

## Crizonix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：克唑替尼胶囊

商品名称：Crizonix

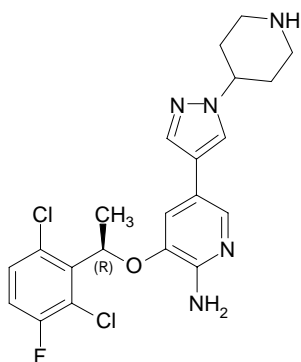
英文名称：Crizotinib Capsules

### 【成份】

本品主要成份为克唑替尼

其化学名称为：

(R)-3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯)-乙氧基]-5-(1-哌啶-4-烃基-1 氢-吡唑-4-烃基)-嘧啶-2-茛满  
化学结构式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O

分子量：450.34 道尔顿

辅料名称：二氧化硅、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁。

### 【性状】

本品为胶囊剂，内容物为白色至淡黄色粉末。

### 【适应症】

克唑替尼胶囊可用于经 CFDA 批准的检测方法确定的间变性淋巴瘤激酶（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】

250 mg

### 【用法用量】

## 患者选择

本品必须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。

## 推荐剂量

克唑替尼胶囊的推荐剂量为 250mg 口服，每日两次，直至疾病进展或患者无法耐受。对于无需透析的严重肾损害（肌酐清除率<30ml/分钟）患者，克唑替尼胶囊的推荐剂量为 250 mg 口服，每日一次。胶囊应整粒吞服。克唑替尼胶囊与食物同服或不同服均可。若漏服一剂克唑替尼胶囊，则补服漏服剂量的药物，除非距下次服药时间短于 6 小时。如果在服药后呕吐，则在正常时间服用下一剂药物。

## 剂量调整

如果患者出现美国国立癌症研究所（NCI）不良事件通用术语标准（CTCAE，第 4.0 版）规定的严重程度为 3 级或 4 级的不良事件，需一次或多次减少剂量，按以下方法减少剂量：

- 第一次减少剂量：口服，200 mg，每日两次
- 第二次减少剂量：口服，250 mg，每日一次
- 如果每日一次口服 250 mg 克唑替尼胶囊仍无法耐受，则永久停

服剂量减少指南参见表 1 和表 2。

表 1. 克唑替尼胶囊剂量调整——血液学毒性<sup>a</sup>

CTCAE 级别	克唑替尼胶囊剂量
3 级	暂停给药直至恢复至≤2 级或以下，继续服用同一剂量。
4 级	暂停给药直至恢复至≤2 级或以下，继续按下一个较低剂量给药

<sup>a</sup> 淋巴细胞减少除外(除非伴随临床事件，例如，机会性感染)。

表 2. 克唑替尼胶囊剂量调整——非血液学毒性

标准	克唑替尼胶囊剂量
丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高大于正常值上限（ULN）5 倍并伴有总胆红素小于或等于正常值上限 1.5 倍	暂停给药直至恢复至基线水平或者小于或等于正常值上限 3 倍，继续减少剂量给药
ALT 或 AST 升高大于正常值上限 3 倍，同时总胆红素升高大于正常值上限 1.5 倍（未出现胆汁淤积或溶血）	永久停用本药
任何级别的药物相关间质性肺病/非感染性肺炎	永久停用本药

至少 2 个单独的 ECG 上 QTc 大于 500 ms	暂停给药直至基线水平或 QTc 小于 481 ms，继续减少剂量给药
QTc 大于 500 ms 或与基线相比的变化大于或等于 60 ms，并伴有尖端扭转型室速、多形性室性心动过速或严重心律失常的症状/体征	永久停用本药
心动过缓 <sup>a</sup> （有症状、可能严重、具有医学意义、需要医疗干预）	<p>暂停用药，直到恢复为无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上</p> <p>评估已知会引起心动过缓的合并用药以及降压药物</p> <p>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</p> <p>如果确定没有引起心动过缓的合并用药，或未停用或调整引起心动过缓的合并用药，继续减少剂量给药直至恢复为无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上</p>
心动过缓 <sup>a,b</sup> （危及生命、需要紧急干预）	<p>如果确定没有引起心动过缓的合并用药，则永久停用本药</p> <p>如果确定并停用了引起心动过缓的合并用药或调整了其剂量，在恢复为无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上时，可在频繁监测下继续用药 250 mg，每日一次</p>

<sup>a)</sup> 心率低于 60 次/分 (bpm)。

<sup>b)</sup> 如果再次出现，永久停用。

应在每月和出现临床症状时监测包括白细胞分类计数的全血细胞计数，如果出现 3 或 4 级异常或发热或感染时，应增加监测频度。

### 肝损害患者

目前尚未对肝损害的患者使用克唑替尼的情况进行研究。由于克唑替尼主要在肝脏代谢，肝损害很可能升高克唑替尼的血浆浓度。因此，肝损害的患者使用克唑替尼胶囊进行治疗时应谨慎。（见【药代动力学】）

### 肾损害患者

根据群体药代动力学分析，对轻度（肌酐清除率[CLcr]为 60 至 89 ml/分钟）和中度（[CLcr]为 30 至 59ml/分钟）肾损害的患者不需要进行起始剂量调整。在无需透析的严重肾损伤（[CLcr]小于 30 ml/分钟）患者中，克唑替尼的暴露量增加，推荐克唑替尼起始剂量为 250 mg，口服，每日一次。（见【药代动力学】项下“特殊人群”）

## 【不良反应】

以下不良反应在说明书的其他部分有更加详细的论述：

- 肝毒性 [见注意事项]。
- 间质性肺病/非感染性肺炎 [见注意事项]
- QT 间期延长 [见注意事项]
- 心动过缓 [见注意事项]

安全性数据主要来自超过 1200 例接受克唑替尼胶囊单药治疗的 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌患者，起始剂量 250 mg，口服，每日两次，连续用药。在研究 A8081005、A8081007 和 A8081014 中包括了 252 例中国患者。

由于各个临床研究的情况不尽相同，直接比较两种药物在不同临床研究中的不良反应发生率是不恰当的，临床研究中的不良反应发生率也可能与临床实践中的情况有所不同。

克唑替尼胶囊最常见的不良反应 (≥25%) 为视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、便秘、水肿、转氨酶升高及疲乏。

### ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌-研究 A8081007

表 3 中的数据来自一项随机、多中心、活性药物对照、开放的试验（研究 A8081007）中入组的 343 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌患者。克唑替尼胶囊组 (n=172) 的患者口服克唑替尼胶囊 250 mg，每日两次，直到记录到疾病进展、无法耐受治疗或研究人员确定患者

不再获得临床效益为止。化疗组总共有 171 例患者接受了培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> (n=99) 或多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup> (n=72)，通过静脉输注给药，每隔三周一剂，直到记录到疾病进展、无法耐受治疗或研究人员确定患者不再获得临床效益为止。化疗组患者均接受培美曲塞，除非在一线或维持性治疗中已经接受了培美曲塞。接受克唑替尼胶囊和接受化疗治疗的患者的中位研究治疗持续时间分别为 7.1 个月和 2.8 个月。

64 例 (37.2%) 接受克唑替尼胶囊治疗的患者和 40 例 (23.4%) 化疗组患者报告了严重不良反应。接受克唑替尼胶囊治疗的患者报告的最常见严重不良反应为肺炎 (4.1%)、肺栓塞 (3.5%)、呼吸困难 (2.3%) 和间质性肺病 (ILD; 2.9%)。有 9 例 (5%) 接受克唑替尼胶囊治疗的患者出现了致死性不良反应，包括：急性呼吸窘迫综合症、心律不齐、呼吸困难、肺炎、非感染性肺炎、肺栓塞、ILD、呼吸衰竭和脓毒血症。

