

核准日期：2018 年 5 月 31 日

修改日期：2019 年 4 月 10 日

2020 年 5 月 27 日

塞瑞替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：塞瑞替尼胶囊

商品名称：赞可达® Zykadia®

英文名称：Ceritinib Capsules

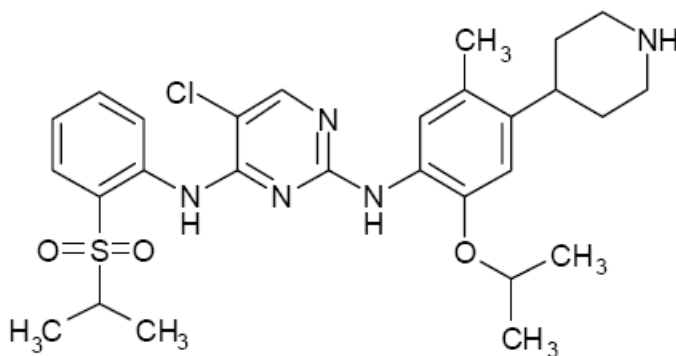
汉语拼音：Sairuitini Jiaonang

【成份】

本品活性成份为塞瑞替尼。

化学名称：5-氯-N2-[2-异丙氧基-5-甲基-4-(4-哌啶基)苯基]-N4-[2-(异丙基磺酰基)苯基]-2,4-嘧啶二胺

化学结构式：



分子式：C₂₈H₃₆ClN₅O₃S

分子量：558.14

辅料：微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠（A 型）、硬脂酸镁、胶态二氧化硅、硬明胶胶囊壳。

【性状】

本品内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】

本品单药适用于间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

【规格】

150mg

【用法用量】

ALK 检测

本品应在有使用经验的医疗机构中并在特定的专业技术人员指导下使用。服用本品前，必须获得经充分验证的检测方法证实的 ALK 阳性评估结果。

剂量

本品的推荐剂量为每日一次，每次 450mg，每天在同一时间口服给药，药物应与食物同时服用。

只要观察到临床获益，应持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

如果忘记服药，且距下次服药时间间隔 12 小时以上时，患者应补服漏服的剂量。若治疗期间发生呕吐，患者不应服用额外剂量，但应继续服用下次计划剂量。

剂量调整

根据患者个体的安全性或耐受性情况，在治疗过程中可能需要暂时中断使用本品或下调剂量。如果下调剂量是因未列于表 1 的药物不良反应所致，则应以 150mg 的下调幅度逐渐减少本品的日剂量。应注意早期识别药物不良反应并及早给予标准的支持性治疗措施。

对于无法耐受每日随餐服用 150mg 剂量的患者，应停用本品。

表 1 总结了针对部分药物不良反应，对本品进行停药、减量或终止治疗的建议。

表 1 针对本品部分不良反应的剂量调整和管理建议

判定标准	塞瑞替尼胶囊剂量
胃肠道不良反应	
进行最佳镇吐和止泻治疗后，仍然严重或者不能忍受的恶心、呕吐或者腹泻	暂停本品治疗直到上述反应改善为止，然后降低 150mg 剂量重新开始本品治疗。
肝毒性	
丙氨酸转氨酶（ALT）或天冬氨酸转氨酶（AST）升高>正常值上限（ULN）5 倍，且同时总胆红素≤ULN 的 2 倍	暂停使用本品，直至 ALT/AST 恢复到基线或≤3 倍 ULN 的水平，然后再重新给药，给药剂量减少 150mg。
ALT 或 AST 升高>3 倍 ULN，且同时总胆红素升高>2 倍 ULN（未出现胆汁淤积或溶血）	永久停用本品。
间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎	
任何程度的治疗相关性间质性肺病/非感染性肺炎	永久停用本品。
心律失常	
至少在 2 次独立的心电图检查（ECG）中显示心率校正的 QT 间期（QTc）> 500ms	暂停使用本品，直至恢复至基线水平或 QTc<481ms，必要时检查并纠正电解质紊乱，然后重新开始本品治疗，给药剂量减少 150mg。
QTc>500ms 或与基线相比的变化>60ms，并伴有尖端扭转型室速、多形性室速或严重心律失常的症状/体征	永久停用本品。
心动过缓 ^a （有症状，可能严重并有临床意义，须进行医疗干预）	暂停使用本品，直至心动过缓症状消失（症状评级≤1）或心率达 60 次/分钟（bpm）或以上。 评估已知会引起心动过缓的合并用药及降压药物。 如果确定并停用了导致心动过缓的合并用药或调整了其剂量，继续服用先前恢复为无症状性心动过缓或心率为 60bpm 或以上时的剂量。 如果无法确认导致上述症状的合并用药，或无法对导致上述症状的合并用药予以停药或调整剂量，待患者心动过缓症状消失或心率恢复至 60bpm 或以上时，降低 150mg 剂量重新开始本品治疗。
心动过缓 ^a （后果危及生命，须给予紧急干预）	如果无法确认引起心动过缓的合并用药，则永久停用本品。 如确认并停用或调整了导致心动过缓的合并用药的剂量，当患者的心动过缓症状消失或心率恢复至 60 bpm 或以上时，重新按低于暂停前剂量 150mg 的剂量恢复本品治疗，并进行密切监测 ^b 。

高血糖	
给予适当的降糖治疗后仍有持续的高血糖（>250 mg/dl）	暂停使用本品，直至血糖得到充分控制，然后降低 150mg 恢复本品治疗。 如果给予适当降糖治疗后仍无法将血糖控制在理想的水平，则永久性停止使用本品。
医学检查	
脂肪酶和淀粉酶升至 2 倍 ULN 以上	暂停使用本品，直至脂肪酶或淀粉酶水平恢复至低于 1.5 倍 ULN，降低 150mg 恢复本品治疗。
^a 每分钟心率低于 60 次 (bpm) ^b 如再次复发则永久性停药。	

针对强效 CYP3A 抑制剂的剂量调整

本品治疗期间应避免联合使用强效 CYP3A 抑制剂。如果必须同时使用强效 CYP3A 抑制剂，则应将塞瑞替尼的剂量减少约三分之一，取整至最接近的 150 mg 整数倍剂量。应密切监测患者的安全情况。当停止给予强效 CYP3A 抑制剂后，恢复使用强效 CYP3A 抑制剂之前塞瑞替尼的用药剂量。

特殊人群

肾损害患者

目前尚无针对肾损害患者进行的药代动力学研究。然而，基于现有数据，本品通过肾脏的消除可以忽略不计。因此，对于轻中度肾功能不全患者，无需调整剂量。严重肾功能不全患者应谨慎使用本品，因为尚无该类人群的用药经验。

肝损害患者

对于重度肝损伤患者（Child-Pugh C），应将本品的剂量下调约三分之一，取整至最接近的 150 mg 剂量强度的倍数。轻度（Child-Pugh A）或中度（Child-Pugh B）肝损伤患者不推荐进行剂量调整。

用药方法

本品应每日一次，并且在每天同一时间随餐口服给药。可随正餐也可随简餐服用。患者应用水将胶囊整粒吞下，不可咀嚼或压碎。

【不良反应】

安全性特征概述

下列药物不良反应反映的是 925 例接受每日一次空腹口服 750 mg 剂量治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者塞瑞替尼的暴露情况，这些患者来自 7 项临床研究（X2101、X1101、A2201、A2203、A2109、A2301、A2303），包括 2 项随机、阳性对照的 III 期研究[A2301（ASCEND-4）和 A2303（ASCEND-5）]。塞瑞替尼 750mg 空腹给药的中位暴露时间为 44.9 周（范围：0.1~200.1 周）。62.2% 患者发生了剂量下调，74.8% 患者发生了给药中断。导致永久终止本品治疗的不良事件发生率为 12.1%。导致终止本品治疗的最常见不良事件（AE）（>0.5%）为感染性肺炎（0.6%）和呼吸衰竭（0.6%）。

