至中度腎功能不全（肌酸酐廓清率30至89毫升/分鐘）、種族（白人、亞洲人及其他種族）及性別對alectinib與M4的全身暴露量都不會造成任何臨床意義的影響。目前尚未針對重度腎功能不全（肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘）或患有末期腎病的病人進行過alectinib的藥物動力學研究。

肝功能不全

口服單劑300毫克劑量的ALECENSA®後，與肝功能正常的受試者相比，alectinib和M4的綜合暴露量（AUC_{inf}）對中度肝功能不全（Child-Pugh B）病人的幾何平均數[90%CI]為1.36[0.947,1.96]，對重度肝功能不全（Child-Pugh C）的病人的幾何平均數[90%CI]為1.76[0.984,3.15]。Alectinib和M4的綜合最高濃度C_{max}在三組之間是相當的。對於輕度或中度肝功能不全的病人，並不建議調整劑量。重度肝功能不全病人的ALECENSA®建議劑量為450毫克每日口服兩次【*參見劑量與用法(2.2)和特殊族群之使用(8.7)*】。

藥物交互作用

其他藥物對Alectinib的影響

在臨床研究中，將ALECENSA®與強效的CYP3A抑制劑（posaconazole）、強效的CYP3A誘導劑（rifampin）或減少胃酸分泌藥物（esomeprazole）合併投予之後，在alectinib加M4的綜合暴露量方面並未發現任何具臨床意義的影響。

Alectinib對其他藥物的影響

與ALECENSA®合併投予之後，預期對midazolam（敏感的CYP3A受質）或repaglinide（敏感的CYP2C8受質）的暴露量並不會造成任何具臨床意義的影響。

體外研究顯示，alectinib與M4並不會抑制CYP1A2、2B6、2C9、2C19或2D6的作用。

體外研究顯示，alectinib與M4會抑制P-gp與BCRP的作用。Alectinib並不會抑制OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3或OCT2運輸蛋白的體外活性。

13　非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未針對alectinib進行過致癌性研究。

Alectinib在體外細菌回復突變（Ames）分析中並未呈現致突變性，但在大鼠骨髓微核試驗中則呈陽性反應，且微核的數量有增加的現象。引發微核的機制為染色體分離異常（染色體數目異常），而非對染色體產生誘裂作用。

目前尚未進行過評估alectinib對生育力之影響的動物研究。在以大鼠及猴子所進行的一般毒理學研究中，並未發現任何雌性與雄性生殖器官方面的不良影響。

14　臨床研究

未曾接受治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌（NSCLC）病人

ALECENSA®對未曾接受全身治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌（NSCLC）病人的療效，乃由一項開放性、隨機分配、活性對照的多中心臨床試驗（ALEX）來確立。病人的ECOG PS須為0-2分且須經Ventana ALK（D5F3）CDx檢驗確認為ALK陽性非小細胞肺癌病人。具中樞神經系統轉移（包括軟腦膜轉移）不論是否曾接受過治療，若神經學狀況穩定者，亦符合納入資格；中樞神經系統轉移發生神經性徵兆與症狀的病人，須在納入試驗至少14天前，完成全腦放射線治療或伽馬刀照射，且具臨床穩定狀態始能納入試驗。QTc基礎值>470 ms的病人不符納入資格。

病人以1:1隨機分配，分別接受ALECENSA® 600毫克每日口服兩次或crizotinib 250毫克每日口服兩次。隨機分配的分層因子包括ECOG PS（0/1 vs. 2）、種族（亞洲人vs. 非亞洲人）、以及基礎值的CNS轉移狀態（有vs. 無）。兩組皆持續治療至疾病惡化或發生無法耐受之毒性為止。這項研究的主要療效評估指標為試驗主持人依據RECIST v1.1評估的無惡化存活期（PFS）。其他的療效評估指標包括由獨立審查委員會（IRC）判斷的PFS、IRC依據RECIST v1.1判斷的CNS惡化時間、客觀反應率（ORR）、反應持續時間（DOR）以及整體存活率（OS）。針對基礎值有CNS轉移的病人，其他探索性療效評估指標包括IRC判斷的CNS客觀反應率（CNS-ORR）和CNS反應持續時間（CNS-DOR）。

總共303位病人被隨機分配至ALECENSA®組（n=152）或crizotinib組（n=151）。研究群體的人口學特徵為56%為女性，年齡中位數為56歲（範圍：18-91歲），50%為白人，46%為亞洲人，1%為黑人，3%為其他種族。大部份的病人（92%）患有腺癌，63%無吸菸史。40%（n=122）的病人具有CNS轉移；其中43名病人經IRC評估有可測量的CNS病灶。ALEX研究結果顯示，接受ALECENSA®治療，PFS獲得顯著改善，由IRC評估的病因特異性CNS惡化時間也具有顯著改善。與crizotinib組相比，ALECENSA®組疾病惡化首發部位為CNS（單獨發生或同時伴有全身性惡化）的發生率較低（crizotinib組45% vs. ALECENSA®組12%）。ALEX研究的療效結果摘要整理於表7及圖1。

表7.　ALEX研究中以IRC評估的療效結果

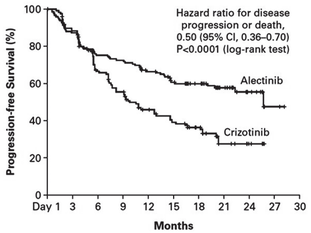
	ALECENSA N=152	Crizotinib N=151
無惡化存活期		
發生事件的人數(%)	63(41%)	92(61%)
疾病惡化(%)	51(34%)	82(54%)
死亡(%)	12(8%)	10(7%)
以月為單位之時間中位數(95% CI)	25.7(19.9, NE)	10.4(7.7, 14.6)
危險比(95% CI)[a]	0.53(0.38, 0.73)	
P-值[b]	<0.0001	
整體反應率		
整體反應率，%(95% CI)[c]	79%(72, 85)	72%(64, 79)
P-值[d]	0.1652	
完全反應，%	13%	6%
部份反應，%	66%	66%
反應持續時間		
反應人數	n=120	n=109
反應持續時間≥6個月	82%	57%
反應持續時間≥12個月	64%	36%
反應持續時間≥18個月	37%	14%