此外，导致中断给药的最常见的不良反应为中性粒细胞减少症 (8%)、转氨酶升高 (8%)、恶心 (5%) 和呕吐 (3%)。

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，16% 的患者因不良反应而需要减少剂量。导致克唑替尼胶囊减量的最常见不良反应有 ALT 升高 (7.6%)，还包括一些同时伴随 AST 升高、QTc 间期延长 (2.9%) 和中性粒细胞减少 (2.3%) 的患者。

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，因不良反应而停止治疗的比例为 17.0%。因接受克唑替尼胶囊治疗而停止治疗的患者最常见不良反应为 ILD (1.7%)、ALT 和 AST 升高 (1.2%)、呼吸困难 (1.2%) 和肺栓塞 (1.2%)。表 3 和表 4 汇总了接受克唑替尼胶囊治疗的患者常见不良反应和实验室检查异常。

表 3.研究 A8081007 中报告的克唑替尼胶囊组高于化疗组的不良反应发生率(对于所有级别, 高≥5%, 或对于 3/4 级, 高≥2%)

不良反应	克唑替尼组 (N=172)		化疗组 (培美曲塞或多西他赛) (N=171)	
	所有级别 (%)	3/4级 (%)	所有级别 (%)	3/4级 (%)
<b>神经系统异常</b>				
头晕 <sup>a</sup>	22	1	8	0
味觉障碍	26	0	9	0
晕厥	3	3	0	0
<b>眼部异常视</b>				
觉异常 <sup>b</sup>	60	0	9	0
<b>心脏异常</b>				
心电图QT延长	5	3	0	0
心动过缓 <sup>c</sup>	5	0	0	0
<b>实验室检查</b>				
体重下降	10	1	4	0
<b>胃肠道异常</b>				
呕吐	47	1	18	0
恶心	55	1	37	1
腹泻	60	0	19	1
便秘	42	2	23	0
消化不良	8	0	3	0
<b>感染和侵染</b>				
上呼吸道感染 <sup>d</sup>	26	0	13	1
<b>呼吸道、胸部及纵隔异常</b>				
肺栓塞 <sup>e</sup>	6	5	2	2
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
水肿 <sup>f</sup>	31	0	16	0

a 头晕（平衡障碍、头晕、体位性头晕）

b 视觉异常（复视、畏光、闪光幻觉、视物模糊、视敏度降低、视觉损害、玻璃体飞蚊症）

c 心动过缓（心动过缓、窦性心动过缓）

d 上呼吸道感染（喉炎、鼻咽炎、咽炎、鼻炎、上呼吸道感染）

e 肺栓塞（肺动脉血栓形成、肺栓塞）

f 水肿（面部水肿、全身水肿、局部肿胀、局部水肿、水肿、外周水肿、眼周水肿）

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，总体发生率在 1%和 30%之间的其他不良反应包括食欲减退（27%）、疲乏（27%）、神经病变（19%；感觉迟钝、步态障碍、感觉减退、肌无力、神经痛、周围神经病变、感觉错乱、外周感觉神经病变、多发性神经病、皮肤烧灼感）、皮疹（9%）、ILD（4%；急性呼吸窘迫综合症、ILD、非感染性肺炎）、肾囊肿（4%）和肝功能衰竭（1%）。

表 4.接受克唑替尼胶囊治疗的患者治疗后出现的 3 级或 4 级实验室检查结果异常汇总(发生率≥4%)

实验室检查异常	克唑替尼组		化疗组	
	任何级别	3/4 级	任何级别	3/4 级
<b>血液学</b>				
中性粒细胞减少	49%	12%	28%	12%
淋巴细胞减少	51%	9%	60%	25%
<b>血生化</b>				
ALT 升高	76%	17%	38%	4%
AST 升高	61%	9%	33%	0%
低钾血症	18%	4%	10%	1%
低磷血症	28%	5%	25%	6%

另外，还报告了克唑替尼临床研究 (N=1669)<sup>§</sup>中的不良反应：胃肠道穿孔 (<1%)、急性肾功能衰竭 (<1%) 和肾功能衰竭 (<1%) (不常见：≥ 1/1000 至 < 1/100)；血肌酐升高<sup>a</sup> (8%)、血碱性磷酸酶升高 (7%) 和心力衰竭<sup>b</sup> (1%) (常见：≥ 1/100至< 1/10)。

<sup>§</sup>药物不良反应的发生频率百分比是基于截止至 2013 年 11 月 30 日的数据，除了血肌酐升高、肾功能衰竭和急性肾功能衰竭，其频率是基于截止至 2014 年 7 月 15 日的的数据。

代表相同的医学概念或条件的事件术语，被分组在一起并报告为单一不良反应。在至数据截止日期的研究中实际报告的、并归为相关不良反应的术语在括号中表示，如下所列。

<sup>a</sup> 血肌酐升高 (血肌酐升高，肌酐肾清除率下降)

<sup>b</sup> 心力衰竭 (心衰，充血性心力衰竭，射血分数降低，左心衰，肺水肿)。在临床研究中 (n = 1669)，19例 (1.1%) 接受克唑替尼治疗的患者发生任何级别的心力衰竭，8例 (0.5%) 患者为3级或4级，3例 (0.2%) 患者为致命性结果。

#### **A8081007 研究中中国受试者的安全性信息 (数据截至2012 年3 月30 日)**

研究 A8081007 中，29 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌 (经 Vysis ALK Break-Apart FISH检测鉴定) 中国 (包括中国大陆、台湾和香港) 患者被随机分配接受克唑替尼治疗 (12 例，口服 250 mg，每日两次) 或化疗 (17 例)。截至 2012 年 3 月 30 日，10 例患者 (9 例接受克唑替尼治疗，1 例化疗) 仍在研究中。在此小群体中，未有非预期安全性相关发现。1 例接受克唑替尼患者和 3 例化疗患者因治疗相关的不良事件而永久停药。最常见严重不良反应

(≥30%) 包括腹泻 (67%)、呕吐 (67%)、视觉异常\* (50%)、中性粒细胞减少\* (50%)、转氨酶升高\* (42%)、恶心 (33%)、咳嗽\*(33%)、晕眩\* (33%)、贫血\* (33%)、口腔炎\* (33%)、低蛋白血症 (33%) 和白细胞降低 (33%)。

#### **ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌-研究 A8081005**

研究 A8081005 中的安全性分析人群包括在临床试验中接受克唑替尼胶囊治疗的 934 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌患者。他们的中位治疗持续时间为 23 周。分别有 23%和 12%的患者因治疗相关不良事件而中断用药和减量。因治疗相关不良事件而导致永久停药的比例为 5%。最常见的不良反应 (≥25%) 包括视觉异常 (55%)、恶心 (51%)、呕吐 (46%)、腹泻 (46%)、水肿 (39%)、便秘 (38%) 和疲乏 (26%)。

此外，还报告了以下不良反应：

研究 A8081005 中最常见的 3 级或 4 级不良反应 (> 3%) 为中性粒细胞减少症、转氨酶升高和便秘。

#### **A8081005 研究中中国受试者的安全性信息 (数据截至 2013 年 11 月 30 日)**

研究 A8081005 中的安全性分析人群包括 234 例来自中国 (包括中国大陆、台湾和香港) 的 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌 (经任一种 ALK 诊断检测鉴定) 患者, 在临床试验中接受克唑替尼治疗 (口服 250 mg, 每日两次。至截止日期, 64 例患者 (27.4%) 仍在研究中。他们的中位治疗持续时间为 42.1 周。分别有 19.2% 和 10.3% 的患者因治疗相关不良事件而中断用药和减量。因治疗相关不良事件而导致永久停药的比例为 5.1%。最常见严重不良反应

(≥30%) 包括转氨酶升高\* (55%)、呕吐 (54%)、视觉异常\* (50%)、便秘 (45%)、腹泻 (44%)、恶心 (37%)、白细胞减少症\*(34%)、食欲减退 (34%)、水肿\* (32%)。

\*群集项 (因某些特定医学概念或情况的频率可能因依赖单一 MedDRA 首选术语而低估, 一些不良事件采用美国群集项分析。)