750mg 空腹给予本品治疗的患者中发生率 $\geq 10\%$ 的药物相关不良反应 (ADRs) 包括腹泻、恶心、呕吐、肝脏实验室检查异常、疲劳、腹痛、食欲下降、体重减轻、便秘、血肌酐升高、皮疹、贫血和食管疾病。

750mg 空腹给予本品治疗的患者中发生率 $\geq 5\%$ 的 3/4 级 ADR 包括肝脏实验室检查异常、疲劳、呕吐、高血糖、恶心及腹泻。

临床试验中的药物不良反应列表总结

表 2 提供了 7 项临床研究中经 750mg 剂量空腹给药治疗的患者 (N=925, 包括 180 例中国患者) 中报告的塞瑞替尼相关 ADRs 发生频率分类。对于部分胃肠道不良反应 (腹泻, 恶心, 呕吐) 的发生频率, 也包括了每天给药一次 450mg 随餐剂量的患者的数据 (N=89)。

根据 MedDRA 系统器官分类列出 ADRs。在每个系统器官分类项下, 药物不良反应均按发生频率进行排序, 最常见的反应排第一。此外, 基于以下惯例 (CIOMS III) 对每种药物不良反应的相应频率进行分类: 十分常见 ($\geq 1/10$); 常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$); 偶见 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$); 罕见 ($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$); 十分罕见 ($< 1/10000$); 未知 (无法根据现有数据进行估计)。

表 2 塞瑞替尼治疗患者 (N=925) 的药物不良反应

主系统器官分类 首选术语	所有级别 n (%)	频率分类	3/4 级 n (%)	频率分类
血液及淋巴系统疾病				
贫血	141 (15.2)	十分常见	28 (3.0)	常见
代谢及营养疾病				
食欲减退	365 (39.5)	十分常见	20 (2.2)	常见
高血糖	87 (9.4)	常见	50 (5.4)	常见
低磷血症	49 (5.3)	常见	21 (2.3)	常见
眼科疾病				
视觉障碍 ^m	65 (7.0)	常见	0	-
心脏疾病				
心包炎 ^h	54 (5.8)	常见	24 (2.6)	常见
心动过缓 ^e	21 (2.3)	常见	0	-
呼吸道、胸腔及纵膈疾病				
非感染性肺炎 ⁱ	19 (2.1)	常见	11 (1.2)	常见
胃肠道疾病				
腹泻 ⁿ	759 (82.1) / 50 (56.2)	十分常见/十分常见	48 (5.2) / 1 (1.1)	常见/常见
恶心 ⁿ	691 (74.7) / 40 (44.9)	十分常见/十分常见	49 (5.3) / 0	常见/-
呕吐 ⁿ	585 (63.2) / 31 (34.8)	十分常见/十分常见	52 (5.6) / 0	常见/-
腹痛 ^a	426 (46.1)	十分常见	23 (2.5)	常见

主系统器官分类 首选术语	所有级别 n (%)	频率分类	3/4 级 n (%)	频率分类
便秘	222 (24.0)	十分常见	3 (0.3)	偶见
食管疾病 ^f	130 (14.1)	十分常见	4 (0.4)	偶见
胰腺炎	5 (0.5)	偶见	5 (0.5)	偶见
肝胆疾病				
丙氨酸氨基转移酶升高 ^b	472 (51.0)	十分常见	231 (25.0)	十分常见
天冬氨酸氨基转移酶升高 ^b	401 (43.4)	十分常见	117 (12.6)	十分常见
血碱性磷酸酶升高 ^b	200 (21.6)	十分常见	52 (5.6)	常见
γ 谷氨酰转移酶升高 ^b	192 (20.8)	十分常见	141 (15.2)	十分常见
胆红素升高 ^b	35 (3.8)	常见	4 (0.4)	偶见
转氨酶升高 ^b	23 (2.5)	常见	9 (1.0)	常见
肝功能检查异常 ^c	20 (2.2)	常见	9 (1.0)	常见
肝酶升高 ^b	12 (1.3)	常见	3 (0.3)	偶见
肝毒性 ^d	10 (1.1)	常见	4 (0.4)	偶见
皮肤及皮下组织疾病				
皮疹 ^j	181 (19.6)	十分常见	4 (0.4)	偶见
肾及泌尿系统疾病				
肾衰竭 ^k	17 (1.8)	常见	2 (0.2)	偶见
肾损害 ^l	9 (1.0)	常见	1 (0.1)	偶见
全身性疾病及给药部位状况				
疲劳 ^g	448 (48.4)	十分常见	71 (7.7)	常见
各类检查				
体重减轻	255 (27.6)	十分常见	26 (2.8)	常见
血肌酐升高	204 (22.1)	十分常见	5 (0.5)	偶见
心电图 QT 间期延长	90 (9.7)	常见	19 (2.1)	常见
脂肪酶升高	44 (4.8)	常见	32 (3.5)	常见
淀粉酶升高	65 (7.0)	常见	29 (3.1)	常见
^a 腹痛包括首选术语 (PT) 腹痛、上腹部痛、腹部不适、上腹不适 ^b 列出了 7 项临床试验中发生的肝脏实验室检查异常 (按首选术语) 的发生率, 该实验室检查异常不一定具有临床意义。 ^c 肝功能检查异常包括肝功能异常、高胆红素血症 (PT) ^d 肝毒性包括药物性肝损伤、胆汁淤积型肝炎、肝细胞损伤、肝毒性 (PT) ^e 心动过缓包括心动过缓、窦性心动过缓 (PT) ^f 食管疾病包括消化不良、胃食管反流、吞咽困难 (PT) ^g 疲劳包括疲劳、乏力 (PT) ^h 心包炎包括心包积液、心包炎 (PT) ⁱ 非感染性肺炎包括间质性肺病 (ILD)、非感染性肺炎 (PT) ^j 皮疹包括皮疹、痤疮样皮炎、斑丘疹 (PT) ^k 肾衰竭包括急性肾损伤、肾衰竭 (PT) ^l 肾损害包括氮质血症、损害 (PT) ^m 视觉障碍包括视力受损、视力模糊、闪光幻觉、玻璃体飞蚊症、视力下降、调节障碍、老花眼 (PT)				

主系统器官分类 首选术语	所有级别 n (%)	频率分类	3/4 级 n (%)	频率分类
ⁿ 这些胃肠道不良反应包括了750mg 剂量空腹 (N=925) 和450mg 剂量食物同服 (N=89) 患者的数据。斜线前面的发生频率基于750mg 剂量空腹给药的患者 (N=925) 的数据，斜线后面的发生频率基于A2112 (ASCEND-8) 研究中推荐剂量450mg 食物同服 (N=89) 患者的数据。				

一项在既往接受过治疗和既往未接受过治疗的 ALK-阳性 NSCLC 患者进行的剂量优化研究 A2112 (ASCEND-8) 中，评估了伴低脂肪餐每日口服给予塞瑞替尼 450 mg 或 600 mg 相对于空腹给予 750 mg 的全身暴露量、有效性和安全性。结果显示，除了上面描述的胃肠道不良反应外，与食物同服本品 450 mg (N=89) 总体安全性特征与空腹给药本品 750 mg (N=90) 相符，同时达到可比的稳态暴露量。相比 750mg 空腹给药（腹泻 76%，恶心 50%，呕吐 56%，12%报告了 3/4 级不良反应），与食物同服本品 450mg 患者的胃肠道药物不良反应发生率和严重程度降低（腹泻 56%，恶心 45%，呕吐 35%，1.1%报告了 3/4 级不良反应）。随餐服用本品 450mg 患者有 10%发生了至少 1 次需要剂量下调的不良事件，有 42%发生了至少 1 次需要中断给药的不良事件。因任何原因首次剂量下调的中位时间为 8 周。

