK 酪胺酸酶的傳訊受阻後，進而抑制癌細胞的增生，進一步達到抗腫瘤的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐 (約有 35-67 % 的病人服藥後會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 (67-84%，3-4 級 4%)；嗜中性減少(27%，其中 3-4 級 2%)；血小板低下(16%，其中 3-4 級 1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管：心電圖 QT 波延長(4-12%)、心跳緩慢(低於 60 次/分鐘)(1-4%)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。
2. 中樞神經系統：疲倦(45-52%)、非心性胸痛(21%)、頭痛(19%)、頭暈(12%)。
3. 胃腸道消化系統：腹瀉(56-86%)、噁心(45-80%)、嘔吐(35-67%)、腹痛

(40-54%)、便秘(20-29%)、食慾降低(34%)、血液 lipase 值增加(13-28%)、吞嚥困難 \leq 16%、胃食道逆流 \leq 16%)。藥物的調整，都可達有效的症狀控制。

4. 周邊神經系統：末梢神經病變(17%)，可能表現有感覺異常、神經疼痛、肌肉無力等)。
5. 內分泌與代謝系統：高血糖(49-53%)、血磷降低(36%)、體重下降(24%)。
6. 肝臟系統：ALT 上升(80-91%，>基準值 5 倍: 28%)、AST 上升(75-86%，>基準值 5 倍: 16%)、ALP 值上升(81%)、GGT 值升高(84%)、黃疸上升(15%)、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。
7. 神經肌肉系統：背痛(19%)、四肢疼痛(13%)、肌肉骨骼痛(11%)
8. 腎臟系統：肌酸酐 (creatinine) 值升高 (58-77%)、腎臟衰竭(2%)
9. 視覺系統：視覺障礙(4-9%)。
10. 呼吸系統：咳嗽(25%)、肋膜積水(4%)、肺炎 (4%)、間質性肺炎(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。
11. 皮膚系統：皮膚紅疹(16-21%)、皮膚癢(11%)

註釋：當癌症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，或是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常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，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)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 腎功能不全劑量調整：

- CrCl \geq 30 to 90 mL/minute: 不須調整。
- CrCl <30 mL/minute: 沒有資料。

➤ 肝功能不全劑量調整

- Mild to moderate impairment (Child-Pugh classes A and B): 不須調整
- Severe impairment (Child-Pugh class C): 降至 150 mg

➤ 依藥物副作用下，劑量調整

副作用發生	
開始劑量	450 mg/天
第一次發生後	開始 300 mg/天
第二次發生後	開始 150 mg/天
第三次發生	停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心博過緩：有症狀性心博過緩的報導。發生心率 < 50 次/分鐘。如果可能，避免與已知會引起心博過緩的其他藥物（例如，β受體阻滯劑，nondihydropyridine 鈣離子阻滯劑，clonidine, digoxin）同時使用。定期監測心率和血壓。如果出現有症狀性心博過緩（不危及生命），請暫停治療，直到恢復為無症狀心博過緩或心率 ≥ 60 次/分鐘，評估同時其他用藥，並調整 ceritinib 劑量。因 ceritinib 引起危及生命的心博過緩，則永久停藥；如果發生危及生命的心博過緩，與相關的合併藥物有關，可以中止 ceritinib 或調整劑量，則降低劑量重新投與 ceritinib（需要經常監測）。

Bradycardia 表現	處理
有症狀的心博過緩 (不危及生命)	<ul style="list-style-type: none"> ● 中斷治療並評估已知會引起心率過緩的藥物。 ● 恢復到無症狀性心動過緩或心率 ≥ 60 次/分鐘後，同時調整劑量。 ● 或者在恢復為無症狀性心動過緩或心率 ≥ 60 次/分鐘後。如果發現並用的伴隨藥物也會引起心率過緩，則停藥或調整劑量，再重新維持原劑量 ceritinib。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 如果未發現與伴隨藥物會引起心率過緩，或者無法停止藥物或未調整劑量，則以降低 150 mg 的劑量，重新開始 ceritinib。
服用已知會導致心博過緩/低血壓的藥物的病人，出現有症狀性心率過緩（危及生命或需要醫療介入）	<ul style="list-style-type: none"> ● 中斷治療，直至恢復為無症狀心博過緩或心率\geq60 次/分鐘。 ● 如果可以調整或中止並用藥物，減少 150 mg 的劑量重新開始 ceritinib 治療。
未服用已知會導致心博過緩/低血壓的藥物而引起有症狀性心博過緩（危及生命）	<ul style="list-style-type: none"> ● 永久停止治療。