#### **在晚期肿瘤患者中进行的 1 期安全性、药代动力学和药效学研究 A8081001**

研究 A8081001 中安全性分析人群包括接受克唑替尼治疗的 149 位患者。他们的中位治疗持续时间为 43 周。研究 A8081001 中最常见的不良反应(≥25%) 包括恶心、视觉异常、腹泻、呕吐、水肿、便秘、眩晕、疲劳和食欲减退。

#### **特定药物不良反应描述**

##### **视觉异常**

在临床试验中 (n=1225), 691 例 (56%) 患者出现了视觉异常, 最常见的有视觉损害、闪光幻觉、视物模糊或玻璃体飞蚊症。大多数 (99%) 患者都出现了 1 级或 2 级视觉不良反应。在临床研究中, 1 例患者出现了 3 级治疗相关视觉异常。

此外, 还报告了以下不良反应:

在研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 中, 分别有 103 例(60%)、99 例(66%) 和 513 例(55%)患者在治疗期间出现全因果关系视觉异常, 最常见的有视觉损害、闪光幻觉、视物模糊和玻璃体飞蚊症。研究 A8081007、A8081001 和 A8081005 分别报告该事件为轻度 (96%)、中度(3%)和重度(< 1%), 中位发生时间分别为 5 天、15 天和 7 天。研究 A8081007、A8081001 和研究 A8081005 分别有 0 例、1 例和 4 例患者出现暂时中断治疗的情况。研究 A8081007 和研究 A8081005 各有 1 例患者因视觉异常减少剂量。研究 A8081007、A8081001 和 A8081005 均无患者因视觉异常需要永久停止克唑替尼治疗。

根据视觉症状评估问卷 (Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK), 研究 A8081007 中接受克唑替尼胶囊治疗的患者报告的视觉障碍发生率高于化疗组患者。视觉异常一般在用药的第一周内开始出现。研究 A8081007 中的大多数克唑替尼胶囊组患者 (>50%) 报告了视觉障碍; 根据在患者问卷中获得的结果, 这些视觉障碍的发生率为每周 4-7 天, 最长持续 1 分钟, 对日常生活有轻微影响或没有影响 (评分为 0-3 分, 最高分为 10 分)。

一项眼科亚组研究在特定时间点使用特定的眼科评估, 共 54 例 ALK 阳性 NSCLC 患者接受了评估, 这些患者接受克唑替尼 250 mg, 每日两次。38 例 (70.4%) 患者在治疗期间出现视觉异常 (系统器官分类) 的全因果关系不良事件, 其中 30 例进行了眼科检查。在这 30 例患者中, 报告了 14 例 (36.8%) 任何类型的眼科异常, 16 例 (42.1%) 则无眼科发现。最常见的异常涉及裂隙灯检查 (21.1%), 眼底检查 (15.8%) 和视敏度检查 (13.2%) 发现的异常。许多患者有预先存在的眼部异常及身体伴发状况可能导致眼部异常的发生, 但不能确定与克唑替尼结论性的因果关系。未发现有关眼房水细胞计数和眼前房水闪光评估的异常。也未出现与最佳矫正视力、玻璃体、视网膜或视神经的变化有关的克唑替尼相关的视觉障碍。

如果视觉异常持续出现或加剧，应考虑进行眼科检查（见【**注意事项**】）。

### **神经病变**

在 1225 例患者中，有 235 例（19%）出现了神经病变，最常见的实际上为感觉神经病变。大多数事件（95%）的严重程度为 1 级或 2 级。

另外还报告，味觉障碍也是这些研究报告的很常见的不良事件，严重程度主要为 1 级。

### **肾囊肿**

在研究 A8081007 中，克唑替尼胶囊治疗组和化疗组患者中分别有 7 例（4%）和 1 例（1%）出现肾囊肿。接受克唑替尼胶囊治疗的患者出现的大部分肾囊肿为复杂性肾囊肿。观察到局部囊性侵及肾脏，在某些病例中影像特征表明脓肿形成。但是，在临床试验中微生物检测均未确认肾脓肿。

此外，还报告对于出现肾囊肿的患者，应考虑通过影像学检查和尿液分析进行定期监测。

### **肝毒性**

目前已发生药物引起的致命性肝毒性，见于临床研究中少于 1% 的接受克唑替尼胶囊治疗的患者。临床研究中少于 1% 的患者观察到 ALT 升高 > 3 倍 ULN 同时伴有总胆红素 > 2 倍 ULN 而碱性磷酸酶未升高。

在研究 A8081007 中，克唑替尼治疗组中有 17% 的患者观察到 3 级或 4 级 ALT 升高，而化疗组中这一比例为 4%。在研究 A8081001 和研究 A8081005 中，分别有 7% 和 8% 的患者出现 3 级或 4 级 ALT 升高。

转氨酶（ALT、AST）升高通常发生在治疗的前 2 个月。在研究 A8081001、研究 A8081005 和研究 A8081007 中，1 级或 2 级转氨酶升高的中位发生时间为 22 至 26 天。3 级或 4 级转氨酶升高的中位发生时间为 30 至 43 天。3 级和 4 级升高通常在中断给药后可以恢复。研究 A8081007 中，8% 的患者出现减少剂量相关的转氨酶升高，而研究 A8081001 和研究 A8081005 中这一比例为 3%。参与研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 的患者中分别有 2 例（1%）、1 例（< 1%）和 5 例（< 1%）需永久停用本品治疗。

严重肝损害患者不应使用本品（见【**禁忌**】）。治疗的头 2 个月，每周执行一次肝功能检查（包括 ALT、AST 和总胆红素）监测，之后每月例行及在出现临床指征时执行一次，对于 2、3 或 4 级升高，则需要更加频繁地重复检查。

应根据【**用法用量**】和【**注意事项**】的建议对患者进行肝毒性监测和管理。

### **胃肠道影响**



恶心、腹泻、呕吐和便秘是最常报告的胃肠道事件。恶心和呕吐的中位发生时间为2至3天。大多数事件都为轻度至中度，且在治疗3至4周后发生频率下降。支持性治疗应包括使用止吐药。腹泻和便秘的严重程度主要为轻度至中度。腹泻和便秘的支持性治疗应分别包括使用常用止泻药和通便药。

在使用克唑替尼的临床研究中有胃肠道穿孔事件的报告。在克唑替尼胶囊上市后使用过程中，有胃肠道穿孔致命性病例的报告（见【**注意事项**】）。

### **QT 间期延长**

研究 A8081007 和 A8081005 中，分别有 5 例(3.4%)和 10 例(1.1%)患者记录到 QTcF（按 Fridericia 法调整的 QT） $\geq 500$  ms，且这两项研究中 QTcF 较基线最高增加值 $\geq 60$  ms 的患者分别为 9 例(6.3%)和 38 例(4.3%)。研究 A8081007 报告了 6 例(3.5%)出现全因果关系 3 级或 4 级心电图 QT 间期延长的患者（见【**注意事项**】和【**药代动力学**】）。

在使用盲法手动测量 ECG 的单臂 ECG 亚组研究（见【**药代动力学**】）中，11 例（21%）患者 QTcF 较基线值增加 $\geq 30$  ms 且 $< 60$  ms，1 例（2%）患者 QTcF 较基线值增加 $\geq 60$  ms。未发现患者最大 QTcF  $\geq 480$  ms。集中趋势分析表明，QTcF 较基线值最大平均变化为 12.3 ms(95%CI 5.1-19.5 ms，从方差分析 [ANOVA]计算的最小二乘平均值[LS])，发生在第 2 疗程第 1 天用药后 6 小时。在所有第 2 疗程第 1 天时间点，QTcF 较基线值的 LS 平均变化的所有 90% CI 上限 $< 20$  ms。