特殊人群

老年人

在 7 项临床研究中，168/925 例（18.2%）塞瑞替尼治疗患者的年龄≥65 岁。年龄≥65 岁患者中的安全性特征与年龄小于 65 岁的患者相似。

儿科患者（<18 岁）

尚未确定本品在儿科患者中的安全性。

【禁忌】

对本品任何活性成分或辅料过敏的患者禁用本品。

【注意事项】

该部分数据反映了 925 名 ALK 阳性 NSCLC 患者空腹条件下服用本品 750 mg 每日一次的安全性，汇总了 7 项临床研究的数据（与推荐剂量[与食物同服 450 mg]类似的全身暴露量）。在一项剂量优化研究中 (ASCEND-8) 空腹服用 750 mg 每日一次患者与食物同服 450 mg 患者之间，除了所描述的胃肠道不良反应发生率降低，所描述的其他毒性发生率未见具有临床意义的差异。

胃肠道不良反应

接受本品治疗的患者可发生腹泻、恶心、呕吐或腹痛等胃肠道不良反应（详见【不良反应】）。根据临床指征，给予患者标准监测及管理，包括止泻、止吐及补液治疗。基于药物不良反应的严重程度，按表 1 所示暂停给药并以下调后的剂量重新开始服用本品。

肝毒性

接受本品治疗的患者可发生药物诱导的肝毒性（详见【不良反应】）。

患者开始治疗前应进行肝功能检测（包括 ALT、AST 和总胆红素），之后每月检测一次。已出现转氨酶升高的患者应根据临床指征进行更频繁的监测。基于药物不良反应的严重程度，按表 1 所示暂停给药并以下调后的剂量重新开始服用本品或永久终止本品。

间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎

接受本品治疗的患者可能出现重度、危及生命或致死性 ILD/非感染性肺炎（详见【不良反应】）。其中 0.2% 的患者报告了致死性事件。在多项临床研究中，10 例（1.1%）患者因 ILD/非感染性肺炎终止本品。

监测患者出现的提示 ILD/非感染性肺炎的肺部症状（如呼吸困难，可伴有咳嗽和低热，X 线胸片示弥漫阴影，低氧血症）。排除 ILD/非感染性肺炎的其他潜在病因，一旦诊断为治疗相关的任何级别的 ILD/非感染性肺炎，患者应永久终止本品。

QT 间期延长

接受本品治疗的患者可发生 QTc 间期延长，可能会导致室性心动过速的风险增加（例如尖端扭转型室性心动过速）或猝死（详见【不良反应】）。

先天性长 QT 综合征患者应尽可能避免使用本品。充血性心力衰竭、心动过缓、电解质异常或正在使用已知可延长 QT 间期的药物的患者，应定期监测心电图（ECG）及电解质。若患者出现呕吐、腹泻、脱水或肾功能受损，应根据临床指征纠正其电解质水平。至少 2 次独立心电图（ECG）提示 QTc 间期 > 500 毫秒的患者应暂停给药，直至 QTc 间期 < 481 毫秒；如基线 QTc ≥ 481 毫秒，则应恢复至基线水平，后按表 1 所示，在下调剂量后重新开始服用本品。出现 QTc 间期延长伴尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心动过速或严重心律失常的体征/症状的患者需永久终止本品。

高血糖

接受本品治疗的患者可能出现高血糖（详见【不良反应】）。患糖尿病和/或同时使用糖皮质激素的患者高血糖风险较高。本品治疗开始之前监测空腹血清葡萄糖，之后根据临床指征定期监测。根据指征开始使用或优化降糖药物治疗。基于药物不良反应的严重程度，暂停本品给药直至高血糖被充分控制，后按表 1 所示，以下调后的剂量重新开始服用本品。如最佳治疗不能充分控制高血糖，则永久终止本品。

心动过缓

接受本品治疗的患者可能出现心动过缓（详见【不良反应】）。没有患者需要终止治疗，0.1% 的患者由于心动过缓中断治疗，随后降低剂量。

本品应尽量避免与其他已知可致心动过缓的药物（例如， β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂、可乐定及地高辛）联用。定期监测心率及血压。如发生不危及生命的症状性心动过缓，应暂停本品直至恢复至无症状性心动过缓或心率 ≥ 60 bpm，评估合并用药，并调整本品的剂量。如发生危及生命的心动过缓且未发现可致心动过缓的合并用药，应永久终止本品；如存在已知可致心动过缓或低血压的合并用药，则暂停本品直至恢复至无症状性心动过缓或心率 ≥ 60 bpm，如合并

用药能够调整或终止，则在恢复至无症状性心动过缓或心率 ≥ 60 bpm 后，按表 1 所示，以下调的剂量重新开始服用本品并密切监测。

胰腺炎

在接受本品治疗患者中发生了胰腺炎。临床试验中有不到 1% 的本品治疗患者报告胰腺炎，包括一例死亡。在临床研究中，观察到淀粉酶升高和脂肪酶升高（详见【不良反应】）。本品治疗开始之前监测脂肪酶和淀粉酶，之后根据临床指征定期监测。根据实验室异常的严重程度，暂停使用本品，并以减低后的剂量重新开始用药，具体参见表 1 中描述。

对驾驶和机器操作能力的影响

本品对驾驶及机器操作的影响轻微。但患者在治疗期间应谨慎驾驶或操作机器，因为患者可能出现疲劳或视觉障碍。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期女性

育龄期女性在服用本品期间直至终止治疗后 6 个月应采取高度有效的避孕措施。

妊娠

孕妇使用本品的数据较为有限。

基于动物研究及其作用机制，当孕妇服用本品时，可能对胎儿造成伤害[见【药理毒理】]。孕妇中使用本品的可用数据有限，不足以提供相关风险信息。在大鼠和家兔的器官发生期给予塞瑞替尼，当母体的血浆暴露低于人体推荐剂量时，可导致大鼠和家兔的骨骼异常增多。应告知孕妇本品对胎儿的潜在危害。

如患者的病情并非一定需要使用本品，应在妊娠期避免使用本品。

哺乳

尚不清楚人乳汁中是否存在塞瑞替尼或其代谢物、塞瑞替尼对母乳喂养婴儿的影响或者其对母乳分泌的影响。由于潜在的严重不良反应，包括胃肠道不良反应、肝毒性、非感染性肺炎、心动过缓与胰腺炎，应充分考虑哺乳对孩子的益处和本品治疗对女性患者的益处，决定是否停止哺乳或停止本品治疗。

生育力

未针对塞瑞替尼对生育力的潜在影响进行正式的临床前研究。本品导致男性和女性不孕的潜在风险尚不清楚。

【儿童用药】

尚未确认 18 岁以下儿童和青少年使用本品的安全性和有效性。目前无相关数据。

【老年用药】

基于目前有限的相关安全性和有效性数据，65 岁及以上的患者使用本品无需进行剂量调整。无 85 岁及以上患者的相关用药数据。

【药物相互作用】

可能会增加本品血浆浓度的药物

强效 CYP3A 抑制剂

与单独接受本品治疗相比，健康受试者空腹服用 450mg 本品联合酮康唑（每次 200mg，每日两次，共 14 天），一种强 CYP3A/P-gp 抑制剂，导致本品 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别升高了 2.9 倍和 1.2 倍。通过模拟预测显示，联合服用降低剂量的本品和酮康唑（200mg，每日两次）14 天，达到稳态后本品的 AUC 和单独服用本品的稳态 AUC 相似。

应避免本品治疗期间，同时使用强效 CYP3A 抑制剂。如果同时使用强效 CYP3A 抑制剂（包括但不限于利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、奈法唑酮）无法避免，则应将本品的剂量减少约三分之一，并近似为 150mg 剂量规格的倍数。当停止给予 CYP3A 抑制剂后，恢复使用强 CYP3A 抑制剂之前的给药剂量。

P-gp 抑制剂

体外研究数据显示，本品是外排型转运蛋白 P-糖蛋白（P-gp）的底物。如果本品与抑制 P-gp 的药物联合使用，可能导致本品浓度升高。联合使用 P-gp 抑制剂时应谨慎，并小心监测不良反应。

可能会降低本品血浆浓度的药物

强效 CYP3A 和 P-gp 诱导剂

与单独接受本品治疗相比，健康受试者空腹服用 750mg 单剂量本品联合利福平（每日 600mg，共 14 天），一种强效 CYP3A/P-gp 诱导剂，导致本品 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别降低了 70%和 44%。本品和强效 CYP3A/P-gp 诱导剂联合用药可降低本品的血浆浓度。应避免同时使用强效 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、圣约翰草提取物（贯叶连翘）。联合使用 P-gp 诱导剂时应谨慎。