- 胃腸道毒性：ceritinib 發生嚴重和/或持續性胃腸道毒性（空腹狀態下 750 mg）。超過三分之一的病人由於嚴重或持續的胃腸道毒性而需要中斷治療或降低劑量。在一項臨床研究中，每天使用 450 毫克的 ceritinib 搭配食物可降低胃腸道毒性的發生率和嚴重程度；大多數副作用為 1 級。如所指示的，通過適當的治療（例如止瀉，止吐，補充水分）進行症狀處理。可能需要中斷治療和/或降低劑量。

胃腸道	處理
嚴重或無法忍受的噁心、嘔吐或腹瀉（儘管有適當的醫療處置）	中斷治療直至改善，然後以減少 150 mg 的劑量恢復治療。

- 肝毒性：在臨床試驗中，使用 ceritinib 治療的病人已觀察到肝毒性，包括四分之一以上的病人的 ALT 水平 $>$ ULN(正常值上限)的 5 倍，近五分之一的病人的 AST 升高。並伴隨有 ALT 升高 $>$ ULN 的 3 倍，總膽紅素 $>$ ULN 的 2 倍

(正常鹼性磷酸酶) 很少發生。每月監測肝功能 (例如 , ALT , AST , 總膽紅素) , 並根據臨床需要進行更頻繁的監測。可能需要中斷治療 , 降低劑量和/或永久終止治療。

肝功能	處理
ALT or AST >5 times ULN(正常值上限) with total bilirubin ≤2 times ULN	停藥直到恢復到原本基準值或 ALT or AST ≤3 times ULN, 減 150 mg 重新開始治療。
ALT or AST >3 times ULN with total bilirubin >2 times ULN 沒有膽汁鬱積或溶血	永久停藥。

- 高血糖症：在經 ceritinib 治療的病人中觀察到高血糖症，包括 3 級(住院或需用 insulin)和 4 級(危及生命)毒性。用藥前的基準值和臨床需要時監測空腹血糖值。可能需要開始或優化抗血糖治療。因高血糖，需暫時中斷糖治療，直到血糖得到充分的控制；再降低劑量開始。如果在醫療處置下，充分的血糖控制無法達標，請永久停用 ceritinib。

血糖	處理
持續性高血糖 > 250 mg / dL (儘管有最佳的降血糖治療)	中斷治療直至血糖得到充分控制，然後以減少 150 mg 的劑量重新開始治療。如果無法控制高血糖 (在採用最佳藥物治療後) ，請停用 ceritinib。

- 胰臟炎：儘管很罕見，但有報導了胰腺炎死亡個案。在臨床試驗中出現了 3 至 4 級脂肪酶(lipase)和澱粉酶(amylase)升高。在治療前和臨床期間應根據臨

床需要，定期監測脂肪酶和澱粉酶。可能需要中斷治療並降低劑量。

胰臟炎	處理
脂肪酶或澱粉酶升高 > 正常值上限 (ULN) 的 2 倍	中斷治療並監測血清脂肪酶和澱粉酶;恢復至 ULN 的 1.5 倍後，以減少 150 mg 的劑量恢復治療。

- 肺毒性：已有報告嚴重和威脅生命的間質性肺疾病 (ILD) /肺炎，包括 3 級或 4 級事件和死亡個案。監測肺毒性的症狀；在診斷為與治療相關的 ILD /肺炎的病人，需永久停用。
- QTc 延長：臨床研究中已發生 QTc 間隔延長，並且可能有濃度依賴性。根據基準線後的心電圖評估，在一小部分病人中觀察到 QTc 間隔比基準線增加了 > 60 毫秒。一些病人的 QTc > 500 毫秒 (每天空腹 750 mg ceritinib)。QT 延長可能導致心室快速性心律不整 (例如 torsades de pointes) 或猝死的風險增加。避免用於先天性長 QTc 症候群病人。在開始治療之前先處理電解質異常。在有心臟衰竭、心律不整，電解質異常或正在服用可延長 QTc 間隔的藥物的病人定期監測心電圖和電解質。QT 延長可能需要中斷治療，減少劑量或中止治療。出現 QTc 間隔延長並伴有 torsades de pointes 或多形性室性心跳過速或嚴重心律不整的病人，則永久停用。