QT 间期延长可导致心律失常，是导致猝死的一个风险因素。QT 间期延长的临床表现主要为心动过缓、眩晕和晕厥。电解质紊乱、脱水和心动过缓可进一步增加 QTc 间期延长的风险，因此，建议具有胃肠道毒性的患者定期监测 ECG 和电解质水平（见【**注意事项**】）。

### **心动过缓**

研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 中，分别有 8 例(5%)、13 例(9%)和 108 例(10%)患者报告在治疗期出现全因果关系心动过缓。

研究 A8081007、A8081001 和 A8081005 的 170、144 和 890 例患者中，分别有 19 (11%)、26 (18%)和 90 (10%)例患者的心率 $< 50$  bpm。如要合并使用可引起心动过缓的药物，应进行仔细评估。出现症状性心动过缓的患者应按照“剂量调整”及“注意事项”章节中的建议进行管理（见【**用法用量**】和【**注意事项**】）。

### **心力衰竭**

在克唑替尼的临床研究和上市后监测中，已报告严重的，危及生命的，或致死性心力衰竭不良反应（见【**不良反应**】）。

接受克唑替尼治疗的患者，无论有或没有预先存在的心脏疾病，都应监测心衰的体征和症状（如呼吸困难，水肿，体液潴留导致的体重迅速增加）。如果观察到类似症状，应考虑中断剂量，减少剂量，或停药。

### **中性粒细胞减少症和白细胞减少症**

研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 中，分别有 13%、6%和 11%接受克唑替尼治疗的患者出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症。各级中性粒细胞减少症的中位发生时间分别为 43、197 和 47 天，3 级或 4 级中性粒细胞减少症的中位发生时间分别为 165、197 和 64

天。研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 接受克唑替尼治疗的患者中，分别有 2%、1%和 3%因中性粒细胞减少症导致减少剂量。研究 A8081005 中 $< 1\%$ 的患者因中性粒细胞减少症需永久停用本品治疗。研究 A8081001 和研究 A8081007 中未出现因中性粒细胞减少症而永久停药的情况。克唑替尼的临床研究中出现发热性中性粒细胞减少症的患者少于

1%。

研究 A8081007 和研究 A8081005 中，各有 2% 的患者出现 3 级或 4 级白细胞减少症；研究 A8081001 中这类患者的比例为 < 1%。研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 中，各级白细胞减少症的中位发生时间分别为 64、75 和 43 天；3 级或 4 级白细胞减少症的中位发生时间分别为 373、299 和 75 天。

研究 A8081007 和研究 A8081005 中，导致减少剂量的白细胞减少症的发生率为 < 1%。研究 A8081001 未出现因白细胞减少症而减少剂量的情况。研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 均无患者因白细胞减少症而永久停药。

研究 A8081007 中，患者发生白细胞和中性粒细胞 3 级或 4 级减少的频率分别为 5% 和 13%。研究 A8081001 中，患者发生白细胞和中性粒细胞 3 级或 4 级减少的频率分别为 < 3% 和 8%。研究 A8081005 中，患者发生白细胞和中性粒细胞 3 级或 4 级减少的频率分别为 < 3% 和 8%。

应在每月和出现临床指征时监测包括白细胞分类计数的全血细胞计数，如果出现 3 级或 4 级异常或出现发热或感染，应更加频繁地重复检查。对于出现血液学实验室检查异常的患者，请参见【用法用量】。

#### 【禁忌】

禁用于对克唑替尼或本品中任一成分（见【成分】-辅料名称）过敏的患者。禁用于严重肝损害患者（见【注意事项】）。

#### 【注意事项】

##### ALK 阳性情况的评估

对患者是否为 ALK 阳性进行评估时，必须选择经充分验证且可靠的方法，避免出现假阴性或假阳性结果。

##### 肝毒性

在三项主要临床试验中，接受克唑替尼胶囊治疗的 1225 例患者中有 2 例（0.2%）发生了药物引起的致命性肝毒性反应。7 例患者（0.6%）出现了 ALT 升高大于正常值上限 3 倍同时总胆红素升高大于正常值上限 2 倍而碱性磷酸酶正常。此外，109 例患者（9.2%）的 ALT 升高大于正常值上限五倍。8 例患者（0.7%）因转氨酶升高而需要永久停药。这些实验室结果通常没有症状，且一般在中断给药后可以恢复。转氨酶升高通常发生在治疗的前 2 个月内。

肝功能检查包括 ALT、AST 和总胆红素，在治疗开始的最初两个月应每周检测一次，之后每月检测一次，并且根据临床状况对转氨酶水平升高的患者更频繁地进行重复检测转氨酶、碱性磷酸酶或总胆红素升高水平。根据表 2 的说明进行临时暂停给药、减量或永久停药。（见【用法用量】和【不良反应】）

此外，还报告了下列注意事项：

随机研究 A8081007 中，克唑替尼治疗组中有 17% 的患者观察到 3 级或 4 级 ALT 升高，而化疗组中这一比例为 4%。研究 A8081001 中有 7% 的患者观察到 3 级或 4 级 ALT 升高，而研究 A8081005 中有 8% 的患者观察到该情况。中断给药后，通常 3 级和 4 级升高均可恢复。随机研究 A8081007 中的 2 例患者（1%）、研究 A8081001 的 1 例患者（< 1%）以及研究 A8081005 的 5 例患者（< 1%）需永久性停止治疗。

##### 间质性肺病（非感染性肺炎）

接受克唑替尼胶囊治疗的患者可能出现严重的、危及生命或致命性间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎。在临床试验 A8081007、A8081001 和 A8081005 中（n=1225），31 例（2.5%）接受克唑替尼胶

囊治疗的患者出现了不同级别的ILD，11例（0.9%）患者出现了3级或4级ILD、6例（0.5%）患者出现了致命事件。这些事件通常发生在开始治疗后的最初2个月内。另外，鉴别诊断间质性肺病样疾病时（如：非感染性肺炎、放射性肺炎、过敏性肺炎、间质性肺炎、肺纤维化、急性呼吸窘迫综合征[ARDS]、肺泡炎、肺浸润、肺炎、肺水肿、慢性阻塞性肺病、胸腔积液、吸入性肺炎、支气管炎、闭塞性细支气管炎和支气管扩张）应考虑药物诱导的间质性肺病/肺炎。应密切监测患者ILD/非感染性肺炎的肺部症状指标。并排除其他潜在原因引起的ILD/非感染性肺炎。一旦患者出现治疗相关的ILD/非感染性肺炎，应永久停止克唑替尼的治疗（见【用法用量】及【不良反应】）。

### QT间期延长

接受克唑替尼胶囊治疗的患者可能出现QTc间期延长（见【用法用量】和【药代动力学】），可导致室性心动过速（如：尖端扭转型室性心动过速）或猝死的风险增加。在临床试验中（n=1225），34例（2.7%）患者出现QTc间期延长（所有级别），17例（1.4%）患者在至少2个单独的ECG出现QTc大于500ms。

先天性长QT综合征患者应避免服用克唑替尼胶囊。对于充血性心力衰竭、缓慢性心律失常和电解质异常患者，以及正在服用抗心律失常药物或其它已知可致QT间期延长药物的患者，使用本品治疗时应定期监测其心电图、电解质和肾功能。服用本品时，应尽可能在第一次给药前密切监测ECG和电解质（如：血钙、镁、钾），并建议定期监测ECG和电解质，尤其是在开始治疗时出现呕吐、腹泻、脱水或肾功能损害情况时。

QTc大于500ms或与基线相比的变化大于或等于60ms并伴有尖端扭转型室速、多形性室性心动过速或严重心律失常症状/体征的患者应永久停用克唑替尼胶囊。必须立即咨询心内科医生的建议。在至少2个单独的ECG上QTc大于500ms的患者应暂停使用克唑替尼胶囊，直到恢复至QTc小于或等于480ms，然后继续按表2中描述的减少剂量（见【用法用量】和【药代动力学】）。