影响胃 pH 值的药物

抑制胃酸药物（如质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂、抗酸药）可能改变本品的溶解度，并降低其生物利用度，因为本品的溶解度具有 pH 值依赖性，当体外 pH 值升高时，其溶解度降低。在一项健康受试者（N=22）的药物相互作用研究中，空腹服用单剂 750 mg 塞瑞替尼合用每日 40 mg 埃索美拉唑（一种质子泵抑制剂）连续给药 6 日降低了塞瑞替尼的暴露量（AUC_{inf} 和 C_{max} 分别下降了 76%和 79%）。然而，在研究 X2101 患者亚组中，空腹条件下单剂 750 mg 塞瑞替尼合

用 6 天质子泵抑制剂对塞瑞替尼暴露量的影响小于健康受试者，表现为 AUC (90% CI) 下降了 30% (0%, 52%)，以及 C_{max} (90% CI) 下降了 25% (5%, 41%)，并且在每日一次塞瑞替尼给药达稳态后对塞瑞替尼的暴露量的影响无临床意义。

另 3 项临床研究的亚组分析 (N>400) 进一步证实了上述结果，使用和未使用质子泵抑制剂的患者具有相似的稳态暴露量以及相似的临床疗效和安全性。

血浆浓度可能受本品影响的药物

CYP3A 和 CYP2C9 底物

体外研究数据显示，本品竞争性抑制 CYP3A 底物咪达唑仑及 CYP2C9 底物双氯芬酸的代谢。并观察到对 CYP3A 的抑制具有时间依赖性。

与咪达唑仑单药相比，患者在给药本品 3 周 (750mg，每日一次，空腹) 后联合使用单剂量咪达唑仑 (CYP3A 的敏感底物)，使咪达唑仑的 AUC_{inf} (90% CI) 升高 5.4 倍 (4.6, 6.3)。应避免同时给予本品和主要经 CYP3A 代谢的底物，或窄治疗指数的 CYP3A 底物 (如西沙必利、环孢素、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、他克莫司、阿芬太尼和西罗莫司)。若不能避免，在与治疗指数窄的 CYP3A 底物合用时应考虑下调这些合用药物的剂量。

与华法林单药相比，患者在给药本品 3 周 (750 mg，每日一次，空腹) 后联合使用单剂量华法林 (CYP2C9 底物)，使华法林的 AUC_{inf} (90% CI) 升高 54% (36%, 75%)。应避免同时给予本品和主要经 CYP2C9 代谢的底物，或窄治疗指数的 CYP2C9 底物 (如苯妥英和华法林)。若不能避免，在与治疗指数窄的 CYP2C9 底物合用时应考虑下调这些合用药物的剂量。若不能避免与华法林合用，应增加国际标准化比值 (INR) 的监测频率，因为 (合用) 会增加华法林的抗凝作用。

CYP2A6 和 CYP2E1 底物

基于体外研究数据，本品在临床给药浓度下还可抑制 CYP2A6 和 CYP2E1。因此，本品和主要由这些酶代谢的药物同时使用，可能增加这些药物的血浆浓度。与 CYP2A6 和 CYP2E1 底物同时使用时应谨慎，并小心监测可能发生的不良反应。

也不能完全排除诱导除 CYP3A4 之外的其它 PXR 调节酶的风险。和口服避孕药同时使用可能会降低药物效果。

转运蛋白底物类药物

体外研究数据表明，临床相关浓度的本品不抑制外排型转运蛋白 BCRP, P-gp 或 MRP2、肝摄取转运蛋白 OATP1B1 或 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 或 OCT2。因此，并不太可能出现由于本品抑制这些转运蛋白底物而造成的药物之间的相互作用。

药效学相互作用

有临床研究报告使用本品的患者出现 QT 延长。因此，存在或可能出现 QT 间期延长风险的患者应谨慎使用本品，包括服用抗心律失常药物的患者，如一

类抗心律失常药物（奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺等），或三类抗心律失常药物（如胺碘酮、索他洛尔、多非利特、伊布利特），或其它可能导致 QT 间期延长的药物，如阿司咪唑、多潘立酮、氟哌利多、氯喹、卤泛曲林、克拉霉素、氟哌啶醇、美沙酮、西沙必利和莫西沙星。联合使用这些药物时需监测 QT 间期。

与食物/饮料的相互作用

本品应与食物同服。食物可增加本品的生物利用度。

应告知患者避免进食葡萄柚和葡萄柚汁，因为这些食物可抑制肠壁 CYP3A，并可能增加本品的生物利用度。

【药物过量】

关于人体用药过量的报告有限。对所有药物过量的病例，应给予一般性支持治疗。

【临床试验】

既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性 NSCLC

全球关键性 III 期临床研究 CLDK378A2301(ASCEND 4)

在一项开放标签、随机化、活性对照的多中心研究中（CLDK378A2301; ASCEND-4）确立了塞瑞替尼在既往未接受过转移性疾病全身治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者中的疗效。患者要求为 WHO 体能状态 0-2 以及 ALK 阳性 NSCLC（使用 VENTANA ALK(D5F3)CDx 分析）。伴中枢神经系统（CNS）转移的神经功能稳定、且不需要增加类固醇剂量来控制 CNS 症状的患者可入组研究。不可控糖尿病患者；间质性肺病或间质性肺炎病史；或者胰腺炎或胰腺疾病导致的淀粉酶或脂肪酶升高的患者不得入组研究。

主要疗效终点是无进展生存期（PFS），由盲态独立评审委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 进行测定。其他疗效终点包括 BIRC 测定的总生存期（OS）、总缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR），神经放射科医生测定的总颅内缓解率（OIRR）。颅内缓解持续时间（DOIR）以及患者报告的结局。

患者在空腹条件下以 1:1 随机接受本品 750 mg 每日 1 次口服给药或者化疗。根据世界卫生组织（WHO）功能状态、既往辅助/新辅助化疗以及有或无脑转移进行随机化分层。随机分到化疗组的患者接受培美曲塞（500 mg/m²）和研究者选择的顺铂（75 mg/m²）或卡铂（AUC 为 5-6 mg*min/mL）治疗，在各个 21 天疗程的第 1 天给药，最多 4 个疗程，然后每 21 天接受培美曲塞（500 mg/m²）治疗。两组持续治疗，直到发生疾病进展或者不可耐受的毒性。

总计 376 例患者随机分组接受本品（n=189）或化疗（n=187）治疗。研究人群的人口统计学特征为 57% 女性，中位年龄 54 岁（范围：22~81 岁），22% 为 65 岁或以上，54% 白人，42% 亚洲人，2% 黑人和 2% 其他人种。大部分患者