QTc 延長	處理
至少 2 個獨立 ECG 的 QTc 間隔都超過 500 毫秒	中斷治療，直到 QTc 間隔小於 481 毫秒，或者原本基礎線 QTc \geq 481 毫秒，恢復到原本基線，然後以減少 150 毫克的劑量恢復治療。
QTc 延長合併 torsades de pointes、多形性室性心動過速或嚴重心律不整的症狀。	永久停止治療。

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用數據庫以獲取更多詳細訊息。

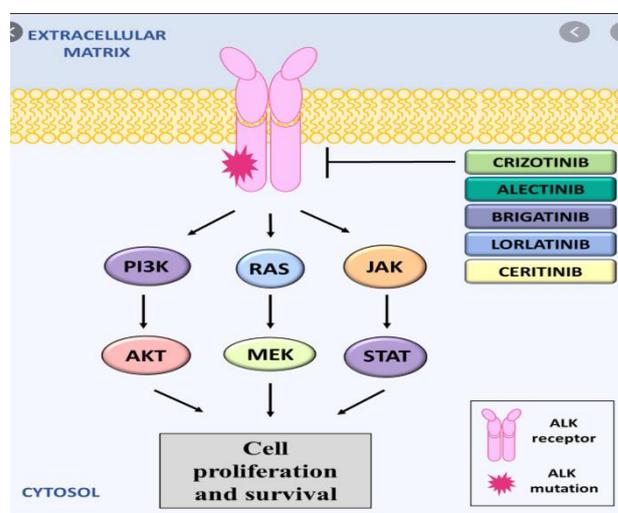
臨床監測項目

- ALK 陽性
- 腎功能
- 肝功能（每月監測 ALT，AST，未用藥前基準線，和臨床上必要時的總膽紅素，在發生轉氨酶異常的病人，監測需更頻繁）
- 空腹血糖（基準線和依臨床所需），脂肪酶和澱粉酶（基準值和依臨床需要）
- 電解質（基準值和定期監測）
- 心臟 ECG 監測（心率和 QTc 間隔；心臟衰竭、心律不整，電解質異常或使用已知可延長 QTc 間隔的藥物；血壓、症狀。
- 監控醫囑遵從性。

機轉

Ceritinib is a potent inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), a tyrosine kinase involved in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. ALK gene abnormalities due to mutations or translocations may result in expression of oncogenic fusion proteins (eg, ALK fusion protein) which alter signaling and expression and

result in increased cellular proliferation and survival in tumors which express these fusion proteins. ALK inhibition reduces proliferation of cells expressing the genetic alteration. Ceritinib also inhibits insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), insulin receptor (InsR), and ROS1. Ceritinib has demonstrated activity in crizotinib-resistant tumors in NSCLC xenograft models.



藥師小叮嚀

1. 藥品不要空腹，空腹會降低藥物吸收，務必伴隨食物下才吃藥。服用時要整粒吞服，不可以磨碎、或打開膠囊。與食物併用可降低噁心、嘔吐與胃腸道的副作用。
2. 如果忘記服藥，在 12 小時以內想起，需要補吃。如果離下次吃藥時間短於 12 小時，就不要補吃。
3. 葡萄柚水果(或果汁)會抑制 Ceritinib 的代謝，請勿在服藥期間使用葡萄柚。Ceritinib 與許多藥物有交互作用，請與藥師確認您目前所服用的藥物之間是否有相關的藥物交互作用。
4. 本藥有中高致吐性。如果有厲害的嘔心嘔吐，告知醫師。止吐藥的調整，可達有效的控制。
5. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人在用藥至停藥後 (男性 3 個月；女性 6 個月) 應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
8. 臨床監測: 肝腎功能、血糖、電解質、心臟(心電圖、心跳血壓)、胃腸道症狀、胸腔 X 光檢查。