### 心动过缓

临床研究报告了5%至10%接受克唑替尼治疗的患者在治疗期间出现全因果关系心动过缓。接受克唑替尼胶囊治疗的患者可能会出现有症状的心动过缓（如：晕厥、眩晕、低血压）。在不同的临床试验里接受克唑替尼治疗的1174例患者中，出现心动过缓且心率<50次/分的比例为11%。在研究A8081007中，2.9%接受XALKORI胶囊治疗的患者出现了3级晕厥，接受化疗的患者未出现此类事件。另外也报告了，直到开始治疗后数周，克唑替尼才对心率下降产生全面影响。

尽可能避免克唑替尼与其他已知可引起心动过缓的药物（如β-受体阻滞剂、维拉帕米和地尔硫卓之类的非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、可乐定和地高辛）同时使用。应定期监测心率和血压。如果出现不会危及生命的症状性心动过缓，暂停使用克唑替尼胶囊直到恢复为无症状性心动过缓或心率为60bpm或以上，重新评估合并用药，并调整克唑替尼胶囊的剂量。如果克唑替尼胶囊引起危及生命的心动过缓，应永久停用本药；如果与已知可引起心动过缓或低

血压的合并用药有关，应暂停使用克唑替尼胶囊直到恢复为无症状性心动过缓或心率为60bpm或以上，如果可以停用或调整合并用药的剂量，则可在频繁监测下继续使用克唑替尼胶囊250mg，每日一次（见【用法用量】和【不良反应】）。

### 胚胎毒性

根据克唑替尼胶囊的作用机制，妊娠妇女服用后可能会给胎儿带来伤害。在大鼠非临床研究中，在暴露量约等于人体临床推荐剂量（250mg，每日两次）时克唑替尼胶囊具有胚胎毒性和胎儿毒性。目前尚未针对妊娠妇女服用克唑替尼胶囊进行充分且良好对照的研究。若在妊娠期间服用克唑替尼胶囊，或患者在服药期间怀孕，则应告知其该药对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

### ALK检测

2013年6月发布的《中国间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌诊断专家共识》（2013版）、《中国表皮生长因子受体基因突变和间变性淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南》

（2013 版）推荐，目前针对 ALK 融合基因检测常用的方法主要有 3 种：荧光原位杂交（FISH）、基于聚合酶链反应（PCR）扩增基础上的技术和针对融合蛋白表达的免疫组织化学法（IHC）。应根据目前 ALK 融合基因检测各种方法的优缺点、临床样本的特点和实验室的条件，按合理的检测流程，选择合适的检测方法。

在选择使用克唑替尼治疗的患者时，必须由受过培训的专业技术人员采用经充分验证过的检测方法诊断为 ALK 阳性非小细胞肺癌（NSCLC）。在临床研究 A8081005、A8081007 及 A8081014 中使用的是雅培贸易（上海）有限公司的 ALK 基因重组检测试剂盒（荧光原位杂交法）（Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit）。在中国，罗氏诊断产品（上海）有限公司的 Ventana anti-ALK 抗体诊断试剂盒（免疫组织化学法）、雅培贸易（上海）有限公司的 ALK 基因重组检测试剂盒（荧光原位杂交法）及厦门艾德生物医药科技有限公司的 EML4-ALK 融合基因检测试剂盒（荧光 PCR 法）均已经获得 CFDA 批准用于 ALK 融合基因的检测。

此外，还报告了以下注意事项：**中性粒**

### **细胞减少症和白细胞减少症**

3 级或 4 级中性粒细胞减少症是克唑替尼临床研究（研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005）报告的很常见的不良事件（6%-13%）。3 级或 4 级白细胞减少症是常见的不良事件（2%）（见【不良反应】）。克唑替尼的临床研究中出现发热性中性粒细胞减少症的患者少于 1%。应在每月和出现临床指征时监测包括白细胞分类计数的全血细胞计数，如果出现 3 级或 4 级异常或出现发热或感染，应更加频繁地重复检查（见【用法用量】）。

### **胃肠道穿孔**

在使用克唑替尼的临床研究中有胃肠道穿孔事件的报告。在赛可瑞上市后使用过程中，有胃肠道穿孔致命性病例的报告（见【不良反应】）。

有胃肠道穿孔风险（憩室炎史、肿瘤转移至胃肠道、合并使用有确定的胃肠道穿孔风险的药物）的患者应慎用克唑替尼。

出现胃肠道穿孔的患者应停用克唑替尼。应告知患者胃肠道穿孔的最初体征，并建议患者在出现胃肠道穿孔时迅速就医。

### **肾功能影响**

在使用克唑替尼的临床研究中，曾观察到患者血肌酐升高和肌酐清除率下降。在临床试验和上市后接受克唑替尼治疗的患者中，有肾功能衰竭和急性肾功能衰竭的报告。也观察到有致命结果、需要血液透析和 4 级高钾血症的病例。推荐监测患者在基线和克唑替尼治疗期间的肾功能，尤其要注意那些有肾功能损害的危险因素或既往史的患者（见【不良反应】）。

### **视觉影响**

参与研究 A8081007、研究 A8081001 和研究 A8081005 的患者出现视觉异常。如果视觉异常持续出现或加剧，应考虑进行眼科检查（如：视敏度、眼底检查和裂隙灯检查）（见【不良反应】）。

### **非腺癌成分的 NSCLC**

有关具有非腺癌成分的 ALK 阳性 NSCLC 患者的资料有限。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】孕妇**

基于克唑替尼胶囊的作用机制，妊娠妇女服用可能会给胎儿带来伤害。目前尚无对妊娠妇女服用克唑替尼胶囊进行足够的且良好对照的研究。在大鼠的非临床研究中，在暴露于近似于人体临床推荐剂量（250 mg，每日两次）的情况下具有胚胎毒性和胎儿毒性。对器官形成期间的妊娠大鼠和家兔给予克唑替尼，以研究药物对胚胎/胎儿发育的影响。当大鼠用药为 $\geq 50$

mg/kg/天时（根据曲线下面积，大约为推荐人体临床用药剂量的 0.6 倍），出现着床后流产增加。当大鼠用药剂量达 200 mg/kg/天（根据曲线下面积，大约为推荐人体临床剂量时的 2.7 倍）或家兔用药剂量达 60 mg/kg/天（曲线下面积约为推荐人体临床剂量时的 1.6 倍）时，胚胎的体重有所降低，但未出现致畸作用。

育龄妇女在服用克唑替尼胶囊进行治疗时应尽量避免怀孕。

服用本药的育龄妇女或服用本药的育龄妇女的伴侣，在治疗过程中以及完成治疗至少 90 天内应采取适当的方法进行避孕。若在妊娠期间服用本药，或患者或其伴侣在用药期间怀孕，则应告知其本品对胎儿具有潜在危害。

### 哺乳期妇女

目前尚不明确克唑替尼及其代谢物是否会从乳汁中分泌。由于多数药物通常都会从乳汁中分泌，以及婴儿若暴露于克唑替尼会发生潜在的严重不良反应，因此，决定哺乳期妇女是否终止哺乳或停止用药非常重要。

### 【儿童用药】

目前尚无儿科患者使用克唑替尼胶囊的有效性和安全性数据。研究发现，给予幼鼠克唑替尼 150 mg/kg/天，每日一次，连续 28 天后（根据曲线下面积，大约为 5.4 倍的推荐人体临床剂量），其长骨生长过程中骨形成减少。关于儿科患者的其他潜在毒性，尚未在幼年动物中进行评价。

### 【老年用药】

研究 A8081007 中有 27 例（16%）接受克唑替尼胶囊治疗的患者年龄为 65 岁或 65 岁以上；研究 A8081005 中有 152 例（16%）为 65 岁或 65 岁以上；研究 A8081001 中有 16 例（13%）为 65 岁或 65 岁以上。未见这些患者与年轻患者在安全性或有效性方面存在总体差异。