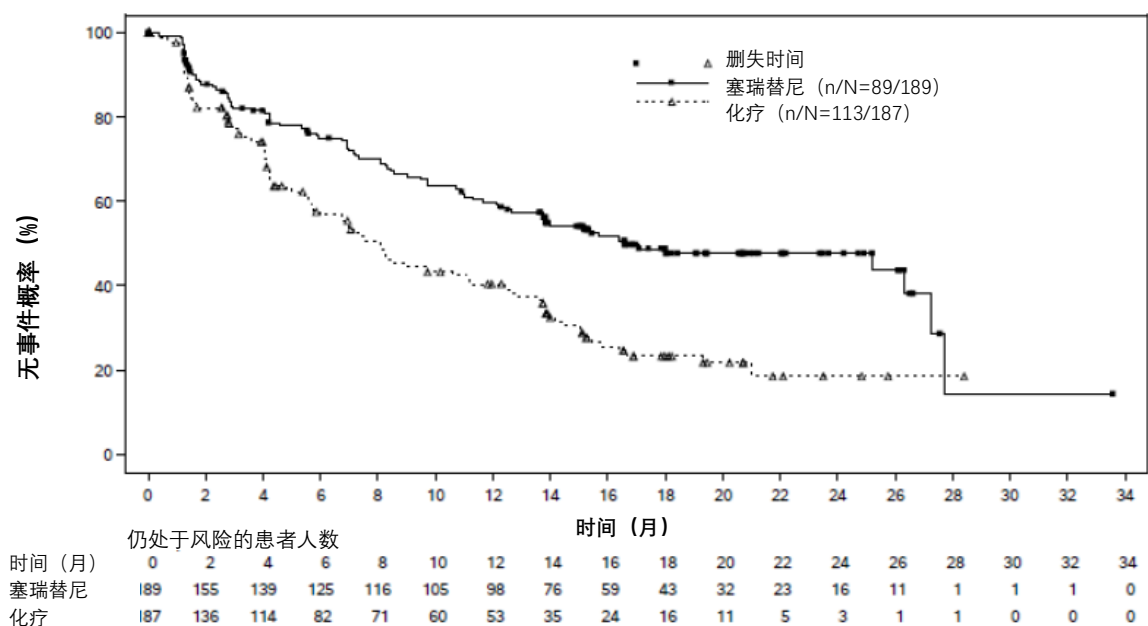
为腺癌（97 %）和从未吸烟者（61 %）。32 % 的患者（n=121）存在 CNS 转移。大约一半患者（n=55）有可检测的 CNS 转移（BIRC 神经放射科医生测定），这些患者中 71 % 患者（n=39）既往未接受过颅内放疗。随机接受化疗的患者中，43 % 的患者接受本品治疗，作为铂基础化疗后的下一种抗肿瘤治疗。

表 3 和图 1 为 ASCEND-4 的疗效结果总结。

表 3：研究 ASCEND-4 中 BIRC 评估的疗效结果

	塞瑞替尼 (N = 189)	化疗 (N = 187)
无进展生存期		
事件数, n (%)	89 (47 %)	113 (60 %)
疾病进展, n (%)	79 (42 %)	105 (56 %)
死亡, n (%)	10 (5 %)	8 (4 %)
PFS 中位值（月）(95 % CI)	16.6 (12.6, 27.2)	8.1 (5.8, 11.1)
危害比(95 % CI) ^a	0.55 (0.42, 0.73)	
P-值 ^b	< 0.0001	
总缓解率		
总缓解率, % (95 % CI) ^c	73 (66, 79)	27 (21, 34)
完全缓解, %	1	0
部分缓解, %	72	27
缓解持续时间		
缓解患者数	n=137	n=50
中位值（月）(95 % CI)	23.9 (16.6, NE)	11.1 (7.8, 16.4)
BIRC: 盲态独立评审委员会; CI: 置信区间; NE: 尚无法估算		
^a Cox 比例危险率模型按脑转移（无相对有），WHO 功能状态（0 相对≥ 1）以及既往辅助化疗（无相对有）进行分层。		
^b Log-rank 检验按脑转移（无相对有），WHO 功能状态（0 相对≥ 1）以及既往辅助化疗（无相对有）进行分层。		
^c Clopper 和 Pearson 精确二项式 95 %置信区间		

图 1：研究 ASCEND-4 中按治疗组的经 BIRC 评价的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线



对最终分析要求事件数的 42 % 的事件进行的预先指定中期分析未见 OS 的显著差异。

在基线时 BIRC 神经放射科医生根据 RECIST1.1 测定为可检测疾病的患者中 (N = 55) 评估了本品的脑部抗肿瘤活性。

表 4: 研究 ASCEND-4 中有可检测 CNS 病变患者的 BIRC 评价的 CNS 缓解

	塞瑞替尼	化疗
颅内肿瘤缓解评估	N = 28	N = 27
总颅内缓解率, % (95 % CI) ^a	57 % (37, 76)	22 % (9, 42)
完全缓解, %	7 %	7 %
部分缓解, %	50 %	15 %
颅内缓解持续时间		
缓解患者数	n = 16	n = 6
中位值 (月) (95% CI)	16.6 (8.1, NE)	NE (1.5, NE)
BIRC: 盲态独立评审委员会; CI: 置信区间; NE: 尚无法估算		
^a Clopper 和 Pearson 精确二项式 95 % 置信区间		

ASCEND-4 试验总计纳入了 79 例中国患者, 中国患者获益与全球一致。

既往接受过治疗的 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC

全球关键性 III 期研究 CLDK378A2303 (ASCEND-5)

在一项全球多中心、随机、开放性 III 期研究 CLDK378A2303 (ASCEND-5) 中证明了塞瑞替尼用于治疗既往接受过克唑替尼治疗、合并和不合并脑转移

的局部晚期或转移性 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效和安全性。患者要求为 WHO 体能状态 0-2；经组织学或细胞学证实为 ALK 重排型 IIIB 或 IV 期 NSCLC；因局部晚期或转移性 NSCLC 曾接受过克唑替尼的治疗。以下患者不得入组本研究：在入选前研究两周具有 CNS 转移症状且神经功能不稳定，或需要增加类固醇的剂量才能控制 CNS 症状；具有癌性脑膜炎病史；间质性肺病或间质性肺炎病史；过去接受过除克唑替尼以外的其他处于研究阶段或已批准的 ALK 抑制剂；具有胰腺炎病史或具有胰腺疾病引起淀粉酶或脂肪酶升高的病史。

主要疗效终点为无进展生存期(PFS)，由盲态独立审查委员会（BIRC）根据 RECIST 1.1 进行判定。关键次要终点为总生存期（OS）。其他次要终点包括由 BIRC 和研究者判定的总体缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）、疾病控制率（DCR）和至缓解时间（TTR），由研究者判定的 PFS 以及患者报告的结局（PRO），包括疾病相关症状、功能和健康相关的生命质量。使用神经放射科医师按照改良的 RECIST 1.1(即脑部最多 5 个病灶)判定的颅内 ORR(OIRR)、颅内 DCR(IDCR) 和颅内缓解持续时间（DOIR）来评估在脑部的抗肿瘤活性。

共有 231 例既往接受过克唑替尼治疗和化疗的晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者被纳入分析。采用 VENTANA IHC 方法确定 ALK 阳性。115 例患者被随机分配至塞瑞替尼组，116 例患者被分配至化疗组（培美曲赛或多西他赛），接受多西他赛和培美曲塞治疗的患者分别为 73 例和 40 例。115 例患者接受了塞瑞替尼 750mg 每天一次空腹给药治疗。在研究者认为可持续临床获益的情况下，允许患者在初次进展后继续接受分配的研究治疗。随机分配至化疗组的患者可在出现 BIRC 判定的符合 RECIST 定义的疾病进展时交叉至接受塞瑞替尼治疗。

基线疾病特征在两个治疗组间分布均衡。中位年龄为 54.0 岁（范围：28 至 84 岁）；77.1% 的患者不到 65 岁。共有 55.8% 的患者为女性。64.5% 的研究人群为高加索人，29.4% 为亚洲人，0.4% 为黑人，2.6% 为其他种族人。大部分患者患有腺癌（97.0%），且从未吸烟或为已戒烟者（96.1%）。ECOG（东部肿瘤协作组）体力状态为 0/1/2 的患者比例分别为 46.3%/47.6%/6.1%，基线时有 133 例的患者合并脑转移（58.0%）。所有患者都因晚期疾病而至少接受过一种克唑替尼方案，其中有 3 例患者（1.3%）接受过一次以上克唑替尼。一共有 189（81.8%）例患者使用克唑替尼作为入选研究前的他们最后接受的治疗。除了 1 例患者（偏离方

案，被 PPS 排除）外，所有患者都接受过化疗（包括以铂为基础的双药方案）；11.7%的患者因晚期疾病而接受过两线化疗，没有患者因晚期疾病接受两线上化疗。随机接受化疗的患者，有 81 例患者（69.8%）在停用研究治疗后接受塞瑞替尼作为化疗后的第一种抗肿瘤治疗。

研究达到了其主要目的，表 5 和图 2 为 ASCEND-5 的主要疗效结果总结。

表 5 ASCEND-5（研究 A2303）- 既往接受过治疗的 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效结果

	塞瑞替尼 (N=115)	化疗 (N=116)
无进展生存期（根据 BIRC）		
事件数, n (%)	83 (72.2%)	89 (76.7%)
中位值, 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	
总生存期 ^c		
事件数, n (%)	48 (41.7%)	50 (43.1%)
中位值, 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	
肿瘤缓解情况（根据 BIRC）		
客观缓解率 (95% CI)	39.1% (30.2, 48.7)	6.9% (3.0, 13.1)
疗效持续时间		
缓解人数	45	8
中位值, 月 ^d (95% CI)	6.9 (5.4, 8.9)	8.3 (3.5, NE)
9 个月时的无事件概率估值 ^d (95% CI)	31.5% (16.7%, 47.3%)	45.7% (6.9%, 79.5%)

HR=风险比; CI=置信区间; BIRC=盲态独立审查委员会; NE=不可估算;

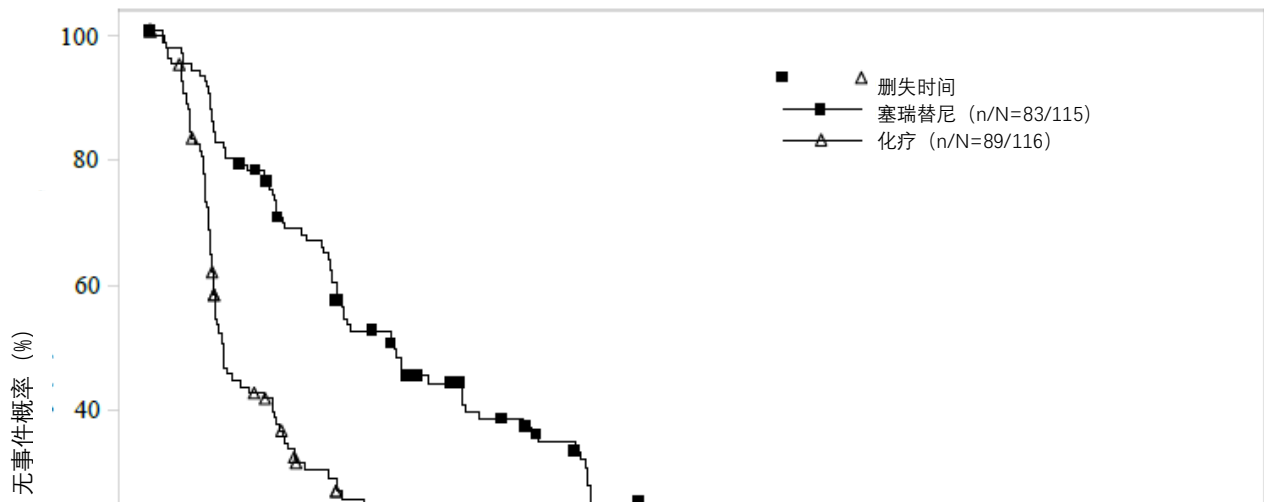
^a 根据 Cox 比例风险分层分析。

^b 根据分层 log-rank 检验。

^c 未按照交叉效应校正 OS 分析。

^d 采用 Kaplan-Meier 法进行估算。

图 2 ASCEND-5（研究 A2303）- 经 BIRC 评定的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线



	仍存在疾病进展风险的患者人数													
时间（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	
塞瑞替尼 750mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0	
化疗	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0	

133 例基线时合并脑转移灶（塞瑞替尼组的 66 例和化疗组的 67 例患者）的患者接受了 BIRC 神经放射科医师对颅内缓解情况的评估。对于在基线时有可测量脑转移灶并且至少有一次基线后评估的患者，塞瑞替尼组（35.3%，95% CI: 14.2, 61.7）的颅内 ORR（OIRR）要高于化疗组（5.0%，95% CI: 0.1, 24.9）。

在合并脑转移和不合并脑转移的患者亚组中，塞瑞替尼组使用 RECIST 1.1 经 BIRC 和研究者评定的中位 PFS 均长于化疗组（参见表 6）。

表 6 ASCEND-5（研究 A2303）–合并和不合并脑转移的 PFS

	BIRC		研究者	
	塞瑞替尼	化疗	塞瑞替尼	化疗
合并脑转移	N=65	N=69	N=65	N=69

无进展生存期				
中位值, 月 (95% CI)	4.4 (3.4, 6.2)	1.5 (1.3, 1.8)	5.4 (3.9, 7.0)	1.5 (1.3, 2.1)
HR (95% CI)	0.54 (0.36, 0.80)		0.45 (0.31, 0.66)	
不合并脑转移	N=50	N=47	N=50	N=47
无进展生存期				
中位值, 月 (95% CI)	8.3 (4.1, 14.0)	2.8 (1.4, 4.1)	8.3 (5.6, 13.4)	2.6 (1.4, 4.2)
HR (95% CI)	0.41 (0.24, 0.69)		0.32 (0.19, 0.54)	

中国 I/II 期研究 CLDK378A2109

在中国开展了一项多中心、开放性、单臂研究，对塞瑞替尼在 ALK 阳性的克唑替尼治疗后的 NSCLC 中国患者中安全有效性进行了评估。患者要求为经组织学或细胞学确诊为携带 ALK 重排 IIIB 或 IV 期的 NSCLC；在克唑替尼治疗期间或治疗后发生疾病进展。以下患者不得入组本研究：有症状性 CNS 转移且神经学上不稳定或者在入组研究前 2 周内需要增加甾体激素剂量以管理 CNS 症状；癌性脑膜炎史；既往接受除克唑替尼外其它研究用 ALK 抑制剂治疗。

主要终点为在既往接受克唑替尼治疗的 ALK 重排 NSCLC 中国成年患者中描述单次和多次每日口服塞瑞替尼治疗后塞瑞替尼的血浆浓度和 PK 参数，以及评价连续每日一次塞瑞替尼 750mg 后的不良事件、生命体征、ECG 和实验室结果异常。关键次要终点为研究者评价的总缓解率。

该研究一共入选了 103 例既往接受过克唑替尼治疗且接受或未接受过化疗（最多允许 2 线化疗）的局部晚期或转移性 ALK 阳性 NSCLC 患者。采用 VENTANA IHC 方法确定 ALK 阳性。入组研究前，所有患者都在克唑替尼治疗期间或治疗后发生疾病进展，且所有患者入组研究前的最后一种治疗均为克唑替尼。

研究人群的特征为：中位年龄为 49.0 岁（范围：26~76 岁），92.2% 的患者不到 65 岁。所有患者均为亚洲人（中国人），男性（53.4%）和女性（46.6%）平衡分布。82.5% 的患者入组研究时的 WHO PS 评分为 1，9.7% 的患者入组时的 WHO PS 评分为 0，7.8% 的患者入组时的 WHO PS 评分为 2。入组时，66.0% 的患者从不吸烟，33.0% 的患者曾经吸烟，1% 的患者现时吸烟。多数患者（99.0%）

患腺癌，即 ALK 阳性 NSCLC 患者的主要组织学。所有患者均患转移性疾病，且具有 NSCLC 患者的典型转移模式：76.7%患肺转移，63.1%患脑转移，53.4%患骨转移，35.0%患肝转移。

该研究的总体缓解结果见表 7。疗效评价依照 RECIST1.1 进行。

表 7 CLDK378A2109 研究者和 BIRC 评价的最佳总体缓解的总结（全分析集）

塞瑞替尼胶囊				
N=103				
	研究者		BIRC	
	n (%)	95% CI [a]	n (%)	95% CI [a]
最佳总体疗效				
完全缓解(CR)	1 (1.0)		0	
部分缓解(PR)	42 (40.8)		33 (32.0)	
疾病稳定(SD)	37 (35.9)		32 (31.1)	
疾病进展(PD)	12 (11.7)		23 (22.3)	
非 CR/非 PD	0		4 (3.9)	
未知(UNK)	11* (10.7)		11* (10.7)	
总缓解率(ORR: CR+PR)	43 (41.7)	(32.1, 51.9)	33 (32.0)	(23.2, 42.0)
疾病控制率(DCR: CR+PR+SD+非 CR/非 PD)	80 (77.7)	(68.4, 85.3)	69 (67.0)	(57.0, 75.9)

N: 全分析集中的患者总数。它是百分数 (%) 计算中的分母。
n: 相应类别项下的患者数。
[a]: 精确二项式 95%置信区间。
非 CR/非 PD 是指基线时只有不可测量疾病的患者中, 依据 RECIST 1.1 标准, 最佳总体疗效既不是 CR 也不是 PD 的患者。
*未知的原因 - 9 例患者无有效的基线后评价结果 (这些患者接受研究药物治疗的时间不足 64 天), 1 例患者的所有基线后评价结果均为总体疗效未知, 1 例患者 PD 出现太迟 (研究药物开始用药后>12 周, 不符合 CR、PR、SD 或非 CR/非 PD 的标准)。

该研究的颅内缓解率结果见表 8。

表 8 研究者和 BIRC 评价的最佳总体颅内缓解率的总结 (全分析集 - 基线时有可测量脑病灶的患者)

塞瑞替尼胶囊				
	研究者 (N=23)		BIRC (N=9)	
	n (%)	95% CI [a]	n (%)	95% CI [a]
最佳总体疗效				
完全缓解(CR)	2 (8.7)		0	
部分缓解(PR)	7 (30.4)		0	
疾病稳定(SD)	10 (43.5)		7 (77.8)	
疾病进展(PD)	1 (4.3)		0	
未知(UNK)	3 (13.0)		2 (22.2)	
总缓解率(ORR: CR+PR)	9 (39.1)	(19.7, 61.5)	0	(0.0, 33.6)
疾病控制率(DCR: CR+PR+SD)	19 (82.6)	(61.2, 95.0)	7 (77.8)	(40.0, 97.2)

塞瑞替尼胶囊			
研究者 (N=23)		BIRC (N=9)	
n (%)	95% CI ^[a]	n (%)	95% CI ^[a]
N: 依据研究者或 BIRC 的评价，全分析集中基线时有可测量脑病灶的患者总数。它是百分数 (%) 计算中的分母。n: 相应类别项下的患者数。			
[a]: 精确二项式 95% 置信区间。			
对于基线时有可测量脑转移灶的患者，依据 RECIST 1.1 标准获得最佳总体颅内缓解率，该标准适用于在每次脑部靶病灶、非靶病灶或新病灶评价中计算总体病灶缓解率。			

剂量优化研究 CLDK378A2112 (ASCEND-8)

在一项开放、随机、多中心、平行设计、I 期研究 CLDK378A2112 中，评估了在 ALK 阳性 NSCLC 受试者中，通过多次每日口服给药塞瑞替尼 450 mg 伴低脂肪餐相比空腹状态服用 750 mg 的全身暴露量、有效性和安全性。患者要求为经组织学或细胞学确认的 IIIB 或 IV 期 ALK 阳性 NSCLC；世界卫生组织体能状态评分 0-2 分。以下患者不得入组本研究：既往接受过克唑替尼外的其他 ALK 抑制剂治疗；癌性脑膜炎史；具有间质性肺病或间质性肺炎包括有临床重要性的放射性肺炎史。

研究的主要目的是评估在转移性 ALK 阳性 NSCLC 受试者中不同剂量药物随餐或空腹的稳态药代动力学 (PK)。同时作为研究的关键次要目的，评估了转移性 ALK 阳性 NSCLC 初治受试者中伴低脂肪餐每日服用 450 mg 相比空腹状态每日服用 750 mg 塞瑞替尼的抗肿瘤活性（按照 RECIST 1.1，基于 BIRC 评估的 ORR 和 DOR）。

初治的 ALK 阳性 NSCLC 患者中，450mg 低脂肪餐组有 73 例患者，750mg 空腹组有 74 例患者。450mg 餐后组的中位年龄为 55 岁（范围：26-87 岁），78.1% 的患者小于 65 岁，女性患者占 56.2%，高加索人占 49.3%，亚洲人占 39.7%，91.7% 的 WHO PS 为 0 或 1 分。750mg 空腹组的中位年龄为 51 岁（范围：22-87 岁），83.8% 的患者小于 65 岁，女性患者占 47.3%，高加索人占 54.1%，亚洲人占 35.1%，91.9% 的 WHO PS 为 0 或 1 分。

所有初治的 ALK 阳性 NSCLC 患者的中位研究随访时间为 14.32 个月。450 mg 餐后组的中位暴露时间为 42.86 周（范围：0.3-131.0），750 mg 空腹组的中位暴露时间为 37.14 周（范围：0.4-113.9）。主要有效性结果见表 9：

表 9 450mg 餐后组和 750mg 空腹组的 BIRC 评估的最佳总缓解（FAS- 初治的 ALK+受试者）

	塞瑞替尼 450 mg 餐后组 N=73	塞瑞替尼 750 mg 空腹组 N=74
最佳总缓解（n （%））		
完全缓解（CR）	0	1（1.4）
部分缓解（PR）	57（78.1）	55（74.3）
病情稳定（SD）	9（12.3）	11（14.9）
疾病进展（PD）	3（4.1）	3（4.1）
未知（UNK）	4（5.5）	4（5.4）
总缓解率（ORR： CR+PR） （%，95% CI ^[a] ）	78.1（66.9，86.9），	75.7（64.3，84.9）
疾病控制率（DCR： CR+PR+SD+非CR/ 非PD） （%，95% CI ^[a] ）	90.4（81.2，96.1）	90.5（81.5，96.1）
缓解（CR+PR）持 续时间（中位数， 月；95%CI） ^[b]	NE（11.2，NE）	7.2（3.5，10.4）

【药理毒理】

药理作用

塞瑞替尼为激酶抑制剂。生物化学或细胞试验结果显示，在临床相关浓度下，塞瑞替尼的抑制靶点包括 ALK、胰岛素样生长因子 1 受体（IGF-1R）、胰岛素受体（InsR）和 ROS1。在上述靶点中，塞瑞替尼对 ALK 的抑制活性最强。在体内、体外试验中，塞瑞替尼抑制 ALK 自身磷酸化、ALK 介导的下游信号蛋白 STAT3 的磷酸化以及 ALK 依赖的癌细胞的增殖。

塞瑞替尼可抑制表达 EML4-ALK 和 NPM-ALK 融合蛋白的细胞系的体外增殖，可剂量依赖性地抑制 EML4-ALK 阳性非小细胞肺癌细胞的小鼠和大鼠异种移植瘤的生长。在临床相关浓度范围，塞瑞替尼可剂量依赖性抑制对克唑替尼（Crizotinib）耐药的 EML4-ALK 阳性非小细胞肺癌小鼠异种移植瘤的生长。

毒理研究

一般毒性

在非临床动物模型中，毒性靶器官包括但不限于：胰腺、胆胰管/胆管、胃肠道及肝脏。在大鼠中，当暴露量为人体推荐剂量下暴露（以 AUC 计）的 1.5 倍时，可见胰腺局灶性腺泡细胞萎缩；当暴露量为人体推荐剂量下暴露（以 AUC 计）的 5%及以上时，可见胆胰管及胆管坏死。在猴中，暴露量为人体推荐剂量

下暴露（以 AUC 计）的 0.5 倍及以上时，可见胆管炎及空泡化。当猴体内暴露量为人体推荐剂量下暴露（以 AUC 计）的 0.5 倍时，高发十二指肠微小坏死及出血；当大鼠体内暴露量与临床推荐剂量的暴露相似时，也可见上述毒性反应。

遗传毒性

Ames 试验表明塞瑞替尼不是一种潜在的诱变剂，在体外培养的人外周血淋巴细胞中进行的染色体畸变分析中观察到多倍体，未显示致结构上的染色体畸变的可能性。采用培养的人外周血淋巴细胞进行的微核试验结果为阴性。体内大鼠微核试验显示，任何剂量的塞瑞替尼口服给药后对大鼠骨髓无不良的染色体影响。

生殖毒性

在猴和大鼠一般毒性试验中，当暴露量分别为人体推荐剂量的暴露量的 0.5 或 1.5 倍（根据人体推荐剂量的 AUC 计）时，雄性或雌性动物生殖器官未见不良影响。塞瑞替尼的生育力和早期胚胎毒性研究尚未开展。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，在器官形成期每日给予塞瑞替尼 50mg/kg（低于人体推荐剂量时 AUC 的 0.5 倍），可见剂量相关的骨骼异常，包括骨化延迟和骨骼变异。

妊娠兔在器官形成期每日给予塞瑞替尼 2mg/kg（约为人体推荐剂量时 AUC 的 0.015 倍）及以上剂量，可见剂量相关的骨骼异常，包括骨化不全。当剂量 $\geq 10\text{mg/kg/日}$ （约为人体推荐剂量时 AUC 的 0.13 倍）时，试验动物可见低发生率的内脏异常，包括胆囊及食管后锁骨下动脉缺失或错位。当剂量 $\geq 30\text{mg/kg}$ 时，试验动物可出现母体毒性和流产。此外，50mg/kg 剂量时，可见死胎。

致癌性

塞瑞替尼尚未开展致癌性试验。

【药代动力学】

吸收

空腹条件下，患者单次口服本品后，约在 4~6 小时达到血浆峰浓度(C_{max})，曲线下面积 (AUC) 及 C_{max} 在 50~750 mg 的剂量范围内与剂量成正比。尚未确定本品的绝对生物利用度。

空腹条件下，本品 750 mg 每日 1 次口服给药，约 15 日后达到稳态，3 周后几何平均蓄积率为 6.2。50~750 mg 剂量每日 1 次重复给药，全身暴露以大于剂量比例的方式增加。

食物的影响

与食物同服时，本品的全身暴露增加。一项在接受 500 mg 单剂给药的健康受试者中进行的食物影响研究显示，与空腹状态相比，高脂肪餐（约含 1000 卡路里及 58 克脂肪）可使本品的 AUC 及 C_{max} 分别升高 73% 及 41%，低脂肪餐（约含 330 卡路里及 9 克脂肪）可使本品的 AUC 及 C_{max} 分别升高 58% 及 43%。

在一项比较本品随餐（大约 100 至 500 卡路里和 1.5 至 15 克脂肪）每日 450 mg 或 600 mg 相对于空腹状态每日 750 mg 的剂量优化研究 A2112(ASCEND 8)

中，450 mg 随餐组 (N=36) 稳态时观察到的全身暴露与 750 mg 空腹组 (N=31) 没有有临床意义的差异，稳态 AUC 和 C_{max} 仅有小幅增加，AUC (90% CI) 增加 4% (-13%, 24%) 和 C_{max} (90% CI) 增加 3% (-14%, 22%)。相反，与 750 mg 空腹组 (N=31) 相比，600 mg 随餐组 (N=30) 的稳态 AUC (90% CI) 和 C_{max} (90% CI) 分别增加 24% (3%, 49%) 和 25% (4%, 49%)。本品的最大推荐剂量为每天一次随餐口服 450mg。

分布

在体外，约 97% 的塞瑞替尼与人血浆蛋白结合，且在 50ng/ml 至 10,000ng/ml 范围内其血浆蛋白结合率不随浓度改变而变化。本品 750 mg 剂量空腹单次给药后，患者的表观分布容积 (V_d/F) 为 4230 L。和血浆相比，塞瑞替尼在红细胞的分布略多，体外平均血液/血浆浓度比为 1.35。

体外研究表明本品是 P-糖蛋白 (P-gp) 而不是乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 或多耐药蛋白 2 (MRP2) 的底物。本品的体外表观被动渗透率较低。

大鼠动物实验显示本品可穿过完整的血脑屏障，脑/血液浓度 (AUC_{inf}) 比约为 15%。尚无人体脑/血液浓度比的相关数据。

生物转化/代谢

体外研究表明，CYP3A 酶为主要参与本品代谢和清除的酶。

患者空腹口服 750mg 单剂量的放射性标记的塞瑞替尼后，塞瑞替尼是人体血浆中的主要成分 (82%)。血浆中共检测到 11 种代谢产物，浓度均较低，每种代谢产物的 AUC 与血浆总放射性 AUC 之比均 <2.3%。以健康受试者为研究对象的临床试验显示，本品的主要生物转化途径包括单加氧化、O-去烷基化和 N-甲酰化。针对主要生物转化产物所进行的次级生物转化途径包括葡萄糖醛酸结合反应和脱氢作用。此外还观察到一个硫醇基添加至 O-去烷基化的塞瑞替尼。

消除

空腹条件下单次口服 400~750mg 本品，几何平均表观血浆终末半衰期 (T_{1/2}) 为 31~41 小时。口服日剂量为 750 毫克的塞瑞替尼达稳态后，其几何平均表观清除率 (CL/F) (33.2 升/小时) 低于单次口服剂量为 750 毫克的塞瑞替尼的清除率 (88.5 升/小时)，说明塞瑞替尼显示出随时间非线性的药代动力学。

塞瑞替尼及其代谢产物的主要排泄途径为粪便。空腹条件下单次口服 750 mg 放射性标记的塞瑞替尼后，91% 的给药剂量可在粪便中回收 (68% 为母体化合物原形)，而 1.3% 的给药剂量可在尿中回收。

特殊人群

年龄、性别和人种的影响

群体药代动力学分析显示，年龄、性别和人种对本品暴露不会产生具有临床意义的影响。

肝损害患者

与肝功能正常的健康受试者相比较，重度（Child-Pugh C）肝损伤患者空腹单次口服本品 750 mg 后塞瑞替尼的几何平均全身暴露量（AUC_{inf}）增加 66%，非结合塞瑞替尼 AUC_{inf} 增加 108%。

轻度（Child-Pugh A）至中度（Child-Pugh B）肝损伤受试者的塞瑞替尼总暴露量和非结合全身暴露量与肝功能正常的健康受试者相似。

肾损害患者

本品尚未在肾损害患者中开展研究。然而，现有数据显示，本品极少通过肾脏进行消除（仅占单次口服给药剂量的 1.3%）。

一项对 345 例轻度肾损害患者（60≤CL_{cr}<90 mL/min）、82 例中度肾损害患者（30≤CL_{cr}<60 mL/min）和 546 例肾功能正常患者（≥90 mL/min）的群体药代动力学分析显示，轻度和中度肾损害患者中的本品暴露与肾功能正常患者相似。该临床试验未纳入重度肾损害患者（CL_{cr}<30 mL/min）。

心脏电生理

在 7 项临床研究中评估了本品导致 QT 间期延长的可能性。在 925 例接受本品 750mg 每日一次空腹给药的的患者中，采集了单次给药后及稳态时的系列心电图数据，以评价本品对 QT 间期的影响。对心电图数据的绝对异常值分析显示，12 例（1.3%）患者新发 QT_c>500ms。58 例（6.3%）患者的 QT_c 相对基线延长>60ms。基于一项全球 III 期研究（研究 A2301）平均稳态浓度下的 QT_c 数据进行的集中趋势分析显示，空腹条件下本品 750 mg 剂量，QT_c 双侧 90% CI 上限为 15.3ms。一项药代动力学/药效学分析表明本品所致 QT_c 延长呈浓度依赖性。

【贮藏】

贮存温度不得高于 25℃，在原始包装内存放。

请将本品置于儿童不能触及的地方。

【包装】

PCTFE/PVC 泡罩包装。

150（50×3）粒/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20170209

【批准文号】

H20180025

【药品上市许可持有人】

名称：Novartis Europharm Limited

注册地址：Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland

【生产企业】

企业名称：Novartis Pharma Stein AG

生产地址：Pharmaceutical Operations Schweiz Solids, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

【境内联系机构】

名称：北京诺华制药有限公司

地址：北京市昌平区永安路 31 号

邮政编码：102200

电话号码：

400 818 0600

800 990 0016（座机拨号）

传真号码：010 6505 7099

网 址：www.novartis.com.cn