[a, b, d] 依序分別用Cox模式、log-rank檢定和Cochran Mantel-Haenszel檢定，以種族（亞洲vs. 非亞洲）和基礎值CNS轉移（是vs. 否）進行分層分析。

[c] Clopper and Pearson精確二項式估計之95%信賴區間

CNS＝中樞神經系統；ORR＝整體反應率；IRC＝獨立審查委員會；CI＝信賴區間；NE＝無法估算

圖1：ALEX研究中由IRC評估之PFS的Kaplan Meier曲線圖



由試驗主持人評估的PFS結果（HR=0.48 [95% CI：0.35-0.66]，分層對數–等級檢定p<0.0001），與IRC評估的結果相似。在資料收集截止日時，尚未有足夠的數據來執行整體存活時間的分析。

表8摘要整理預先擬定之探索性分析結果，針對基礎值有可測量CNS病變病人，其CNS的反應率。

表8.　在ALEX研究中基礎值有可測量CNS病灶病人經IRC評估之CNS反應

	ALECENSA	Crizotinib
CNS腫瘤反應評估	N=21	N=22
CNS客觀反應率%(95% CI[a])	81%(58, 95)	50%(28, 72)
完全反應	38%	5%
CNS反應持續時間		
反應者人數	17	11
CNS反應持續時間≥12個月	59%	36%

[a] Clopper and Pearson精確二項式估計之95%信賴區間

IRC＝獨立審查委員會；CI＝信賴區間；NE＝無法評估

曾接受Crizotinib治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌（NSCLC）病人

ALECENSA®的安全性與療效已在兩項單組、多中心臨床試驗（NP28761和NP28673研究）中獲得確立。這兩項研究的收納對象都是在使用crizotinib治療後仍出現惡化現象、依據FDA核准之檢驗法確定患有ALK陽性NSCLC、且ECOG PS為0-2的晚期ALK陽性NSCLC病人。試驗的納入條件允許收納先前曾接受化學治療，及先前曾接受CNS放射治療且CNS轉移維持穩定狀態至少2週的病人。所有病人都接受ALECENSA® 600毫克每日口服兩次的治療。這兩項研究的主要療效結果評估指標為由獨立審查委員會（IRC）依據固體腫瘤反應評估標準（RECIST v1.1）進行評估而得的客觀反應率（ORR）。由IRC進行評估的其他結果評估指標包括反應持續時間（DOR）、CNS ORR、以及CNS DOR。

NP28761研究是在北美洲進行，共收納87位病人。基礎人口統計學特性與疾病特性為：中位年齡為54歲（範圍：29至79歲，18%為65歲（含）以上），84%為白種人，8%為亞洲人，55%為女性，35%的ECOG PS為0，55%的ECOG PS為1，100%為從未抽菸者或已戒菸者，99%為第IV期病人，94%患有腺癌，74%先前曾接受化學治療。最常見的胸外轉移部位包括60% CNS（其中有65%曾接受CNS放射治療）、43%淋巴結、36%骨骼、34%肝臟。

NP28673研究是在全球進行，共收納138位病人。基礎人口統計學特性與疾病特性為：中位年齡為52歲（範圍：22至79歲，10%為65歲（含）以上），67%為白種人，26%為亞洲人，56%為女性，32%的ECOG PS為0，59%的ECOG PS為1，98%為從未抽菸者或已戒菸者，99%為第IV期病人，96%患有腺癌，80%先前曾接受化學治療。最常見的胸外轉移部位包括61% CNS（其中有73%曾接受CNS放射治療）、51%骨骼、38%淋巴結、30%肝臟。

NP28761和NP28673研究中所有接受治療之病人的療效相關結果摘列於表9。在NP28761研究中，IRC評估與研究人員評估的中位追蹤時間皆為17個月，在NP28673研究中為21個月。所有依據IRC評估的反應皆為部份反應。根據研究人員評估，有2名NP28761研究的病人及3名NP28673研究的病人分別達到完全反應。

表9.　NP28761和NP28673研究的療效相關結果

療效參數	NP28761（N=87）		NP28673（N=138）	
	IRC* 評估	研究人員評估	IRC* 評估	研究人員評估
客觀反應率(95% CI)	42.5%(32.0，53.6)	52.9%(41.9，63.7)	44.9%(36.5，53.6)	51.4%(42.8，60)
反應者人數	37	46	62	71
反應持續時間，中位月數(95% CI)	14.9(7.5，無法評估)	13.3(8.8，18.2)	15.2(11.2，24.9)	13.7(11.0，20.3)

* 有20位NP28761研究的病人及16位NP28673研究的病人在基礎期時經IRC評估並無可測量的病灶，在IRC評估中僅能歸類為無反應者。

NP28761和NP28673研究中共有50位病人在基礎期時有可測量的CNS病灶（依據RECIST v1.1），針對這群病人之CNS轉移所進行的ORR評估與反應持續時間評估摘列於表10。有34位（68%）有可測量之CNS病灶的病人先前曾接受大腦放射治療，其中有25位（50%）在開始使用ALECENSA®治療前已完成放射治療至少6個月。不論先前的大腦放射治療狀態為何，都可觀察到反應。

表10. 在NP28761和NP28673研究中，有可測量CNS病灶之病人中的CNS客觀反應

療效參數	N=50
CNS客觀反應率(95% CI)	64%(49，77)
完全反應	22%
部份反應	42%
CNS反應持續時間，中位月數(95% CI)	11.1(7.6，無法評估)

16　包裝規格/貯存與操作

硬膠囊，白色150毫克膠囊，膠囊蓋上有以黑色墨水打印的「ALE」字樣，膠囊體上有以黑色墨水打印的「150 mg」字樣。

每盒2片，每片14顆，共28顆膠囊

貯存與安定性：請勿存放於30°C以上的環境。請保存在原裝容器中，以避免光線照射及接觸濕氣。

17　病人諮詢須知

應囑咐病人詳閱經核准的病人須知。

應告知病人下列注意事項：

肝毒性

應告知病人膽紅素及肝臟轉胺酶升高的徵兆與症狀。應囑咐病人，如果出現膽紅素及肝臟轉胺酶升高的徵兆或症狀，一定要立即連絡健康照護人員【*參見警語及注意事項(5.1)*】。

間質性肺病（ILD）/非感染性肺炎（pneumonitis）

應告知病人發生嚴重ILD/非感染性肺炎（pneumonitis）的風險。應囑咐病人，如果出現新的呼吸症狀，或既有症狀出現惡化的現象，一定要立即連絡健康照護人員【*參見警語及注意事項(5.2)*】。

腎功能不全

應告知病人發生嚴重及潛在致命腎功能不全的風險。應囑咐病人，如果出現尿液顏色變化，尿量減少或腿和腳部腫脹，一定要連絡健康照護人員【*參見警語及注意事項(5.3)*】。

心搏徐緩

應告知病人，在使用ALECENSA®治療期間可能會發生心搏徐緩的症狀，包括暈眩、頭昏眼花、以及暈厥。應囑咐病人，如果出現這些症狀，應與健康照護人員連絡，如果他們正在使用任何心臟藥物或血壓藥物，也應告知健康照護人員【*參見警語及注意事項(5.4)*】。

嚴重肌痛/CPK升高

應告知病人肌痛的徵兆與症狀，包括不明原因及/或持續性的肌肉疼痛、觸痛或虛弱。應囑咐病人，如果出現新的肌肉疼痛或虛弱的症狀，既既有症狀出現惡化的現象，一定要立即連絡健康照護人員【*參見警語及注意事項(5.5)*】。

光敏感

應告知病人光敏感的徵兆與症狀。應囑咐病人，在使用ALECENSA®治療期間及停用研究藥物後至少7天要避免長時間曝曬陽光，並採取適當的防曬措施。應建議病人使用廣譜性紫外線A（UVA）/紫外線B（UVB）防曬乳液與護唇膏（SPF≥50），以幫助預防可能的曬傷【*參見不良反應(6.1)*】。

胚胎–胎兒毒性

在懷孕期間使用ALECENSA®可能會造成胎兒傷害。應告知懷孕的婦女胎兒可能面臨的風險【*參見警語及注意事項(5.6)與特殊族群之使用(8.1, 8.3)*】。

應囑咐具生育能力的女性病人，在使用ALECENSA®治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑ALECENSA®之後亦應繼續避孕至少1週。應囑咐病人，如果確知或疑似懷孕，一定要告知健康照護人員【*參見警語及注意事項(5.6)與特殊族群之使用(8.1, 8.3)*】。

應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在使用ALECENSA®治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕3個月【*參見特殊族群之使用(8.3)與非臨床毒理學(13.1)*】。

授乳

應囑咐女性病人在使用ALECENSA®治療期間及使用最後一劑後的1週內不要餵哺母乳【*參見特殊族群之使用(8.2)*】。

用法

應指示病人每天服用兩次ALECENSA®。應囑咐病人隨食物服用ALECENSA®，並應將ALECENSA®膠囊整粒吞服【*參見用法用量(2.2)*】。

漏服藥物

應囑咐病人，如果漏服一劑ALECENSA®，或是在服用一劑ALECENSA®後發生嘔吐反應，不要額外多服一劑，而應依照平常的時間服用下一劑【*參見用法用量(2.2)*】。

參考仿單：USPI 201806_ILD
使用期限：請參照外盒
藥　　商：台灣中外製藥股份有限公司
地　　址：台北市松山區敦化北路260號3樓
製 造 廠：Excella GmbH & Co KG
廠　　址：Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht, Germany
包 裝 廠：Fujieda Plant of Chugai Pharm Manufacturing Co., Ltd.
廠　　址：2500, Takayanagi, Fujieda-city, Shizuoka, Japan

安立適®膠囊150毫克
（ALECENSA® 150 mg capsules）

衛部藥輸字第027028號

本藥須由醫師處方使用

1　適應症與用途

ALECENSA®適用於治療ALK陽性的晚期非小細胞肺癌（NSCLC）患者。

2　用法用量

2.1　病人篩選

篩選ALK陽性的晚期非小細胞肺癌（NSCLC）病人時，必須使用準確且經驗證的ALK分析法。開始使用ALECENSA®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【*參見適應症與用途(1)及臨床研究(14)*】。

2.2　劑量與用法

ALECENSA®的建議劑量為600毫克每日兩次【*參見臨床藥理學(12.3)*】。

應持續服用ALECENSA®，直到出現疾病惡化的現象或無法耐受的毒性反應為止。

重度肝功能不全病人（Child-Pugh C）的ALECENSA建議劑量為450毫克每日口服兩次【*參見特殊族群之使用(8.7)和臨床藥理學(12.3)*】。

ALECENSA®應與食物併服，切勿打開膠囊或將膠囊內容物溶化使用。

如果漏服一劑ALECENSA®，或是在服用一劑ALECENSA®後發生嘔吐反應，應於排定的時間服用下一劑。

2.3　依據不良反應調整劑量

ALECENSA®的劑量降低時程如表1所示。

表1.　ALECENSA®的劑量降低時程

劑量降低時程	劑量
起始劑量	600毫克每日口服兩次
第一次降低劑量	450毫克每日口服兩次
第二次降低劑量	300毫克每日口服兩次

如果病人無法耐受300毫克每日兩次的劑量，則應停止治療。

發生不良反應時的ALECENSA®劑量調整建議如表2所示。

表2.　發生不良反應時的ALECENSA®劑量調整方式

標準[a]	ALECENSA®劑量調整方式
ALT或AST升高超過5倍正常值上限（ULN）且總膽紅素低於或等於2倍ULN	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於3倍ULN，然後依表1的指示以降低的劑量重新開始治療。
ALT或AST升高超過3倍ULN且總膽紅素升高超過2倍ULN，未出現膽汁鬱滯或溶血的現象	永久停用ALECENSA®。
總膽紅素升高超過3倍ULN	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於1.5倍ULN，然後依表1的指示以降低的劑量重新開始治療。
任何等級與治療相關間質性肺病（ILD）/非感染性肺炎（pneumonitis）	永久停用ALECENSA®。
第3級腎功能不全	暫時停藥，直到血清肌酸酐恢復至低於或等於1.5倍ULN，然後依表1的指示以降低的劑量重新開始治療。
第4級腎功能不全	永久停用ALECENSA®。
症狀性心搏徐緩	停用ALECENSA®，直到恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm(含)以上。如果發現促發心搏徐緩的併用藥物，並予以停用或調整其劑量，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm(含)以上之後，再以先前的劑量重新開始使用ALECENSA®。如果未發現任何促發心搏徐緩的併用藥物，或促發心搏徐緩的併用藥物未停用或未調整劑量，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm(含)以上之後，以降低的劑量(參見表1)重新開始使用ALECENSA®。
心搏徐緩[b]（出現危及生命的影響，須緊急介入治療）	如果未發現任何促發的併用藥物，則應永久停用ALECENSA®。如果發現促發心搏徐緩的併用藥物，並予以停用或調整其劑量，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm(含)以上之後，以降低的劑量(參見表1)重新開始使用ALECENSA®，並視臨床需要經常進行監測。如果再度發生，則應永久停用ALECENSA®。
CPK升高超過5倍ULN	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於2.5倍ULN，然後以相同的劑量重新開始治療。
CPK升高超過10倍ULN，或二度發生CPK升高超過5倍ULN的現象	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於2.5倍ULN，然後依表1的指示以降低的劑量重新開始治療。

[a] ALT＝丙胺酸轉胺酶；AST＝天冬胺酸轉胺酶；ULN＝正常值上限；ILD＝間質性肺病；CPK＝血中肌酸磷激酶

[b] 心跳速率低於每分鐘60下（bpm）

3　劑型與含量規格

150毫克硬膠囊，白色，膠囊蓋上有以黑色墨水打印的「ALE」字樣，膠囊體上有以黑色墨水打印的「150 mg」字樣。

4　禁忌

無。

5　警語及注意事項

5.1　肝毒性

參與NP28761，NP28673和ALEX研究服用ALECENSA® 600毫克每天兩次的405位病人中，有4.6%的病人曾發生AST升高超過5倍正常值上限（ULN）的現象，並有5.3%的病人曾發生ALT升高超過5倍ULN的現象。有3.7%的病人曾發生膽紅素升高超過3倍ULN的現象。這些事件大部份（69%出現肝臟轉胺酶升高現象的病人，以及68%出現膽紅素升高現象的病人）都是發生於最初3個月治療期間。有6位病人因發生第3-4級AST及/或ALT升高現象而停用ALECENSA®，並有4位病人因發生第3級膽紅素升高現象而停用ALECENSA®。在各項臨床研究中，共有不到1%使用ALECENSA®治療的病人同時發生ALT或AST升高超過或等於3倍ULN與總膽紅素升高超過或等於2倍ULN，但鹼性磷酸酶仍維持正常的現象。有3位使用ALECENSA®治療的病人發生第3-4級的藥物誘發性肝臟損害（2位病人經肝臟切片檢查證實）。

在最初3個月治療期間應每2週監測一次肝功能，包括ALT、AST與總膽紅素，之後每個月一次並按照臨床需要進行監測，對出現轉胺酶及膽紅素升高現象的病人，應更為頻繁地進行檢測。應以藥物不良反應的嚴重程度為基礎，依表2的指示暫時停用ALECENSA®，然後以降低的劑量重新開始治療，或是永久停用ALECENSA®【*參見用法用量(2.3)*】。

5.2　間質性肺病（ILD）/非感染性肺炎（pneumonitis）

在NP28761，NP28673和ALEX研究使用ALECENSA®治療的病人中，有3位（0.7%）病人曾發生間質性肺病（ILD）/非感染性肺炎（pneumonitis），有1位（0.2%）ILD屬於重度事件（第3級）。ALECENSA®於日本執行之臨床試驗中之使用劑量、及在日本最終核准之治療劑量，均為每日口服兩次300毫克，在196名於早期臨床試驗中曾接受ALECENSA®治療之日本受試者中，有11名（5.6%）日本受試者曾報告發生ILD。根據於日本執行之第三期臨床試驗J-ALEX研究報告，103位口服ALECENSA® 300毫克每日兩次的受試者中有8名（7.8%）發生ILD，104位口服Crizotinib 250毫克每日兩次的受試者中有8名（7.7%）發生ILD。根據在日本執行的上市後藥品監視調查（ALC 1401），使用ALECENSA®之1221名病人中分別有38名（3.11%）及6名（0.49%）病人曾發生間質性肺病（ILD）及非感染性肺炎（pneumonitis）。根據第三期臨床試驗ALEX研究報告，69位口服ALECENSA® 600毫克每日兩次的亞洲受試者（排除日本）中，有2名（2.9%）發生ILD；69位口服Crizotinib 250毫克每日兩次的亞洲受試者（排除日本）中，有5名（7.2%）發生ILD。

如果病人出現象徵發生ILD/非感染性肺炎（pneumonitis）的呼吸症狀（如呼吸困難、咳嗽及發燒）惡化的現象，應立即進行ILD/非感染性肺炎（pneumonitis）評估。

對診斷出發生 ILD/非感染性肺炎（pneumonitis）的病人，應立即停止 ALECENSA® 的治療，如果未發現任何其他可能的引發 ILD/非感染性肺炎（pneumonitis）的導因，則應永久停用 ALECENSA®【*參見用法用量 (2.3) 及不良反應 (6)*】。

5.3 腎功能不全

在 NP28761，NP28673 和 ALEX 研究中有 8% 的病人曾發生腎功能不全。大於或等於第 3 級腎功能不全的發生率為 1.7%，其中 0.5% 為致命事件。有 3.2% 的病人因腎功能不全需進行劑量調整。發生大於或等於第 3 級腎功能不全的中位時間為 3.7 個月（範圍 0.5 至 14.7 個月）。

發生第 4 級腎毒性病人應永久停用 ALECENSA®。發生第 3 級腎毒性病人應暫時停藥，直到血清肌酸酐恢復至小於或等於 ULN 的 1.5 倍，再以降低的劑量重新開始治療。【*參見用法用量 (2.3)*】。

5.4 心搏徐緩

使用 ALECENSA® 治療時可能會發生症狀性心搏徐緩，在 NP28761，NP28673 和 ALEX 研究使用 ALECENSA® 治療的病人中，曾有 (8.6%) 發生心搏徐緩的病例報告。在 365 位使用 ALECENSA® 治療並有連續 ECGs 資料的病人中，有 18% 的心跳速率低於每分鐘 50 下 (bpm)。

應定期監測心跳速率及血壓。對發生無症狀性心搏徐緩的病人，並不須調整劑量。如果出現不具生命威脅性的症狀性心搏徐緩現象，應停用 ALECENSA®，直到恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到 60 bpm（含）以上，並應針對已知會導致心搏徐緩的併用藥物及抗高血壓藥物進行評估。如果可歸因於某種併用藥物，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到 60 bpm（含）以上之後，以降低的劑量（參見表 1）重新開始使用 ALECENSA®，並視臨床需要經常進行監測。如果再度發生，則應永久停用 ALECENSA®。如果出現危及生命的心搏徐緩現象，且未發現任何促發的併用藥物，則應永久停用 ALECENSA®【*參見用法用量 (2.3)*】。

5.5 嚴重肌痛與肌酸磷酸激酶（CPK）升高

在 NP28761，NP28673 和 ALEX 研究中，有 26% 的病人曾發生肌痛或肌肉骨骼疼痛，第 3 級肌痛 / 肌肉骨骼疼痛的發生率為 0.7%，有 0.5% 的病人因發生肌痛 / 肌肉骨骼疼痛而須調整劑量。

在 NP28761，NP28673 和 ALEX 研究中有 CPK 實驗室檢驗資料的 347 位病人中，有 41% 出現 CPK 升高的現象，第 3 級 CPK 升高的發生率為 4.0%。出現第 3 級 CPK 升高現象的中位時間為 14 天（四分位數範圍為 13-28 天）。有 3.2% 的病人因 CPK 升高而調整劑量。

應囑咐病人，如果出現任何不明原因的肌肉疼痛、觸痛或虛弱的現象，應立即通報。在第一個月治療期間應每 2 週評估一次 CPK 濃度，對通報出現症狀的病人，應視臨床需要進行評估。應依據 CPK 升高的嚴重程度，先停用 ALECENSA®，然後再重新開始治療或降低劑量【*參見用法用量 (2.3)*】。

5.6 胚胎–胎兒毒性

根據動物研究的發現及其作用機制，對孕婦投予 ALECENSA® 可能會造成胎兒傷害。對懷孕的大鼠和兔子在器官發生期間投予母體毒性劑量（暴露量約為人類在 alectinib 600 毫克每日兩次之劑量下所達到之暴露量的 2.7 倍）的 alectinib 會引發胚胎–胎兒毒性與流產。應告知懷孕婦女胎兒可能面臨的危害。

應告知具生育能力的女性病人，在使用 ALECENSA® 治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕 1 週【*參見特殊族群之使用 (8.1 與 8.3) 及臨床藥理學 (12.1)*】。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有更為詳盡的說明：

- 肝毒性【*參見警語及注意事項 (5.1)*】
- 間質性肺病（ILD）/非感染性肺炎（pneumonitis）【*參見警語及注意事項 (5.2)*】
- 腎功能不全【*參見警語及注意事項 (5.3)*】
- 心搏徐緩【*參見警語及注意事項 (5.4)*】
- 嚴重肌痛與肌酸磷酸激酶（CPK）升高【*參見警語及注意事項 (5.5)*】
- 胚胎–胎兒毒性【*參見警語及注意事項 (5.6)*】

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際上所觀察到的發生率。

未曾接受治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌（NSCLC）病人

在 ALEX 研究中，曾針對 152 位 ALK 陽性*非小細胞肺癌*（NSCLC）病人評估 ALECENSA® 的安全性，ALECENSA® 的中位暴露時間為 17.9 個月。ALEX 研究族群（303 人）特性為：中位年齡為 56 歲、年齡低於 65 歲（77%）、女性（56%）、白種人（50%）、亞洲人（46%）、組織學檢查結果為腺癌（92%）、從未抽菸者（63%）及 ECOG 活動能力狀態（PS）評分為 0 或 1（93%）。

使用 ALECENSA® 治療的病人有 28% 發生嚴重不良反應；在使用 ALECENSA® 治療的病人中，2% 或更多病人通報的嚴重不良反應為感染性肺炎（4.6%）與腎功能不全（3.9%）。在 ALECENSA® 組有 41% 的病人通報發生大於或等於第 3 級的不良反應。使用 ALECENSA® 治療的病人中有 3.3% 發生致命性不良反應（腎功能不全 2 例，猝死、心搏停止和感染性肺炎各 1 例）。

曾有 11% 使用 ALECENSA® 治療的病人因發生不良反應而永久停用 ALECENSA®。導致 1% 或更多病人停用 ALECENSA® 的不良反應為腎功能不全（2.0%），高膽紅素血症（1.3%），ALT 升高（1.3%）和 AST 升高（1.3%）。在 ALECENSA® 組中因不良反應分別有 16% 的病人須降低劑量，19% 的病人須中斷給藥。在 ALECENSA® 組中，最常導致劑量調整的不良反應為高膽紅素血症（6%），AST 升高（5%），ALT 升高（4.6%）和感染性肺炎（3.3%）。

表 3 和表 4 摘列了 ALEX 研究中的常見不良反應及實驗室檢驗異常。

表 3. 在 ALEX 研究中，使用 ALECNESA® 治療病人發生的不良反應（NCI CTCAE 所有等級且發生率 > 10% 或 NCI CTCAE 第 3-4 級且發生率 ≥2%）

	ALECENSA N=152		Crizotinib N=151	
不良反應	所有等級 (%)	第 3–4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3–4 級 (%)
胃腸道				
便秘	34	0	33	0
噁心	14	0.7	48	3.3
腹瀉	12	0	45	2.0
嘔吐	7	0	38	3.3
一般				
疲倦[a]	26	1.3	23	0.7
水腫[b]	22	0.7	34	0.7
肌肉骨骼				
肌痛[c]	23	0	4.0	0
皮膚				
皮疹[d]	15	0.7	13	0
神經系統				
味覺障礙[e]	3.3	0.7	19	0
眼睛				
視覺障礙[f]	4.6	0	23	0
心臟				
心搏徐緩[g]	11	0	15	0
腎臟				
腎功能不全[h]	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（國家癌症研究院不良事件常用術語標準）；
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities（國際醫學用語辭典）；
SOC=System Organ Class（系統器官分類）

[a] 包括疲勞與無力。
[b] 包括周邊水腫、水腫、眼瞼水腫、局部水腫、以及臉部水腫。
[c] 包括肌痛及肌肉骨骼疼痛。
[d] 包括皮疹、斑丘疹、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、斑疹、丘疹、剝落性皮疹及搔癢性皮疹。
[e] 包括味覺障礙及味覺退化
[f] 包括視覺模糊、視力減損、玻璃體漂浮物（飛蚊症）、視力降低和複視。
[g] 包括心搏徐緩和竇性心搏徐緩的通報病例，但並非依據連續心電圖評估。
[h] 包括血中肌酸酐升高、腎臟肌酸酐清除率降低，腎小球過濾率降低及急性腎臟損害。
* 包括 2 個第 5 級事件

觀察使用 ALECENSA® 治療的病人發現以下臨床上顯著的藥物不良反應：體重增加（9.9%），光敏感反應（5.3%），口腔炎（3.3%），間質性肺病（1.3%）和藥物引起的肝損害（1.3%）。

表 4. 在 ALEX 研究中，接受 ALECENSA 治療的病人發生率 > 10% 的實驗室檢驗異常

參數	ALECENSA N=152		Crizotinib N=151	
	所有等級 (%)	第 3–4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3–4 級 (%)
化學				
高膽紅素血症[a]	54	5	4.7	0
AST 升高[b]	50	6	56	11
鹼性磷酸酶升高[c]	50	0	44	0
ALT 升高[c]	40	6	62	16
肌酸酐升高[c,d]	38	4.1	23	0.7
CPK 升高[e]	37	2.8	52	1.4
低血鈣[a]	29	0	61	1.4
高血糖[f]	22	2.2	19	2.3
低血鈉[g]	18	6	20	4.1
低血鉀[c]	17	2	12	0.7
低白蛋白血症[h]	14	0	57	3.4
高血鉀[c]	12	1.4	16	1.4
低磷酸鹽血症[i]	9	1.4	25	2.7
麩胺轉酸酶升高[j]	7	0.7	39	4.1
血液學				
貧血[c]	62	7	36	0.7
淋巴球減少症[a]	14	1.4	34	4.1
嗜中性白血球低下[c]	14	0	36	7

註：依據國家癌症研究院不良事件常用術語標準 4.03 版。
排除無基礎期後實驗室評估資料的病人
[a] alectinib n=147（其中 1 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=148
[b] alectinib n=147（其中 2 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=148
[c] alectinib n=147，crizotinib n=148
[d] 僅包含血清肌酸酐升高超過 ULN 的病人
[e] alectinib n=143（其中 14 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=143（其中 13 名病人沒有基礎期資料）。
[f] alectinib n=134（其中 18 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=131（其中 8 名病人沒有基礎期資料）。
[g] alectinib n=147，crizotinib n=148（其中 1 名病人沒有基礎期資料）。
[h] alectinib n=146（其中 1 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=148（其中 1 名病人沒有基礎期資料）。
[i] alectinib n=145（其中 2 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=148（其中 4 名病人沒有基礎期資料）。
[j] alectinib n=143（其中 4 名病人沒有基礎期資料），crizotinib n=148（其中 5 名病人沒有基礎期資料）。

曾接受 Crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌（NSCLC）病人

有兩項臨床試驗（NP28761 及 NP28673 研究）曾針對 253 位使用 ALECENSA® 600 毫克每日口服兩次治療的 ALK 陽性非小細胞肺癌（NSCLC）病人評估 ALECENSA® 的安全性。ALECENSA® 的中位持續暴露時間為 11 個月。有 169 位病人 (67%) 使用 ALECENSA® 治療超過 6 個月，並有 123 位病人 (49%) 治療超過 1 年。族群特性為：中位年齡為 53 歲、年齡低於 65 歲 (86%)、女性 (55%)、白種人 (74%)、亞洲人 (18%)、組織學檢查結果為 NSCLC 腺癌 (96%)、從未抽菸或已戒菸者 (98%)、ECOG 活動能力狀態 (PS) 評分為 0 或 1 (91%)、以及先前曾接受化學療法治療 (78%)。

有 22% 的病人發生嚴重不良反應；最常通報的嚴重不良反應為肺栓塞 (1.2%)、呼吸困難 (1.2%)、以及高膽紅素血症 (1.2%)。有 2.8% 的病人發生致命性不良反應，包括出血 (0.8%)、腦穿孔 (0.4%)、呼吸困難 (0.4%)、肺栓塞 (0.4%)、以及心內腹炎 (0.4%)。有 6% 的病人因發生不良反應而永久停用 ALECENSA®。最常導致永久停止治療的不良反應為高膽紅素血症 (1.6%)、ALT 升高 (1.6%)、以及 AST 升高 (1.2%)。整體而言，使用建議劑量開始治療的病人有 33% 必須降低劑量至少一次或中斷治療。首次降低劑量的中位時間為 56 天。最常導致劑量降低或給藥中斷的不良反應為膽紅素升高 (6.3%)、CPK 升高 (4.3%)、ALT 升高 (4.0%)、AST (2.8%) 升高及嘔吐 (3.2%)。

表 5 及表 6 摘列了 NP28761 及 NP28673 研究中的常見不良反應及實驗室檢驗異常。

表 5. 在 NP28761 及 NP28673 研究中，發生率 ≥ 10%（所有等級）或 ≥ 2%（第 3-4 級）的不良反應

不良反應	ALECENSA® N=253	
	所有等級 (%)	第 3–4 級 (%)*
疲倦[a]	44	1.6
便秘	36	0
水腫[b]	34	0.8
肌痛[c]	31	1.2
噁心	22	0.4
咳嗽	21	0
皮疹[d]	20	0.4
頭痛	20	1.2
腹瀉	18	1.2
呼吸困難	17	3.6[e]
背痛	15	0
上呼吸道感染	14	0
嘔吐	13	0.4
體重增加	13	0.8
視覺障礙[f]	12	0
頭暈	12	0
光敏感反應[g]	12	0
失眠	10	0

* 依據不良事件常用術語標準（CTCAE）第 4.0 版
[a] 包括疲勞與無力。
[b] 包括周邊水腫、水腫、全身性水腫、眼瞼水腫、以及眼眶水腫。
[c] 包括肌痛及肌肉骨骼疼痛。
[d] 包括皮疹、斑丘疹、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、丘疹、瘙疹、以及斑疹。
[e] 包括 1 個發生第 5 級事件的病例
[f] 包括視覺模糊、玻璃體漂浮物（飛蚊症）、視覺損害、視力降低、視力疲勞、以及複視。
[g] 包括光敏感反應及曬傷。

在 NP28761 及 NP28673 研究中，使用 ALECENSA® 治療的病人有 12% 發生光敏感反應。病人都被告知要避免曝曬陽光，並使用廣譜性防曬乳液。第 2 級光敏感反應的發生率為 0.8%；其餘事件在嚴重性程度上都屬於第 1 級反應。

表 6. 在 NP28761 及 NP28673 研究中，治療時發生率 > 20% 的實驗室檢驗異化

參數	Alectinib N=250	
	所有等級 (%)	第 3–4 級 (%)*
化學		
AST 升高	53	3.6
鹼性磷酸酶升高	50	1.2
CPK 升高*	46	5.0
高膽紅素血症	42	3.2
高血糖[b]	40	2.0
ALT 升高	36	4.8
低血鈣	35	0.4
低血鉀	31	4.4
肌酸酐升高[c]	31	0
低血鈉	25	2.0
低磷酸鹽血症	23	3.2
血液學		
貧血	60	2.0
淋巴球低下[d]	25	4.6

* 依據不良事件常用術語標準（CTCAE）第 4.0 版
[a] 在 CPK 的評估中，n=219（其中有 92 位病人缺少基礎值資料）。
[b] 在空腹血糖的評估中，n=152（其中有 5 位病人缺少基礎值資料）。
[c] 僅包含血清肌酸酐升高超過 ULN 定義的病人。
[d] 在淋巴球的評估中，n=218（其中有 6 位病人缺少基礎值資料）。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物研究及其作用機制，對孕婦投予 ALECENSA® 可能會造成胎兒傷害【*參見臨床藥理學 (12.1)*】。目前並無任何對孕婦使用 ALECENSA® 的資料。

對懷孕的大鼠和兔子在器官發生期間以經口灌食方式給與造成母體毒性劑量的 alectinib（暴露量約為人類在使用 alectinib 600 毫克每日兩次治療時所達到之暴露量的 2.7 倍），會引發動物胚胎–胎兒毒性與流產【*參見試驗資料*】。應告知懷孕的婦女，其胎兒可能面臨的風險。

就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2% 至 4% 與 15% 至 20%。

試驗資料

動物試驗的資料

在一項初步的兔子胚胎–胎兒研究中，於器官發生期間，經口灌食 27 毫克 / 公斤 / 日【約為人類在使用 alectinib 600 毫克 BID 治療時所達到之濃度曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24h,ss}$) 的 2.9 倍】造成母體毒性劑量的 alectinib，曾導致 6 隻懷孕兔子中的 3 隻發生流產或胚胎–胎兒完全死亡。這組兔子中的其餘 3 隻懷孕兔子保有一些活胎，但胎兒與胎盤的重量減輕，並造成食道後鎖骨下動脈減少的現象。在一項初步的大鼠胚胎–胎兒研究中，於器官發生期間，投予 27 毫克 / 公斤 / 日（約為人類在使用 alectinib 600 毫克 BID 治療時所達到之估計 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 的 4.5 倍）的 alectinib，導致所有懷孕大鼠所懷的仔鼠全部喪失。高於或等於 9 毫克 / 公斤 / 日（約為人類在使用 alectinib 600 毫克 BID 治療時所達到之估計 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 的 2.7 倍）的劑量會引發母體毒性與發育毒性，包括胎兒體重減輕、輸尿管擴張、形成胸腺索、心室小且心室壁薄、以及薦椎尾椎數量減少。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於 alectinib 或其代謝物是否會出現於人類乳汁中，alectinib 對餵哺母乳之嬰兒的影響，或其對乳汁生成作用的影響等方面的資料。由於餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸 alectinib 而發生嚴重的不良反應，因此應囑咐授乳婦女在使用 ALECENSA® 治療期間及使用最後一劑後的 1 週內不要餵哺母乳。

8.3 具生育能力的女性與男性病人

避孕

女性

對孕婦投予 ALECENSA® 可能會造成胎兒傷害。應囑咐具生育能力的女性病人，在使用 ALECENSA® 治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕 1 週【*參見特殊族群之使用 (8.1)*】。

男性

根據基因毒性研究的發現，應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在使用 ALECENSA® 治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕 3 個月【*參見非臨床毒理學 (13.1)*】。

8.4 兒童之使用

ALECENSA® 用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

動物試驗的資料

目前尚未針對 alectinib 進行過幼年動物研究。在一般毒理學研究中，對大鼠投予 alectinib 劑量暴露量高於或約相當於人類在使用 alectinib 600 毫克每日兩次治療時所達到之暴露量的 4.5 倍，會引發牙齒及骨骼生長方面的變化。牙齒方面的發現包括變色與牙齒大小改變，以及造釉細胞與造牙本質細胞層發生組織病理學排列錯誤。在股骨與胸骨也發現骨小樑減少及破骨細胞活性升高的現象。

8.5 老年人之使用

ALECENSA® 的臨床研究並未收納足夠的 65 歲（含）以上的受試者，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。

8.6 腎功能不全

對輕或中度腎功能不全的病人，並不建議調整劑量。目前尚未研究過 ALECENSA® 用於重度腎功能不全（肌酸酐廓清率低於 30 毫升 / 分鐘）或末期腎病人者的安全性【*參見臨床藥理學 (12.3)*】。

8.7 肝功能不全

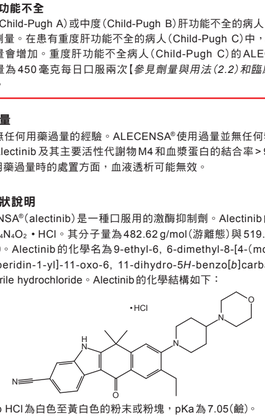
對輕度 (Child-Pugh A) 或中度 (Child-Pugh B) 肝功能不全的病人，並不建議調整劑量。在患有重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh C) 中，alectinib 的暴露量會增加。重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C) 的 ALECENSA® 建議劑量為 450 毫克每日口服兩次【*參見劑量與用法 (2.2) 和臨床藥理學 (12.3)*】。

10 過量

目前並無任何用藥過量的經驗。ALECENSA® 使用過量並無任何特定的解毒劑。Alectinib 及其主要活性代謝物 M4 和血漿蛋白的結合率 > 99%；因此，在用藥過量時的處置方面，血液透析可能無效。

11 性狀說明

ALECENSA®（alectinib）是一種口服用的激酶抑制劑。Alectinib 的分子式為 $C_{30}H_{34}N_4O_2$ • HCl。其分子量為 482.62 g/mol（游離態）與 519.08 g/mol（鹽酸鹽）。Alectinib 的化學名為 9-ethyl-6, 6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl) piperidin-1-yl]-11-oxo-6, 11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole-3-carbonitrile hydrochloride。Alectinib 的化學結構如下：



Alectinib HCl 為白色至黃白色的粉末或粉塊，pKa 為 7.05（鹼）。

ALECENSA® 為硬膠囊劑型，含有 alectinib 150 毫克（相當於 alectinib HCl 161.33 毫克）及下列非活性成分：乳糖水合物 (lactose hydrate)、羥丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)、十二烷基硫酸鈉 (sodium lauryl sulfate)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate) 及羧甲基纖維素鈣 (carmellose calcium)。膠囊殼含有經丙甲纖維素 (hypromellose)、卡拉膠 (carrageenan)、氯化鉀 (potassium chloride)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、玉米澱粉 (cornstarch powder) 及棕櫚蠟 (carnauba wax)。膠囊上打印墨水含有紅色氧化鐵 (E172)、黃色氧化鐵 (E172)、FD&C 藍色 2 號鋁麗基 (E132)、棕櫚蠟、白蟲膠、以及單油酸甘油酯。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Alectinib 是一種針對 ALK 與 RET 為標的產生作用的醯胺酸激酶抑制劑。非臨床研究顯示，alectinib 可抑制 ALK 磷酸化作用及 ALK 媒介活化下游傳訊蛋白 STAT3 與 AKT 的作用，並可在帶有 ALK 融合，擴增或活化性突變的多種細胞系中降低腫瘤細胞的存活能力。Alectinib 的主要活性代謝物 - M4，已證實具有類似的體外效力與活性。

Alectinib 與 M4 在體外和體內都顯示可對多種突變形式的 ALK 酵素產生對抗活性，包括某些在使用 crizotinib 治療出現惡化現象之病人的 NSCLC 腫瘤中所發現的突變。

在植入帶有 ALK 融合表現之腫瘤的小鼠模型研究，及包括齲內植入 ALK 促發性腫瘤細胞株的小鼠模型研究，投予 alectinib 可產生抗腫瘤活性及延長存活時間。

12.2 藥效學

心臟電氣生理學

在臨床研究中曾針對 221 位接受 ALECENSA® 600 毫克每日兩次治療的病人評估 alectinib 是否會延長 QT 間期。ALECENSA® 並不會使 QTc（依據心跳速率修正的 QT）間期延長至任何具臨床關聯性的程度。有 1 位病人的最大治療後 QTcF 值超過 500 毫秒，並有 1 位病人的最大 QTcF 相較於基礎值的變化超過 60 毫秒。

12.3 藥物動力學

曾針對 ALK 陽性 NSCLC 病人與健康受試者評估 alectinib 及其主要活性代謝物 M4 的藥物動力學。

在 ALK 陽性 NSCLC 病人中，alectinib 之穩定狀態最高濃度 ($C_{max,ss}$) 的幾何平均數（變異係數 %）為 665 ng/mL (44%)，M4 則為 246 ng/mL (45%)，代謝產物與低谷濃度的比值為 1.2。Alectinib 之穩定狀態 0 至 12 小時曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}12h,ss}$) 的幾何平均數為 7,430 ng*h/mL (46%)，M4 則為 2,810 ng*h/mL (46%)。在進食狀態下投藥時，在 460 至 900 毫克（亦即核准建議劑量的 0.75 至 1.5 倍）的劑量範圍內，alectinib 的暴露量具有劑量比例性。Alectinib 與 M4 可於第 7 天達到穩定狀態濃度。Alectinib 與 M4 的幾何平均蓄積率皆為 6 倍左右。

吸收

對 ALK 陽性 NSCLC 病人每日兩次於進食狀態下投予 ALECENSA® 600 毫克之後，alectinib 會於 4 小時後達到最高濃度。

在進食狀態下投藥時，alectinib 的絕對生體可用率為 37%（90% CI：34%，40%）。

口服單劑 600 毫克劑量的 ALECENSA® 之後，高脂、高熱量餐食會使 alectinib 加 M4 的綜合暴露量 ($AUC_{0\text{-}inf}$) 升高 3.1 倍（90% CI：2.7，3.6）。

分佈

Alectinib 的擬似分佈體積為 4,016 升，M4 則為 10,093 升。

不論藥物濃度為何，Alectinib 與 M4 和人類血漿蛋白結合的比率都高於 99%。Alectinib 在 ALK 陽性 NSCLC 病人之腦脊髓液中的濃度和血漿中的估計 alectinib 游離濃度相近。

體外研究顯示，alectinib 並不是 P-醣蛋白 (P-gp) 的受質，但 M4 則是 P-gp 的受質。Alectinib 與 M4 都不是乳癌抗藥蛋白 (BCRP)、有機陰離子運輸多胜肽 (OATP) 1B1 或 OATP1B3 的受質。

排除

Alectinib 的清除率 (CL/F) 為 81.9 升 / 小時，M4 則為 217 升 / 小時。在 ALK 陽性 NSCLC 病人中，alectinib 排除半衰期的幾何平均數為 33 小時，M4 則為 31 小時。

代謝

Alectinib 係透過 CYP3A4 的作用代謝成其主要活性代謝物 M4。穩定狀態下代謝物 / 母藥暴露量比率的幾何平均數為 0.4。M4 後續會再透過 CYP3A4 的作用進行代謝。Alectinib 與 M4 是血漿中的主要循環成分，佔總放射活性的 76%。

排泄

在進食狀態下口服投予單劑經放射標記的 alectinib 之後，有 98% 的放射活性化合物會排入糞便。劑量的 84% 以原形 alectinib 的形式排入糞便，劑量的 6% 是以 M4 的形式排入糞便。排入尿液的放射活性低於所投予之 alectinib 放射標記劑量的 0.5%。

特殊族群

年齡 (21 至 83 歲)、體重 (38 至 128 公斤)、輕度肝功能不全（總膽紅素低於或等於 ULN 且 AST 大於 ULN 或總膽紅素為 1 至 1.5 倍 ULN 且 AST 為任何值）、輕