### 【药物相互作用】

#### 可能会增加克唑替尼血药浓度的药物

克唑替尼与 CYP3A 强抑制剂合用可能会导致克唑替尼血药浓度升高（见【药代动力学】）。应避免合并使用下列 CYP3A 强抑制剂（包括但不限于）：阿扎那韦、克拉霉素、印地那韦、伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、克拉霉素、泰利霉素、醋竹桃霉素和伏立康唑。而西柚或西柚汁也可能增加克唑替尼的血药浓度，应避免同时食用。与中度 CYP3A 抑制剂合并用药时应谨慎。

#### 可能会降低克唑替尼血药浓度的药物

克唑替尼与 CYP3A 强诱导剂合用可能会导致克唑替尼血药浓度降低（参见【药代动力学】）。应避免合并使用下列 CYP3A 强诱导剂（包括但不限于）：卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、利福布丁和圣约翰草。

#### 克唑替尼可能改变其血药浓度的药物

克唑替尼在体内或体外均可抑制 CYP3A（参见【药代动力学】）。服用克唑替尼的患者应避免与治疗指数较窄的 CYP3A 底物（包括但不限于阿芬太尼、环孢霉素、双氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司和他克莫司）合并使用。如果服用克唑替尼胶囊的患者需要合并使用这些治疗指数较窄的 CYP3A 底物，可能需要减少 CYP3A 底物的剂量，因为药物合用可产生不良反应。

### 【药物过量】

目前尚无已知的克唑替尼胶囊药物过量的病例。目前尚无克唑替尼胶囊解毒剂。

### 【临床试验】

#### 随机对照研究-研究 A8081007

一项随机、多中心、开放、活性药物对照研究（A8081007）证明了克唑替尼胶囊单药治疗 347 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌患者的疗效和安全性。在该研究中，患者之前接受过一种含铂化疗方案的治疗。主要疗效结果为经独立影像学评价（IRR）确定的无进展生存期（PFS）。其他疗效结果包括经独立影像学评价的客观缓解率（ORR）和总生存期（OS）。患者被随机分配接受克唑替尼治疗（口服 250 mg，每日两次）（n=173）或化疗（n=174）。

化疗包括培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>（如果此前未接受过培美曲塞治疗；n=99）或多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>（n=72），静脉给药（IV），21 天为一个治疗周期。两个治疗组的患者都继续治疗直到记录到疾病进展、无法耐受治疗或研究人员确定患者不再有临床获益为止。随机分组按 ECOG 体力状态评分（0-1，2）、脑部转移（存在，不存在）和先前 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗

（是，否）进行分层。在随机分组之前，患者需诊断确认为 ALK 阳性的非小细胞肺癌，使用经 FDA 批准的检测探针试剂盒 Vysis ALK Break-Apart FISH（荧光原位杂交）鉴定。

总体研究人群的人口统计学特征为：56%为女性，中位年龄为 50 岁，基线 ECOG 体力状态评分为 0 分（39%）或 1 分（52%），白人占 52%，亚洲人占 45%，4%患者吸烟，33%患者有吸烟史，63%患者从不吸烟。至少 95%的患者疾病特征为转移性，至少 93%患者的肿瘤组织类型为腺癌。

研究 A8081007 结果证明，接受克唑替尼胶囊治疗的患者，其无进展生存期显著改善，且具有统计学意义。总生存数据两组未显示统计学差异，因最初被随机分配到化疗组的 112 例（64%）患者在疾病进展后交叉接受了克唑替尼胶囊治疗，不能排除交叉治疗对于结果的影响。且目前总生存数据尚不成熟。疗效结果总结于表 5 和图 1 中。

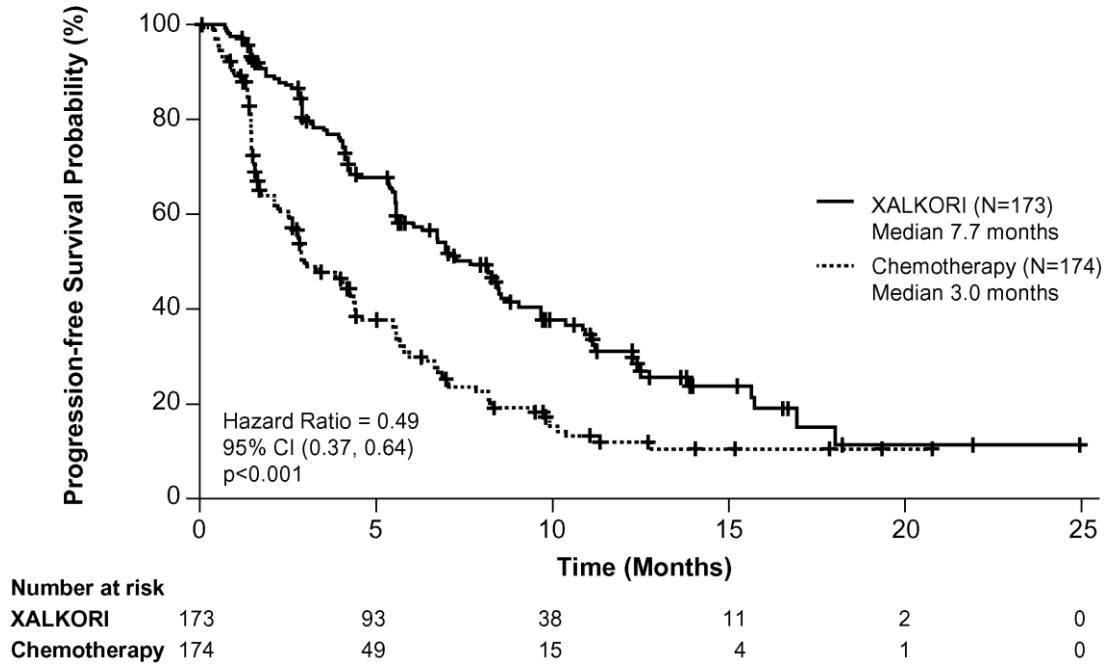
**表 5. ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌-疗效结果**

	克唑替尼组 (N=173)	化疗组 (N=174)
<b>无进展生存期（基于独立影像学评价）</b>		
事件数（%）	100（58%）	127（73%）
疾病进展	84（49%）	119（68%）
死亡	16（9%）	8（5%）
中值，月数（95% CI）	7.7（6.0， 8.8）	3.0 <sup>a</sup> （2.6， 4.3）
HR（95% CI） <sup>b</sup>	0.49（0.37， 0.64）	
P 值 <sup>c</sup>	<0.001	
<b>总生存期<sup>d</sup></b>		
事件数（%）	49（28%）	47（27%）
中值，月数（95% CI）	20.3（18.1， NR）	22.8（18.6， NR）
HR（95% CI） <sup>b</sup>	1.02（0.68， 1.54）	
P 值 <sup>c</sup>	0.54	
<b>肿瘤缓解率（基于独立影像学评价）</b>		
客观缓解率%（95% CI）	65%（58， 72）	20%（14， 26）
CR， n（%）	1（0.6%）	0
PR， n（%）	112（65%）	34（20%）
P 值 <sup>e</sup>	<0.001	
<b>缓解持续时间</b>		
中值，月数（95% CI）	7.4（6.1， 9.7）	5.6（3.4， 8.3）

HR=风险比；CI=置信区间；NR=未达到；CR=完全缓解；PR=部分缓解

- <sup>a</sup> 培美曲塞的中位无进展生存期为 4.2 个月。多西他赛的中位无进展生存期为 2.6 个月。
- <sup>b</sup> 基于 Cox 比例风险分层分析
- <sup>c</sup> 基于分层对数秩检验
- <sup>d</sup> 对最终分析需要的总事件的 40% 进行的中期总生存期分析
- <sup>e</sup> 基于分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验

图 1. 研究 A8081007 中经独立影像学评价评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



#### A8081007 研究中中国受试者的疗效信息 (数据截至 2012 年 3 月 30 日)

研究 A8081007 中, 29 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌 (经 Vysis ALK Break-Apart FISH 检测鉴定) 中国 (包括中国大陆、台湾和香港) 患者被随机分配接受克唑替尼治疗 (12 例, 口服 250 mg, 每日两次) 或化疗 (17 例)。其疗效结果与总体人群观察到的结果一致。中国受试者中, 随机接受克唑替尼胶囊治疗和化疗患者的中位无进展生存期分别为 5.6 个月

(95% CI: 2.9, 8.5) 和 1.5 个月 (95% CI: 1.3, 4.0)。风险比率为 0.07 (95% CI: 0.01, 0.52), P 值为 0.0006 (单侧, 基于分层对数秩检验)。分析时, 克唑替尼胶囊治疗组和化疗组分别有 8 例 (66.7%) (6 例疾病进展, 2 例死亡) 和 15 例 (88.2%) (14 例疾病进展, 1 例死亡)

PFS 事件数: 分别有 4 例 (33.3%) 和 0 例 (0%) 仍在随访。根据独立影像学评价, 与化疗组相比, 克唑替尼胶囊也显著提高客观缓解率, P 值为 0.0019 (双侧分层检验)。随机分配接受克唑替尼治疗和化疗患者的客观缓解率分别为 75% (95% CI: 43%, 95%) 和 6% (95% CI: 0.1%, 29%), 中位缓解持续时间分别为 24.1 周和 5.6 周。

#### 单臂研究-研究 A8081005 和研究 A8081001

两项多国家、单臂研究 (研究 A8081005 和研究 A8081001) 证明了克唑替尼胶囊单药治疗 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌的安全性和抗癌活性。两项研究的主要结果均为研究人员根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 评估的客观缓解率。两项研究中患者均口服 250 mg 克唑替尼胶囊, 每日两次。

在研究 A8081005 (n=934) 中, 57% 为女性, 中位年龄为 52 岁, 基线 ECOG 体力状态评分为 0/1 分 (82%) 或 2/3 分 (18%), 白人占 52%, 亚洲人占 44%, 4% 患者吸烟, 30% 患者有吸烟史,

66%患者从不吸烟。92%患者的疾病特征为转移性；94%的患者被组织结构分类为腺癌。

研究 A8081005 中接受克唑替尼胶囊治疗的 934 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌患者中，765 例经 Vysis ALK Break-Apart FISH（荧光原位杂交）探针试剂盒确定为 ALK 阳性，且肿瘤缓解可评估；人口统计学特征与该研究的总体人群相似。他们的中位治疗持续时间为 5.5 个月。据研究人员评估，有 8 例患者完全缓解，357 例患者部分缓解，客观缓解率为 48%（95% CI: 44%，51%），中位缓解持续时间为 11.0 个月。

#### **A8081005 研究中中国受试者的疗效信息（数据截至 2013 年 11 月 30 日）**

研究 A8081005 中，209 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌（经 Vysis ALK Break-Apart FISH 检测鉴定）中国（包括中国大陆、台湾和香港）患者接受克唑替尼治疗（起始剂量 250 mg，每日两次），且肿瘤缓解可评估。这些患者中，有 2 例患者完全缓解，96 例患者部分缓解，客观缓解率为 47%（95% CI: 40%，54%），中位缓解持续时间为 36.0 周。观察到 157 例（75.1%）PFS 事件数（131 例疾病进展，26 例死亡），中位无进展生存期为 6.9 个月（95% CI: 5.5, 8.3），仍有 31 例（14.8%）患者在随访。

在研究 A8081001（n=119）中，50%为女性，中位年龄为 51 岁，基线 ECOG 体力状态评分为 0 分（35%）或 1 分（53%），白人占 62%，亚洲人占 29%，不到 1%的患者吸烟，27%患者有吸烟史，72%患者从不吸烟。96%的患者疾病特征为转移性；98%的患者癌症组织结构分类为腺癌，且 13%患者既往未因疾病转移接受过全身治疗。

在研究 A8081001 中，119 例 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌患者接受克唑替尼胶囊治疗，中位治疗持续时间为 32 周。根据研究人员的评估，客观缓解率为 61%（95% CI: 52%，70%），中位缓解持续时间为 11.1 个月。

尚有 2 项包括中国患者的随机对照国际多中心临床研究正在进行中：

研究 A8081014 是一项随机、对照、开放的 III 期研究，比较了以 250 mg BID 起始剂量口服克唑替尼与培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂化疗一线治疗晚期 ALK 阳性非鳞状 NSCLC 的安全有效性。计划入组 334 例患者以 1: 1 比例随机分配至 A 组（克唑替尼）或 B 组（化疗：培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂）中。预计 2015 年第 4 季度完成。

研究 A8081029 是一项正在进行的多中心、随机、对照、开放的 III 期研究，在既往未经治疗的东亚 ALK 阳性晚期非鳞状 NSCLC 患者中比较了克唑替尼与化疗（即培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂）的安全有效性。入组患者来自中国、台湾、香港、泰国和马来西亚。计划入组 200 例患者按 1: 1 比例随机分配至 A 组（克唑替尼）或 B 组（化疗：培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂）中。其中，150 例患者来自中国，而其余 50 例患者来自其他亚洲国家。预计 2015 年第 4 季度完成。

本品是按照有条件批准程序获准注册上市，这意味着申办方后续需提供进一步的临床研究数据包括在 ALK 阳性 NSCLC 患者中进行的与标准化疗比较的随机对照研究结果，CFDA 将每半年到一年对更新的研究信息进行评价，并将必要的更新信息纳入说明书中。

## **【药理毒理】药理**

### **作用**

克唑替尼是一种酪氨酸激酶受体抑制剂，包括 ALK、肝细胞生长因子受体（HGFR，c-Met）、ROS1（c-cos）和 RON。易位可促使 ALK 基因引起致癌融合蛋白的表达。ALK 融合蛋白形成可引起基因表达和信号的激活和失调，进而促使表达这些蛋白的肿瘤细胞增殖和存活。克唑替尼在肿瘤细胞株中对 ALK、ROS1 和 c-Met 在细胞水平检测的磷酸化具有浓度依赖性抑

制作用，对表达 EML4-ALK 或 NPM-ALK 融合蛋白或 c-Met 的异种移植荷瘤小鼠具有抗肿瘤活



性。

## 毒理研究

遗传毒性：克唑替尼体外中国仓鼠卵巢巢细胞微核试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阳性，Ames 试验结果阴性。

生殖毒性：克唑替尼未开展特定动物试验评价其对生育力的影响。大鼠重复给药毒性试验结果提示克唑替尼对人类生育力和生殖功能具有潜在损害作用。研究显示，大鼠持续给药 28 天，给药剂量为  $\geq 50$  mg/kg/天时（AUC 约为推荐人临床用药剂量的 1.7 倍），雄性动物出现睾丸粗线期精母细胞退化。大鼠重复给药 3 天，500 mg/kg/天时（AUC 约为推荐人临床用药剂量 10 倍），雌性动物出现卵泡单细胞坏死。

克唑替尼未进行致癌性试验研究。

### 【药代动力学】吸收

口服单剂量克唑替尼，平均 4~6 小时克唑替尼的吸收达到峰值。每日服用 250 mg 克唑替尼两次，15 天内可达到并保持稳态血药浓度，平均累积率为 4.8。当剂量超出每日两次、每次 200~300 mg 的剂量范围，稳态系统药物暴露（ $C_{min}$  和 AUC）的增加略高于剂量的增加比例。单剂量口服给药 250 mg 后，克唑替尼的平均绝对生物利用度为 43%（范围：32%~66%）。高脂膳食可使克唑替尼的  $AUC_{inf}$  和  $C_{max}$  降低约 14%。克唑替尼与食物同服或不同服均可。

（参见【用法用量】）。

### 分布

静脉注射 50 mg 克唑替尼，药物几何平均分布容积（ $V_{ss}$ ）为 1772 升，说明药物自血浆广泛分布至组织内。

在体外克唑替尼与人体血浆蛋白结合率为 91%，与药物浓度无关。体外研究表明克唑替尼为 P-糖蛋白（P-gp）的底物。血液-血浆浓度比率约为 1。

### 代谢

参与克唑替尼代谢消除的主要酶是 CYP3A4/5。克唑替尼在人体的主要代谢途径是哌啶环氧化得到克唑替尼酰胺和 O-脱羟产物，并在随后的第二步中 O-脱羟产物形成共轭。

### 清除

克唑替尼单剂量给药后，表观终末半衰期为 42 小时。

健康志愿者在服用单剂量 250 mg 放射物标记的克唑替尼后，在其粪便和尿液中分别发现给药剂量 63% 和 22% 的放射物标记的克唑替尼。粪便与尿液中克唑替尼原型药物分别约占给药剂量 53% 和 2.3%。

克唑替尼 250 mg 每日两次给药后在稳态时的平均表观清除率（CL/F）（60 升/小时）低于单剂量 250 mg 口服给药后的（100 升/小时），可能归因于克唑替尼多次给药后 CYP3A 的自动抑制。

## 药物相互作用

### CYP3A 抑制剂

克唑替尼单剂量口服 150 mg，合并 CYP3A 强抑制剂酮康唑（200 mg，每日两次），克唑替尼的  $AUC_{inf}$  和  $C_{max}$  值与单独服用克唑替尼相比，分别增加约 3.2 倍和 1.4 倍。但是目前尚未确立 CYP3A 抑制剂对稳态克唑替尼暴露量影响的大小（参见【药物相互作用】）。

### CYP3A 诱导剂

克唑替尼单剂量口服 250 mg，合并服用 CYP3A 强诱导剂利福平（600 mg，每日一次），克唑替尼的  $AUC_{inf}$  和  $C_{max}$  与单独服用克唑替尼相比分别降低 82% 和 69%。但是尚未确立 CYP3A 诱导剂对于稳态克唑替尼暴露量的影响的大小（参见【药物相互作用】）。

### 提高胃内 PH 值的药物

在正常受试者中，连续 5 日每日服用埃索美拉唑 40 mg 后，同时单剂量口服 250 mg 克唑替尼，未发现克唑替尼暴露量出现临床相关变化（ $AUC_{inf}$  降低 10%， $C_{max}$  无变化）。

### CYP3A 底物

合用咪达唑仑与克唑替尼（每日两次，每次 250 mg，连续服用 28 天）的患者的  $AUC_{inf}$  与单独口服咪达唑仑时相比增加了 3.7 倍，这表明克唑替尼是 CYP3A 的一种中度抑制剂（见【药物相互作用】）。

### 其他 CYP 底物

体外研究表明，尽管克唑替尼是 CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 或 CYP2D6 等底物代谢的介导抑制剂，但在临床上不会发生药物相互作用。

克唑替尼是 CYP2B6 的体外抑制剂。因此，克唑替尼与主要经 CYP2B6 代谢的药物合并使用时可能会增加其血药浓度。

体外研究表明，尽管克唑替尼是 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 或 CYP3A 底物代谢的介导诱导剂，但在临床上不会发生药物相互作用。

### UGT 底物

体外研究表明，尽管克唑替尼介导抑制属于 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 或 UGT2B7 底物的药物代谢，但在临床上不会发生药物相互作用。

### 转运底物

在体外，临床相关浓度的克唑替尼会抑制 P-糖蛋白（P-gp）。因此，当克唑替尼与属于 P-糖蛋白底物的药物合并使用时可能增加其血药浓度。

体外研究表明，临床相关浓度的克唑替尼会抑制肝脏摄取转运蛋白、有机阳离子转运蛋白 1（OCT1）、肾脏摄取转运蛋白和有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）。因此，当克唑替尼与属于 OCT1 或 OCT2 底物的药物合并使用时可能增加其血药浓度。

体外研究发现，临床相关浓度的克唑替尼不会抑制人类肝脏摄取转运蛋白 OATP1B1 或 OATP1B3 或者肾脏摄取转运蛋白 OAT1 或 OAT3。

### 对其他转运蛋白的作用

体外研究表明，临床相关浓度的克唑替尼不会抑制肝脏外排胆盐输出泵转运蛋白（BSEP）。

### 特殊人群

**肝损害：**目前尚未对肝损害的患者使用克唑替尼的情况进行研究。由于克唑替尼主要在肝脏代谢，肝损害很可能升高克唑替尼的血浆浓度。临床研究排除纳入 AST 或 ALT > 2.5 倍的正常值上限或由于肿瘤肝转移而 > 5.0 倍正常值上限或总胆红素 > 1.5 倍的正常值上限的患者。因此，肝损害的患者使用克唑替尼胶囊进行治疗时应谨慎。对来自研究 A8081007、A8081005

和 A8081001 的数据进行群体药代动力学分析表明，基线总胆红素（0.1 至 2.1 mg/dL）或 AST 水平（7 至 124 U/L）不会对克唑替尼暴露量产生临床相关影响。

**肾损害：**研究 A8081007、A8081005、A8081001 中轻度（[CLcr] 为 60 至 89 ml/分钟，N=433）和中度（[CLcr] 为 30 至 59 ml/分钟，N=137）肾损害患者的稳态谷浓度进行群体药代动力学分析，评估了克唑替尼的药代动力学。轻度或中度肾损害不会对克唑替尼暴露量产生临床相关影响。对 7 名无需透析的严重肾损害（CLcr < 30 ml/分钟）患者及 8 名肾功能正常（[CLcr] ≥ 90

ml/分钟）的患者进行了一项研究。所有患者都接受 250 mg 单次口服剂量的克唑替尼胶囊。

相对于肾功能正常的患者，严重肾损害患者的克唑替尼平均  $AUC_{inf}$  和平均  $C_{max}$  分别升高 79% 和 34%。且观察到克唑替尼活性代谢产物的  $AUC_{inf}$  和  $C_{max}$  也有类似变化（见【用法用量】）。

**种族:** 亚洲患者 (N=523) 和非亚洲患者 (N=691) 的克唑替尼暴露量不存在临床相关差异。

**年龄:** 根据研究 A8081007、A8081005 和 A8081001 的群体药代动力学分析, 年龄不会对克唑替尼的暴露量产生任何影响。

**体重和性别:** 根据研究 A8081007、A8081005 和 A8081001 的群体药代动力学分析, 体重或性别不会对克唑替尼暴露量产生任何临床相关影响。

### **心脏电生理**

研究对服用克唑替尼 250 mg, 每日两次的所有患者的 QT 间期延长的可能性进行了评估。单剂给药后, 达稳态时连续采集患者的三份心电图以评价克唑替尼对 QT 间期的影响。通过对心电图自动记录的评估发现, 1167 例患者中有 16 例 (1.4%) QTcF $\geq$ 500 ms (采用 Fridericia法校正 QT), 1136 例患者中有 51 例 (4.4%) 其 QTcF 相比基线的增加 $\geq$ 60 ms。

在一项 52 例服用克唑替尼 (每日两次, 每次 250 mg) 的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者中进行的 ECG 亚组研究, 发现较基线值的最大平均 QTcF 变化为 12.3 ms (双侧 90% CI 上限: 19.5 ms)。一项暴露-QT 分析表明 QTcF 增加具有克唑替尼血药浓度依赖性 (见【**注意事项**】)。

### **【贮藏】**

30°C 以下保存。

### **【包装】**

- (1) HDPE 瓶装; 包装规格: 60 粒/瓶。
- (2) PVC 铝塑泡罩装; 包装规格: 28 粒/盒

### **【有效期】**

24 个月

### **【生产企业】**

企业名称: 碧康制药股份有限公司

Beacon Pharmaceuticals Ltd.

生产地址: 孟加拉迈门辛市巴鲁卡县卡塔里镇

Kathali, Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh