

核准日期：2013 年 01 月 22 日

修改日期：2013 年 12 月 09 日；2014 年 08 月 29 日；2014 年 09 月 18 日；2015 年 03 月 15 日；2016 年 05 月 18 日；2016 年 05 月 31 日；2016 年 12 月 21 日；2017 年 05 月 27 日；2017 年 06 月 01 日；2017 年 09 月 25 日；2017 年 11 月 14 日；2018 年 05 月 22 日；2018 年 07 月 04 日；2019 年 08 月 02 日；2020 年 09 月 27 日；2020 年 12 月 01 日；2021 年 06 月 08 日；2022 年 02 月 10 日；2022 年 02 月 25 日；2023 年 01 月 10 日；2024 年 09 月 10 日；2024 年 09 月 17 日

## 克唑替尼胶囊说明书

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：克唑替尼胶囊

商品名称：赛可瑞® / XALKORI®

英文名称：Crizotinib Capsules

汉语拼音：Kezuotini Jiaonang

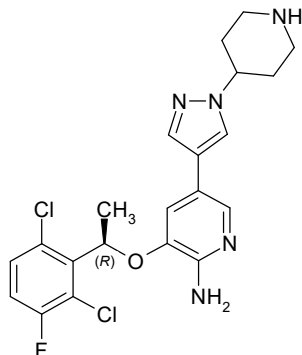
### 【成份】

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-基-1H-吡唑-4-基)-嘧啶-2-胺

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。

克唑替尼胶囊可用于 ROS1 阳性的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

**【规格】**

(1) 250 mg; (2) 200 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 阳性或 ROS1 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，与食物同服或不同服，直至疾病进展或患者无法耐受。

胶囊应整粒吞服。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。

**发生不良反应时的剂量调整**

推荐的减少剂量方法如下：

- 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，则永久停药。

发生不良反应时克唑替尼胶囊的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>**

不良反应严重程度 <sup>b</sup>	克唑替尼胶囊剂量调整
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)。

<sup>b</sup>) 根据美国国家癌症研究所 (NCI) 常见不良反应评价标准 (CTCAE) 第 4.0 版进行分级。

应在每月和有临床需求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 级异常或发烧或感染时，应增加监测频度。

**表 2. 克唑替尼胶囊剂量调整——非血液学毒性**

不良反应严重程度 <sup>a</sup>	克唑替尼胶囊剂量调整
<b>肝毒性 (见【注意事项】)</b>	
丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 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	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，继续按下一个较低剂量给药。

倍	
ALT 或 AST 大于正常值上限 3 倍，同时总胆红素大于正常值上限 1.5 倍（未出现胆汁淤积或溶血）	永久停用本药。
<b>间质性肺炎（肺炎）（见【注意事项】）</b>	
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。
<b>QT 间期延长（见【注意事项】）</b>	
至少 2 个单独的心电图（ECG）上按心率校正的 QT（QTc）大于 500 ms	暂停给药直至基线水平或 QTc 小于 481 ms，继续按下一个较低剂量给药。
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。
<b>心动过缓（见【注意事项】）</b>	
心动过缓 <sup>b</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>b,c</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>
<b>严重视力丧失（见【注意事项】）</b>	
视力丧失（4 级视觉异常）	在评估严重视力丧失期间，停用本药。

- a) 根据美国国家癌症研究所 (NCI) 常见不良反应评价标准 (CTCAE) 第 4.0 版进行分级。
- b) 心率低于 60 次/分 (bpm)。
- c) 如果再次出现, 永久停用。

### 肝损害患者

克唑替尼主要在肝脏代谢。肝损害患者应谨慎使用克唑替尼进行治疗 (见表 2 和【**注意事项**】、【**不良反应**】、【**药代动力学**】)。

根据 NCI 的分类, 对于轻度肝损害患者 (AST > ULN 且总胆红素 ≤ ULN, 或 AST 为任何值且总胆红素 > ULN 但 ≤ 1.5 倍 ULN), 无需调整克唑替尼起始剂量。对于中度肝损害患者 (AST 为任何值, 总胆红素 > 1.5 倍 ULN 且 ≤ 3 倍 ULN), 推荐的克唑替尼起始剂量为 200 mg 每天两次。对于重度肝损害患者 (AST 为任何值, 总胆红素 > 3 倍 ULN), 推荐的克唑替尼起始剂量为 250 mg 每天一次 (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 59 ml/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”)。

### 合用 CYP3A 强抑制剂时的剂量调整

避免合并使用 CYP3A 强抑制剂。若无法避免合并使用 CYP3A 强抑制剂, 应减少克唑替尼胶囊剂量至 250 mg 口服, 每天一次 (见【**药物相互作用**】)。停止使用 CYP3A 强抑制剂后, 恢复克唑替尼胶囊剂量至使用 CYP3A 强抑制剂前的水平。

### 【不良反应】

以下具有临床意义的不良反应在说明书的其他部分进行了描述:

- 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**】)
- 严重视力丧失 (见【**注意事项**】)

在研究 A8081014 (包括从对照组转为治疗组的另外的 109 例患者)、研究 A8081007、ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌研究 (n=50)、研究 A8081005 (一项 ALK 阳性非小细胞肺癌单臂试验, n=1063) 以及剂量探索研究的一个额外 ALK 阳性非小细胞肺癌扩展组 (n=154) 中, 1719 例患者每天接受两次 250 mg 克唑替尼, 而“注意事项”部分的数据便反映了克唑替尼在这些患者中的使用经验。

下述数据主要基于 2 项开放、随机、阳性药物对照试验 (研究 A8081007 和 A8081014) 中的 343 例 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者, 这些患者接受的克唑替尼剂量为 250 mg 口服, 每日两次。在一项单臂研究 A8081001 中也对 50 例 ROS1 阳性转移性非小细胞癌患者使用克唑替尼的安全性进行了评估。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、水肿、便秘、转氨酶升高、疲乏、食欲减退、上呼吸道感染、头晕和神经病变。

此外，与导致中断给药有关的最常见的不良反应（≥3%，全因果关系频率）为中性粒细胞减少症（11%）、转氨酶升高（7%）、呕吐（5%）和恶心（4%）。与导致减少剂量有关的最常见的不良反应（≥3%，全因果关系频率）为转氨酶升高（4%）、中性粒细胞减少症（3%）。在302名（18%）患者中，与永久中断给药有关的全因果关系最常见不良反应（≥1%）为间质性肺疾病（1%）和转氨酶升高（1%）（N = 1722，1719 + 3名入组到研究A8081001中ALK阴性组的ROS1阳性非小细胞肺癌患者）。

另外，还报告了克唑替尼临床研究（N=1722）中的不良反应：贫血<sup>a</sup>（15%）（非常常见≥1/10）；血肌酐升高<sup>b</sup>（8%），血碱性磷酸酶升高（7%）、食管炎<sup>c</sup>（2%）、血睾酮下降<sup>d</sup>（2%）和心力衰竭<sup>e</sup>（1%）（常见：≥1/100至<1/10）；胃肠道穿孔<sup>f</sup>（<1%），光敏感性（<1%），急性肾功能衰竭（<1%），肾功能衰竭（<1%）和血肌酸磷酸激酶升高（<1%）\*（不常见：≥1/1000至<1/100）。

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药物不良反应。在至数据截止日期的研究中实际报告的、并归为相关药物不良反应的术语在括号中表示，如下所列。

<sup>a</sup> 贫血（贫血，血红蛋白下降，低色素性贫血）

\* 肌酸磷酸激酶不属于克唑替尼临床试验中的标准实验室检查项目。

<sup>b</sup> 血肌酐升高（血肌酐升高，肌酐肾清除率下降）

<sup>c</sup> 食管炎（食管炎，食管溃疡）

<sup>d</sup> 血睾酮下降（血睾酮下降，性腺机能减退，继发性性腺功能减退症）

<sup>e</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=1722），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。

<sup>f</sup> 胃肠道穿孔（胃肠道穿孔，肠穿孔，大肠穿孔）

## 既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌-研究 A8081014

表3中的数据来源于在一项随机、多中心、开放、阳性药物对照试验（研究A8081014）中接受治疗的340例ALK阳性转移性非小细胞肺癌患者，这些患者既往未接受过全身性晚期疾病治疗。克唑替尼胶囊组（n=171）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169例患者接受了培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>联合顺铂75 mg/m<sup>2</sup>（n=91）或卡铂（其剂量经计算可产生5或6 mg×min/mL的浓度-时间曲线下面积[AUC]）（n=78）。如果没有剂量限制性化疗相关毒性，则化疗通过静脉输注给药，每3周一次，最多6个疗程。6个疗程后，患者仍在参与研究且没有其他抗癌治疗，肿瘤评估将继续，直到记录到疾病进展为止。

克唑替尼胶囊组和化疗组的患者的中位治疗持续时间分别为10.9个月和4.1个月。从化疗转为接受克唑替尼胶囊的患者的中位治疗持续时间为5.2个月。在研究A8081014中接受治疗的340例患者中，中位年龄为53岁，16%的患者大于65岁。共有62%的患者为女性，46%的患者为亚洲人。

34%接受克唑替尼胶囊治疗的患者报告了严重不良事件。接受克唑替尼胶囊治疗的患者报告的最常见严重不良事件为呼吸困难（4.1%）和肺栓塞（2.9%）。接受克唑替尼胶囊治疗的患者中有2.3%出现了致死性不良事件，包括败血性休克、急性呼吸衰竭和糖尿病酮症酸中毒。

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，6%的患者因不良反应而需要减少剂量。导致这些患者减少剂量的最常见不良反应为恶心（1.8%）和转氨酶升高（1.8%）。

因不良反应而永久停止克唑替尼胶囊治疗的比例为8%。导致接受克唑替尼胶囊治疗的患者永久停止治疗的最常见不良反应为转氨酶升高(1.2%)、肝毒性(1.2%)和间质性肺病 (ILD, 1.2%)。

表 3 和表 4 汇总了接受克唑替尼胶囊治疗的患者的常见不良反应和实验室检查异常。

**表 3. 研究 A8081014 中克唑替尼胶囊组报告的发生率高于化疗组（对于所有级别，高≥5%，或对于 3-4 级，高≥2%）的不良反<sup>†</sup>**

不良反应	克唑替尼 (N=171)		化疗（培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂） (N=169)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)
<b>心脏异常</b>				
心动过缓 <sup>a</sup>	14	1	1	0
心电图QT延长	6	2	2	0
<b>眼部异常</b>				
视觉异常 <sup>b</sup>	71	1	10	0
<b>胃肠道异常</b>				
腹泻	61	2	13	1
呕吐	46	2	36	3
便秘	43	2	30	0
腹痛 <sup>c</sup>	26	0	12	0
消化不良	14	0	2	0
吞咽困难	10	1	2	1
食管炎 <sup>d</sup>	6	2	1	0
<b>全身性异常</b>				
水肿 <sup>e</sup>	49	1	12	1
发热	19	0	11	1
<b>感染</b>				
上呼吸道感染 <sup>f</sup>	32	0	12	1
<b>体检</b>				
体重增加	8	1	2	0
<b>肌肉骨骼和结缔组织异常</b>				
肢体疼痛	16	0	7	0
肌肉痉挛	8	0	2	1
<b>神经系统异常</b>				
味觉障碍	26	0	5	0
头痛	22	1	15	0
头晕 <sup>g</sup>	18	0	10	1

<sup>†</sup>使用 NCI CTCAE 4.0 版对不良反应进行分级。

在报告的案例中，包含的术语有：

- <sup>a</sup>心动过缓（心动过缓、窦性心动过缓）
- <sup>b</sup>视觉异常（复视、畏光、闪光幻觉、视敏度降低、视物模糊、玻璃体飞蚊症、视力损伤）
- <sup>c</sup>腹痛（腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部压痛）
- <sup>d</sup>食管炎（食管炎、食管溃疡）。
- <sup>e</sup>水肿（水肿、外周水肿、面部水肿、全身水肿、局部肿胀、眼周水肿）
- <sup>f</sup>上呼吸道感染（鼻咽炎、咽炎、鼻炎、上呼吸道感染）
- <sup>g</sup>头晕（平衡障碍、头晕、体位性头晕、晕厥前兆）

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，总体发生率在 1%和 60%之间的其他不良反应包括恶心(56%)、食欲减退(30%)、疲乏(29%)、神经病变（21%；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、感觉障碍）、皮疹(11%)、肾囊肿(5%)、ILD（1%；ILD、肺炎）、晕厥(1%)和血睾酮下降（1%；性腺功能减退）。

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，发生率<1%的临床相关不良反应包括光敏感性（0.3%）。

**表 4.研究 A8081014 中在≥4%的接受克唑替尼胶囊治疗的患者中出现的 3 级或 4 级实验室检查结果异常**

实验室检查异常	克唑替尼		化疗	
	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	52	11	59	16
淋巴细胞减少	48	7	53	13
<b>生化</b>				
ALT 升高	79	15	33	2
AST 升高	66	8	28	1
低磷血症	32	10	21	6

在克唑替尼治疗的其他实验室检查异常是肌酐的升高（任何级别：99%；3 级：2%；4 级：0%），相比化疗组（任何级别：92%；3 级：0%；4 级：1%）。

#### 既往接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌-研究 A8081007

表 5 中的数据来自一项随机、多中心、阳性药物对照、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 3 周一次，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。

37%的接受克唑替尼胶囊治疗的患者和 23%的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 ILD（2.9%）。有 5%的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、呼吸衰竭和败血症。

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（8%），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。

15%的患者因不良反应而停止克唑替尼胶囊治疗。导致停止克唑替尼胶囊治疗的最常见不良反应为ILD（1.7%）、ALT 和 AST 升高（1.2%）、呼吸困难（1.2%）和肺栓塞（1.2%）。

表 5 和表 6 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 5. 研究 A8081007 中报告的克唑替尼胶囊组报告的发生率高于化疗组（对于所有级别，高≥5%，或对于 3-4 级，高≥2%）的不良反应<sup>†</sup>**

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>				
味觉障碍	26	0	9	0
头晕 <sup>a</sup>	22	1	8	0
晕厥	3	3	0	0
<b>眼部异常</b>				
视觉异常 <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>体检</b>				
体重下降	10	1	4	0
<b>胃肠道异常</b>				
腹泻	60	0	19	1
恶心	55	1	37	1
呕吐	47	1	18	0
便秘	42	2	23	0
消化不良	8	0	3	0
<b>感染</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>全身性异常</b>				
水肿 <sup>f</sup>	31	0	16	0

<sup>†</sup>使用 NCI CTCAE 4.0 版对不良反应进行分级。

在报告的案例中，包含的术语有：

<sup>a</sup> 头晕（平衡障碍、头晕、体位性头晕）

<sup>b</sup> 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）

<sup>c</sup> 心动过缓（心动过缓、窦性心动过缓）

<sup>d</sup> 上呼吸道感染（喉炎、鼻咽炎、咽炎、鼻炎、上呼吸道感染）



° 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%）、食管炎（2%）、肝功能衰竭（1%）和血睾酮下降（1%；性腺功能减退）。

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，发生率<1%的临床相关不良反应包括光敏感性（0.4%）。

**表 6. 研究 A8081007 中≥4%的接受克唑替尼胶囊治疗的患者中出现的 3 级或 4 级实验室检查结果异常**

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>				
淋巴细胞减少	51	9	60	25
中性粒细胞减少	49	12	28	12
<b>生化</b>				
ALT 升高	76	17	38	4
AST 升高	61	9	33	0
低磷血症	28	5	25	6
低钾血症	18	4	10	1

在克唑替尼治疗的其他实验室检查异常是肌酐的升高（任何级别：96%；3 级：1%；4 级：0%），相比化疗组（任何级别：72%；3 级：0%；4 级：0%）。

### 既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌 – 东亚患者研究 A8081029

表 7 中的数据来源于在一项随机、多中心、开放、阳性药物对照试验（研究 A8081029）中接受治疗的 205 例 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者，这些患者既往未接受过全身性晚期疾病治疗。克唑替尼胶囊组（n=104）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 101 例患者接受了培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>联合顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> (n=91)或卡铂（其剂量经计算可产生 5 或 6 mg·min/mL 的浓度-时间曲线下面积[AUC]）。化疗通过静脉输注给药，每 3 周一次，最多 6 个疗程。6 个疗程后，患者仍在参与研究且没有其他抗癌治疗，肿瘤评估将继续，直到记录到疾病进展为止。

克唑替尼胶囊组和化疗组的患者的中位治疗持续时间分别为 17.3 个月和 4.2 个月。从化疗转为接受克唑替尼胶囊的患者的中位治疗持续时间为 14.5 个月。在研究 A8081029 中接受治疗的 205 例患者中，中位年龄为 49 岁，6%的患者大于 65 岁。共有 55%的患者为女性，89%的患者来自中国大陆。

分别有 45 例（43.3%）接受克唑替尼胶囊治疗以及 13 例（12.9%）接受化疗组的患者报告了严重不良事件。接受克唑替尼胶囊治疗的患者报告的最常见严重不良事件为肺炎（3.8%）和肺栓塞（2.9%）。接受克唑替尼胶囊治疗的患者中有 1.9%出现了致死性不良事件，包括 1 例

ILD。

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，15.4%的患者因不良反应而需要减少剂量。导致这些患者减少剂量的最常见不良反应为转氨酶升高（10.6%），中性粒细胞减少症（1.9%），心电图 QT 延长（1.0%），低钙血症（1.0%），白细胞减少症（1.0%）和血小板减少症（1.0%）。

因不良反应而永久停止克唑替尼胶囊治疗的比例为 26.9%。导致接受克唑替尼胶囊治疗的患者永久停止治疗的最常见不良反应为死亡（1.9%）、间质性肺病（1.9%）、胸膜积液(1.9%)和肺栓塞(1.9%)。

表 7 和表 8 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 7. 研究 A8081029 中报告的克唑替尼胶囊组报告的发生率高于化疗组（对于所有级别，高≥5%，或对于 3-4 级，高≥2%）的不良反<sup>†</sup>**

不良反应	克唑替尼组 (N=104)		化疗组 (N=101)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)
<b>心脏异常</b> 心动过缓 <sup>a</sup>	16	0	0	0
<b>眼部异常</b> 视觉异常 <sup>b</sup>	59	0	11	0
<b>胃肠道异常</b> 腹痛 <sup>c</sup>	19	1	8	0
腹泻	61	0	9	0
吞咽困难	6	1	0	0
牙痛	7	0	0	0
呕吐	59	0	45	0
恶心	54	1	49	0
便秘	35	0	27	0
<b>全身性异常及给药部位各种状况</b> 水肿 <sup>d</sup>	32	2	7	0
<b>血管异常</b> 高血压	7	1	1	1
<b>感染和侵袭</b> 肺炎	7	3	0	0
上呼吸道感染 <sup>e</sup>	33	0	15	0
<b>呼吸道、胸部及纵隔异常</b> 咳嗽	36	0	27	0

<b>体检</b>				
血肌酸磷酸激酶升高	14	4	0	0
血乳酸脱氢酶升高	14	1	1	0
总蛋白降低	14	1	3	0
<b>肌肉骨骼和结缔组织异常</b>				
肢体疼痛	20	0	6	0
<b>神经系统异常</b>				
头晕 <sup>f</sup>	26	0	11	0
味觉障碍	10	0	0	0
头痛	28	1	9	0
神经病变 <sup>g</sup>	18	1	6	0
<b>肝胆异常</b>				
转氨酶升高 <sup>h</sup>	70	14	48	4
<b>代谢和营养障碍</b>				
低蛋白血症	16	1	7	0
低钙血症	13	1	4	1
血液白蛋白减少	26	0	16	0

<sup>f</sup>使用 NCI CTCAE 4.0 版对不良反应进行分级。

在报告的案例中，包含的术语有：

<sup>a</sup>心动过缓（缓慢性心律失常、心动过缓、心率降低、窦性心动过缓）

<sup>b</sup>视觉异常（复视、闪光幻觉、视力模糊、视力损伤、视觉持续）

<sup>c</sup>腹痛（腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛）

<sup>d</sup>水肿（面部水肿、全身水肿、水肿、外周水肿、局部水肿）

<sup>e</sup>上呼吸道感染（鼻咽炎、上呼吸道感染）

<sup>f</sup>头晕（头晕）

<sup>g</sup>神经病变（步态障碍、感觉减退、肌无力、周围神经病变、感觉错乱）

<sup>h</sup>转氨酶升高（丙氨酸转氨酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高、肝脏功能异常、转氨酶增加）

接受克唑替尼胶囊治疗的患者中，总体发生率在 1%和 50%之间的其他不良反应包括中性粒细胞减少症（47.1%）、白细胞减少症（45.2%）、食欲减退（26.0%）、皮疹（11.5%）、疲乏（8.7%）、血碱性磷酸酶升高（7.7%）、血肌酐升高（7.7%）、肾囊肿（4.8%）、消化不良（3.8%）、心电图 QT 延长（3.8%）、间质性肺病（2.9%）和晕厥（1.0%）。

**表 8. 研究 A8081029 中≥4%的接受克唑替尼胶囊治疗的患者中出现的 3 级或 4 级实验室检查结果异常**

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	63	21	75	27
淋巴细胞减少	53	10	45	8
<b>生化</b>				
ALT 升高	86	13	37	2

AST 升高	75	7	34	0
高镁血症	26	13	4	1
低磷血症	45	16	13	2

克唑替尼治疗的其他实验室检查异常是肌酐的升高（任何级别：99%；3级：3%；4级：0%），相比化疗组（任何级别：84%；3级：0%；4级：0%）。

### ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌 - 研究 A8081001

研究 A8081001 中，在 50 例 ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌患者中评估了克唑替尼的安全性，总体上与克唑替尼在 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者（n=1669）中的安全性一致。研究 A8081001 中 92% 的患者出现视觉异常，其中 90% 为 1 级，2% 为 2 级。克唑替尼的中位治疗持续时间为 34.4 个月。

### ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌 - 研究 A8081063

对研究 A8081063 中 127 例 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者的评估，克唑替尼的安全性特征与之前报告的参与研究 A8081001 的 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者中克唑替尼的安全性特征相似。大部分 AE 的严重程度为 1 或 2 级。最常见的（≥30% 患者）治疗相关 AE 为转氨酶升高（52.8%）、视觉异常（46.5%）、恶心（40.9%）、腹泻（37.0%）和呕吐（32.3%）。中位治疗持续时间为 7.9 个月（范围：0.14 - 21.9 个月），到数据截止时，80 例（63%）患者仍在积极接受克唑替尼治疗。

### 特定不良反应描述

#### 视觉异常

1719 名患者中有 63% 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（95%）患者都为 1 级视觉不良反应。分别有 0.8% 和 0.2% 的患者出现 3 级和 4 级视觉损害。7 例（0.4%）患者暂时中断治疗，2 例（0.1%）患者因视觉异常减少剂量。接受克唑替尼治疗的患者均未因视觉异常永久停止治疗。

根据视觉症状评估问卷（Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK），研究 A8081007 和 A8081014 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 和 A8081014 中的大多数克唑替尼胶囊组患者（>50%）报告了视觉障碍；根据 VSAQ-ALK 问卷获得的结果，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，VSAQ-ALK 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 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。

患者若出现新发的 4 级视力丧失，应停止克唑替尼治疗，并进行适当的眼科检查。如果视觉

异常持续出现或加剧，建议进行眼科检查（见【用法用量】和【注意事项】）。

### 神经病变

在 1719 例患者中，有 25% 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

1719 例患者中有 3.0% 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。

### 肾毒性

在 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者服用克唑替尼的临床试验中，估计的肾小球滤过率（eGFR）在两周从 96.42 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>（N=1681）的基线中位数降低到 80.23 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>（N=1499）。从治疗的 12 到 104 周，eGFR 中位数无临床意义的变化。服用克唑替尼最后剂量四周后，eGFR 中位数略有增加（83.02 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）。总体而言，76% 的患者 eGFR 下降到 <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，38% 的患者下降到 <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，3.6% 的患者下降至 <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。

### 肝毒性

在克唑替尼研究中，ALK 阳性或 ROS1 阳性非小细胞肺癌患者中 1 级或 2 级转氨酶升高的中位发生时间为 23 天。3 级或 4 级转氨酶升高的中位发生时间为 43 天。

3 级和 4 级转氨酶升高通常在中断给药后可以恢复。在克唑替尼研究中，ALK 阳性或 ROS1 阳性非小细胞肺癌患者（N=1722）中有 76 例（4%）因转氨酶升高减少剂量。17 例（1%）患者需永久停用本品治疗。

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（57%）、腹泻（54%）、呕吐（51%）和便秘（43%）是最常报告的全因果关系胃肠道事件（n=1722）。大多数事件的严重程度为轻度到中度。恶心和呕吐的中位发生时间为 3 天，且事件在治疗 3 周后发生频率下降。支持性治疗应包括使用止吐药。腹泻和便秘的中位发生时间分别为 13 和 17 天。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

1722 例患者中有 27 例（1.6%）报告了全因果关系 3 级或 4 级心电图 QT 间期延长（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 ≥30 ms 且 <60 ms，1 例（2%）患者 QTcF 较基线值增加 ≥60 ms。未发现患者最大 QTcF ≥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、头晕和晕厥。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**

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】**)。

### **中性粒细胞减少症和白细胞减少症**

在参与研究的 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌患者 (N=1722) 中, 212 例 (12%) 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为 89 天。分别有 3% 和 <1% 的患者因中性粒细胞减少症而减少剂量和永久停用本品治疗。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 0.5%。

在参与研究的 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌患者 (N=1722) 中, 48 例 (3%) 接受克唑替尼治疗的患者出现 3 级或 4 级白细胞减少症。各级白细胞减少症的中位发生时间为 85 天。

<0.5% 的患者因白细胞减少症而减少剂量, 没有患者因白细胞减少症而永久停用本品治疗。

在 ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌患者中进行的临床研究中, 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 4% 和 13%。

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】**。

### **上市后经验**

在克唑替尼胶囊批准上市后的使用过程中还发现了以下其他不良反应。由于这种不良反应是由用药患者主动上报, 因此无法准确估计该不良反应发生频率或者该不良反应是否与药物相关。

检查: 血肌酸磷酸激酶升高 (CPK)

### **【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。

### **【注意事项】**

## ALK阳性和ROS1阳性情况的评估

对患者是否为 ALK 阳性或 ROS1 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

在临床试验中，接受克唑替尼胶囊治疗的 1719 例患者中有 0.1% 发生了药物引起的致命性肝毒性反应（见【不良反应】）。<1% 的接受克唑替尼胶囊治疗的患者出现了 ALT 或 AST 升高≥正常值上限 3 倍同时总胆红素升高≥正常值上限 2 倍而碱性磷酸酶正常。分别有 11% 和 6% 的患者的 ALT 和 AST 升高>正常值上限 5 倍。1.0% 的患者因转氨酶升高而需要永久停药。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】）。

## 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。在临床试验中（n=1719），2.9% 的接受克唑替尼胶囊治疗的患者出现了不同级别的 ILD，1.0% 的患者出现了 3 级或 4 级 ILD、0.5% 的患者出现了致命性间质性肺病。根据独立审查委员会（IRC）对 ALK 阳性非小细胞肺癌患者（N=1669）的评估，20 例（1.2%）患者出现 ILD/肺炎，包括 10 例（<1%）出现致命性结果的患者。这些事件通常发生在开始接受克唑替尼胶囊治疗后的最初 3 个月内。

另外，如果患者有间质性肺病/肺炎指征，应监测其肺部症状。如果怀疑出现间质性肺病/肺炎，应暂停本品治疗。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】）。

## 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，通过对心电图自动记录的评估发现，1616 例患者中有 2.1% 为 QTcF≥500 ms（采用 Fridericia 法校正 QT），1582 例患者中有 5% 为 QTcF 相比基线的增加≥60 ms。

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 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 500 ms 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 480 ms，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

接受克唑替尼胶囊治疗的患者可能会出现症状性心动过缓（如：晕厥、头晕、低血压）。在不同的临床试验里接受克唑替尼治疗的 1719 例患者中有 13% 出现心动过缓。2.4% 接受克唑替尼胶囊治疗的患者出现了 3 级晕厥，而接受化疗的患者为 0.6%（见【不良反应】）。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  $\beta$ -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。如果出现心动过缓，重新评估已知会引起心动过缓的合并用药。出现心动过缓时按建议暂停给药、减量或永久停用克唑替尼胶囊（见【用法用量】）。

### 严重视力丧失

在所有临床试验中，1719 名患者中 4 级视野缺损伴视力丧失的发生率为 0.2%（见【不良反应】）。根据报告，视神经萎缩和视神经障碍是视力丧失的潜在原因。

新发严重视力丧失（单眼或双眼最佳矫正视力小于 20/200）的患者应停用克唑替尼。对新发严重视力丧失进行眼科评估，包括最佳矫正视力、视网膜照相、视野、光学相干断层扫描(OCT) 和其他适当的评估。尚无足够的信息可以描述严重视力丧失患者继续使用克唑替尼的风险，决定继续使用克唑替尼时应考虑对患者的潜在益处。

如果视觉异常持续出现或加剧，建议进行眼科检查（见【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。在动物生殖研究中，妊娠大鼠在器官形成期间口服克唑替尼（暴露量与人类最大推荐剂量时观察到的暴露量相近）后导致了胚胎毒性和胎仔毒性。应告知妊娠妇女本品对胎儿的潜在风险。应告知具有生殖能力的女性在接受克唑替尼治疗期间及最后一次给药后至少 45 天内使用有效的避孕措施。有些男性具有有生育能力的女性伴侣，应告知男性患者在接受克唑替尼治疗期间及最后一次给药后至少 90 天内使用避孕套（见【孕妇及哺乳期妇女用药】和【药理毒理】）。

### 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。

在研究 A8081005、A8081007、A8081014 及 A8081029 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。

### ROS1 检测

在研究 A8081063 研究中使用的是厦门艾德生物医药科技有限公司的 AmoyDx<sup>®</sup> 人类 ROS1 基因融合检测试剂盒(荧光 PCR 法)。



此外，还报告了以下注意事项：

### 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，体液滞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

3级或4级中性粒细胞减少症是克唑替尼临床研究中的 ALK 阳性或 ROS1 阳性非小细胞肺癌患者报告的很常见的不良事件（12%）。3级或4级白细胞减少症是常见的不良事件（3%）（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 0.5%。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】）。

### 光敏感性

在接受克唑替尼治疗的患者中报告了光敏感性（见【不良反应】）。应建议患者在服用克唑替尼时避免长时间暴露于日光下，并在户外时采取保护措施（例如，使用防护服和/或防晒霜）。

### 药物-食物相互作用

应避免克唑替尼治疗过程中食用西柚或西柚汁（见【药物相互作用】）。

### 非腺癌成分的 NSCLC

有关非腺癌组织（包括鳞状细胞癌 [SCC]）的 ALK 阳性或 ROS1 阳性 NSCLC 患者的资料有限。

### 膳食钠

本品每粒 200mg 或 250mg 胶囊含钠少于 1 mmol (23mg)，即基本上是“无钠的”。

### 对驾驶和使用机械能力的影响

克唑替尼胶囊对驾驶及操作机械的能力产生轻度影响。由于患者在使用克唑替尼胶囊期间可能会发生症状性心动过缓（如：晕厥、头晕、低血压）、视觉异常或疲倦等反应，因此在驾驶或操作机械时应谨慎（见【用法用量】、【注意事项】和【不良反应】）。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 孕妇

##### 风险总结

基于动物研究结果和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（见【药理毒理】）。目前尚无妊娠期间使用克唑替尼的数据。在动物生殖研究中，妊娠大鼠在器官形成期间口服克唑替尼（暴露量与人类最大推荐剂量时预计的暴露量相近）后导致了胚胎毒性和胎仔毒性[见数据]。应告知妊娠妇女本品对胎儿的潜在风险。

在美国普通人群中，临床确认妊娠中的重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为 2-4%和 15-20%。

#### 数据

##### 动物数据

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。

#### 哺乳

##### 风险总结

尚无关于母乳中是否存在克唑替尼或其代谢物、对母乳喂养儿童或乳汁生成的影响的信息。由于母乳喂养儿童可能会出现不良反应，因此建议女性在接受克唑替尼治疗期间及最后一次给药后 45 天内不要进行母乳喂养。

### 具有生育能力的女性和男性

#### 妊娠试验

对于具有生育能力的女性，在开始使用克唑替尼胶囊之前确认其妊娠状态（见【药代动力学】）。

#### 避孕

##### 女性

妊娠妇女服用克唑替尼可能会给胎儿带来伤害。

应告知具有生育能力的女性在接受克唑替尼治疗期间及最后一次给药后至少 45 天内使用有效的避孕措施。

##### 男性

由于具有潜在的遗传毒性，因此应告知有女性伴侣（具有生育能力）的男性在接受克唑替尼治疗期间及最后一次给药后至少 90 天内使用避孕套（见【药理毒理】）。

#### 不育

根据动物生殖器官研究结果，克唑替尼可能会导致具有生殖能力的女性和男性出现生育能力

减退。目前尚不清楚对生育能力的影响是否可逆（见【药理毒理】）。

### 【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。

#### 幼年动物毒性数据

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】

在参与克唑替尼胶囊临床研究的所有 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者（n=1669）中，16% 为 65 岁或 65 岁以上，3.8% 为 75 岁或 75 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。

克唑替尼胶囊在 ROS1 阳性转移性非小细胞癌患者中的临床研究未入组足够数量的年满 65 岁的患者，因此不能确定老年患者对本药的反应是否与年轻患者不同。

### 【药物相互作用】

#### **其他药物对克唑替尼胶囊的影响**

##### 强效或中效 CYP3A 抑制剂

克唑替尼与 CYP3A 强抑制剂合用会导致克唑替尼血浆浓度升高（见【药代动力学】），这可能会增加克唑替尼胶囊的不良反应风险。避免合并使用下列 CYP3A 强抑制剂（包括但不限于）：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、醋竹桃霉素、伏立康唑、西柚或西柚汁。若无法避免合并使用 CYP3A 强抑制剂，应减少克唑替尼胶囊剂量（见【用法用量】）。应谨慎与中度 CYP3A 抑制剂合并用药。

##### CYP3A 强诱导剂

克唑替尼与 CYP3A 强诱导剂合用会导致克唑替尼血浆浓度降低（见【药代动力学】），这可能会减弱克唑替尼胶囊的疗效。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。

#### **克唑替尼胶囊对其他药物的影响**

##### CYP3A 底物

与克唑替尼合用会导致 CYP3A 底物的血浆浓度升高（见【药代动力学】），这可能会增加这些底物的不良反应风险。避免合并使用克唑替尼胶囊与 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），因为极小的浓度变化可能导致严重不良反应。若无法避免合并使用克唑替尼胶囊，应按照经批准的产品说明书减少 CYP3A 底物剂量。

#### **可延长QT间期的药物**

克唑替尼胶囊可延长 QT/QTc 间期。避免合并使用克唑替尼胶囊与可延长 QT 间期的药物（见【注意事项】，【药代动力学】）。

## 可引起心动过缓的药物

克唑替尼胶囊可引起心动过缓。避免合并使用克唑替尼胶囊与可引起心动过缓的药物（例如β-受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、可乐定和地高辛）（见【注意事项】）。

### 【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】

#### 既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌 - 研究 A8081014

一项随机、多中心、开放、阳性药物对照研究（研究 A8081014）评估了克唑替尼对于治疗既往未接受过全身性晚期疾病治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者的疗效。在随机分组之前，患者需经 FDA 批准的 Vysis ALK Break-Apart 荧光原位杂交（FISH）探针试剂盒检测鉴定患有 ALK 阳性非小细胞肺癌。主要疗效结果指标为经独立影像学评价（IRR）委员会根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1 版评估的无进展生存期（PFS）。其他疗效结果指标包括经 IRR 评估的客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS）。在基线时及在治疗期间定期对患者报告的肺癌症状进行评估。

患者被随机分配接受克唑替尼（n=172）或化疗（n=171）。随机分组按美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态评分（0-1, 2）、种族（亚洲人、非亚洲人）和脑转移（存在，不存在）进行分层。克唑替尼胶囊组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。化疗包括培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 合并顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂（AUC 为 5 或 6 mg×min/mL），通过静脉输注给药，每 3 周一次，最多 6 个疗程。化疗组中的患者不允许接受维持化疗。在记录到疾病进展时（根据 IRR 评价），随机分配到化疗组的患者会接受克唑替尼胶囊。

总体研究人群的人口统计学特征为：62%为女性，中位年龄为 53 岁，基线 ECOG 体力状态评分为 0 分或 1 分（95%），白人占 51%，亚洲人占 46%，4%吸烟，32%过去吸烟，64%从不吸烟。总体研究人群的疾病特征为：98%的患者患有转移性疾病，92%的患者的组织学类型为腺癌，27%的患者有脑转移，7%的患者接受过全身化疗作为辅助治疗或新辅助治疗。当最终分析总生存期时，84%的被随机分配到化疗组的患者，随后接受了克唑替尼胶囊。

研究 A8081014 证明，接受克唑替尼胶囊治疗的患者的 PFS 显著改善，且具有统计学意义。克唑替尼胶囊治疗组和化疗组患者之间的 OS 无显著统计学差异。疗效结果总结于表 9 和图 1 中。患者报告的基线和治疗后呼吸困难、咳嗽和胸痛探索性症状指标表明，与化疗组相比，克唑替尼胶囊治疗组患者的呼吸困难的发生或恶化时间延迟，但咳嗽或胸痛的发生或恶化时间无延迟。患者报告的呼吸困难发生或恶化延迟可能估计过高，因为治疗分配未对患者设盲。

表 9.既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌-研究 A8081014 疗效结果

	克唑替尼 (N=172)	化疗 (N=171)
<b>PFS (基于 IRR)</b>		
事件数 (%)	100 (58%)	137 (80%)
疾病进展	89 (52%)	132 (77%)
死亡	11 (6%)	5 (3%)
中位数, 月数 (95% CI)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0 (6.8, 8.2)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.45 (0.35, 0.60)	
p 值 <sup>b</sup>	<0.001	
<b>OS</b>		
事件数 (%)	71 (41%)	81 (47%)
中位数, 月数 (95% CI)	NR(45.8, NR)	47.5 (32.2, NR)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.76 (0.55, 1.05)	
p 值 <sup>b</sup>	0.098	
<b>肿瘤缓解 (基于 IRR)</b>		
ORR% (95% CI)	74% (67, 81)	45% (37, 53)
CR, n (%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)
PR, n (%)	125 (73%)	75 (44%)
P 值 <sup>c</sup>	<0.001	
<b>缓解持续时间</b>		
中位数, 月数 (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

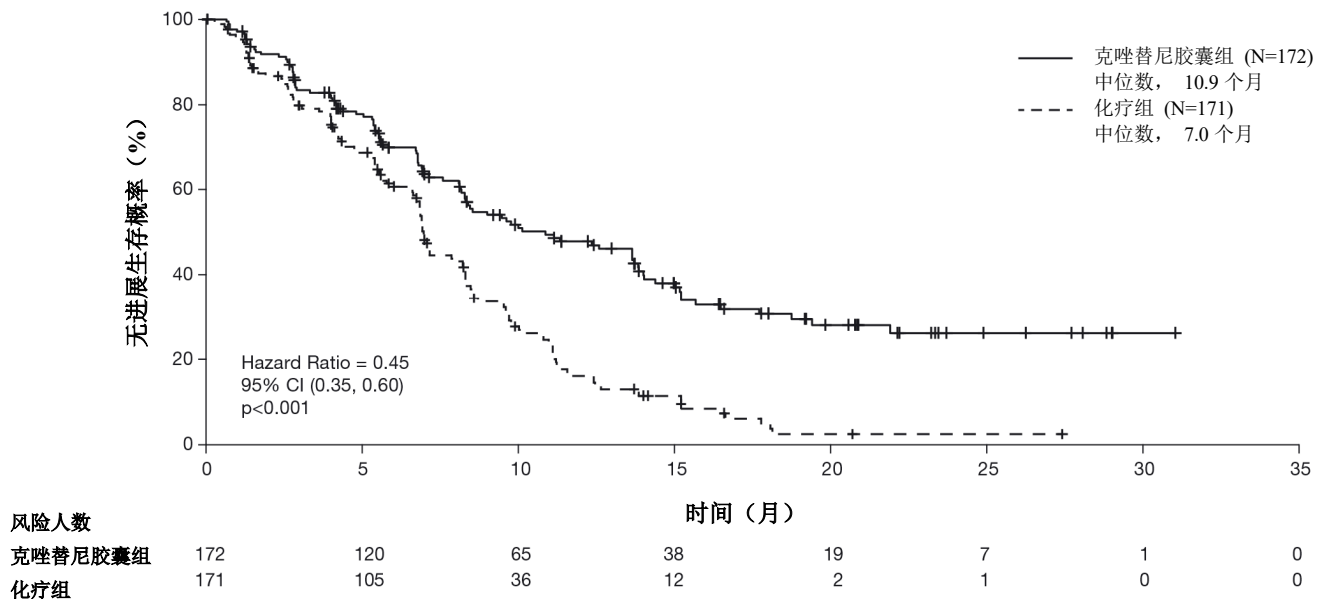
HR=风险比; CI=置信区间; IRR=独立影像学评价; NR=未达到; CR=完全缓解; PR=部分缓解。

<sup>a</sup> 基于 Cox 比例风险分层分析。

<sup>b</sup> 基于分层对数秩检验。

<sup>c</sup> 基于分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

图 1. 研究 A8081014 中经 IRR 评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



缩写：CI=置信区间；N=患者数量；p=p 值

### **既往接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌 -研究 A8081007**

一项随机、多中心、开放、阳性药物对照研究（A8081007）评估了克唑替尼胶囊单药治疗在 347 例 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者中的疗效。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 IRR 根据 RECIST 1.1 版确定的 PFS。其他疗效结果包括经 IRR 评价的 ORR、DOR 和 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 阳性非小细胞肺癌，使用经 FDA 批准的探针试剂盒 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 分或 1 分（90%），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。总体研究人群中至少 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。当最终分析总生存期时，89%的被随机分配到化疗组的患者随后接受了克唑替尼胶囊。

研究 A8081007 结果证明，接受克唑替尼胶囊治疗的患者，其 PFS 显著改善，且具有统计

学意义。疗效结果总结于表 10 和图 2 中。

**表 10. 既往接受过治疗的 ALK 阳性的非小细胞肺癌-研究 A8081007 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</b>		
事件数（%）	116（67%）	126（72%）
中值，月数（95% CI）	21.7（18.9, 30.5）	21.9（16.8, 26.0）
HR（95% CI） <sup>b</sup>	0.85（0.66, 1.10）	
P 值 <sup>c</sup>	0.229	
<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>d</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；IRR=独立影像学评价；CR=完全缓解；PR=部分缓解。

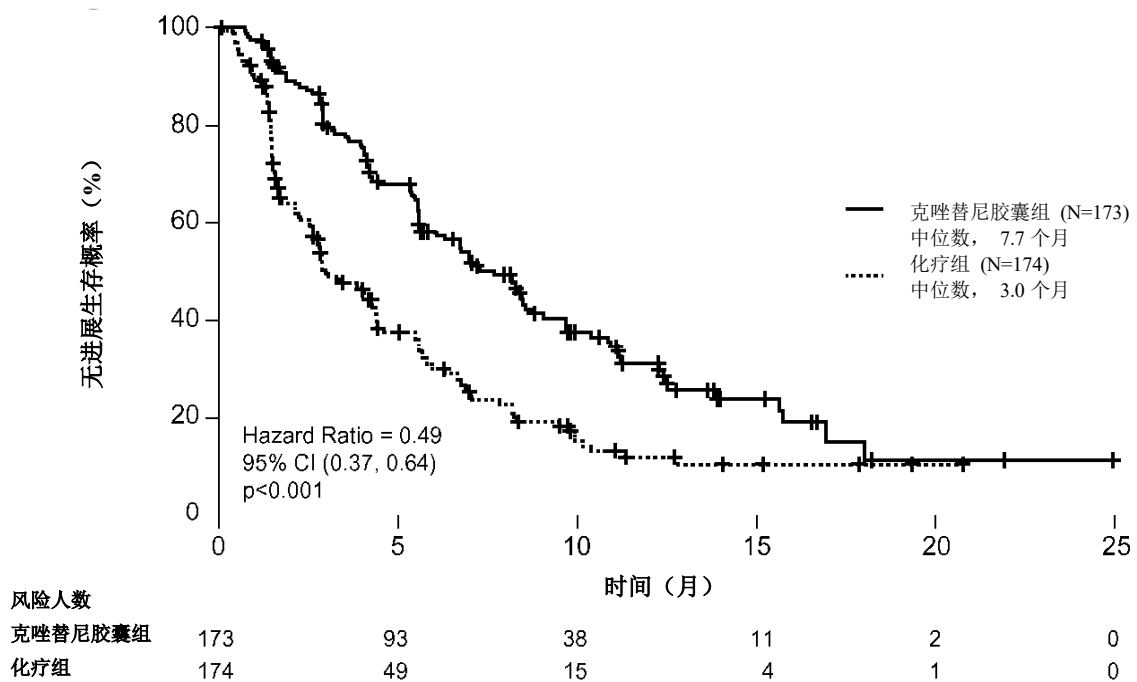
<sup>a</sup> 培美曲塞的中位无进展生存期为 4.2 个月。多西他赛的中位无进展生存期为 2.6 个月。

<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> 基于分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

图 2. 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



缩写：CI=置信区间；N=患者数量；p=p 值

### 既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌 – 东亚患者研究 A8081029

一项随机、多中心、开放、阳性药物对照研究（研究 A8081029）评估了克唑替尼对于治疗既往未接受过全身性晚期疾病治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌患者的疗效和安全性。研究在 5 个国家和地区（中国大陆、香港、马来西亚、台湾和泰国）的 35 个中心进行。在随机分组之前，患者需经 FDA 批准的 Vysis ALK Break-Apart FISH 探针试剂盒检测鉴定患有 ALK 阳性非小细胞肺癌。主要疗效结果指标为经 IRR 委员会根据 RECIST 1.1 版评估的 PFS。其他疗效结果指标包括经 IRR 评估的 ORR、DOR 和 OS。

患者被随机分配接受克唑替尼（n=104）或化疗（n=103）。随机分组按 ECOG 体力状态评分（0-1, 2）进行分层。克唑替尼胶囊组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。化疗包括培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 合并顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂（AUC 为 5 或 6 mg·min/mL），通过静脉输注给药，每 3 周一次，最多 6 个疗程。化疗组中的患者不允许接受维持化疗。在记录到疾病进展时（根据 IRR 评价），随机分配到化疗组的患者会接受克唑替尼胶囊。

总体研究人群的人口统计学特征为 55% 为女性，中位年龄为 49 岁，基线 ECOG 体力状态评分为 0 分或 1 分（95%），92% 汉族，8% 患者吸烟，20% 患者有吸烟史，72% 患者从不吸烟。总体研究人群的疾病特征为：92% 的患者患有转移性疾病；97% 的患者的组织学类型为腺癌，26% 的患者有脑转移，2% 的患者接受过全身化疗作为辅助治疗。在随机分配到化疗组的患者中，有 83% 接受克唑替尼胶囊（83 例患者在 IRR 记录到疾病进展后交叉接受药物，2 例患者接受药物作为后续治疗）。

研究 A8081029 达到研究主要目的：克唑替尼相比化疗显著延长 PFS（IRR 评估）。研究证明，



克唑替尼组相对于化疗组的ORR（通过IRR评估）具有统计学显著性改善。随机分配接受克唑替尼的患者与随机分配接受化疗的患者相比，次要结果OS未出现具有统计学意义的改善。克唑替尼显著延迟肺癌患者胸部疼痛的症状，咳嗽或呼吸困难双终点的恶化时间（HR: 0.432；双侧p值<0.0001）。疗效结果总结于表11和图3中。

**表 11. 既往未接受过治疗的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌-研究 A8081029 疗效结果**

	克唑替尼组 (N=104)	化疗组 (N=103)
<b>无进展生存期（基于独立影像学评价）</b>		
事件数（%）	77（74%）	89（86%）
疾病进展	68（65%）	86（84%）
死亡	9（9%）	3（3%）
中值，月数（95% CI）	11.1（8.3, 12.6）	6.8（5.7, 7.0）
HR（95% CI） <sup>b</sup>	0.40（0.29, 0.57）	
P 值 <sup>c</sup>	<0.0001	
<b>总生存期<sup>d</sup></b>		
事件数（%）	62（60%）	60（58%）
中值，月数（95% CI）	33.7（26.5, 42.5）	32.9（23.9, 43.1）
HR（95% CI） <sup>b</sup>	1.06（0.73, 1.52）	
P 值 <sup>e</sup>	0.6172	
<b>肿瘤缓解率（基于独立影像学评价）</b>		
客观缓解率%（95% CI）	88%（80,93）	46%（36,56）
CR, n（%）	3（2.9%）	0
PR, n（%）	88（85%）	47（46%）
P 值 <sup>e</sup>	<0.0001	
<b>缓解持续时间</b>		
中值，月数（95% CI）	44.4（35.9, 60.0）	18.1（16.7, 19.9）

HR=风险比；CI=置信区间；IRR=独立影像学评价；NR=未达到；CR=完全缓解；PR=部分缓解。

<sup>a</sup> 基于 Cox 比例风险分层分析。

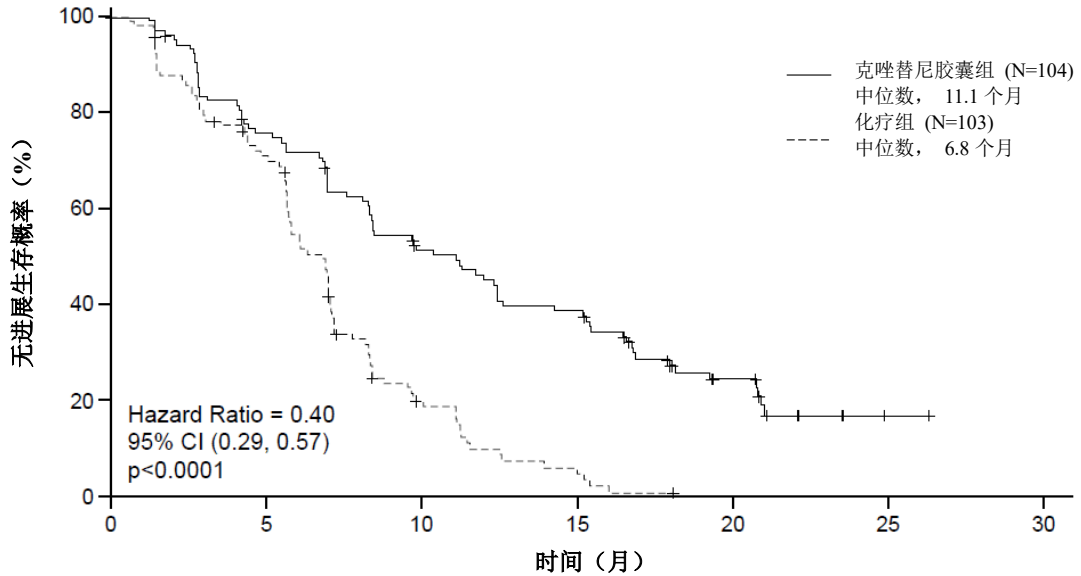
<sup>b</sup> 基于分层对数秩检验。

<sup>c</sup> 已根据最终 OS 分析更新。OS 分析未对交叉设计的混杂影响进行调整（化疗组有 85 例[83%]患者接受了后续克唑替尼治疗）。

<sup>d</sup> 基于分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

<sup>e</sup> 采用 Kaplan-Meier 方法进行估算。

**图 3. 研究 A8081029 中经独立影像学评价评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线**



缩写：CI=置信区间；N=患者数量；p=p 值

### ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌 - 研究 A8081001

在一项多中心、单臂研究（研究 A8081001）中研究了克唑替尼的疗效和安全性，在该研究中，ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌患者口服克唑替尼 250 mg，每日两次。患者需要有经组织学确诊的存在 ROS1 重排的晚期非小细胞肺癌，年满 18 周岁及以上，ECOG 体力状态评分为 0、1 或 2，具有可测量的病灶。疗效结果指标为经独立放射学评价（IRR）和研究者根据 RECIST 1.0 版评估的客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR），前 60 周每 8 周进行一次影像学评估。

基线人口统计学和疾病特征为女性（56%）、中位年龄 53 岁、基线 ECOG 体力状态评分为 0 分或 1 分（98%）、白人（54%）、亚洲人（42%）、过去吸烟（22%）、从不吸烟（78%）、转移性疾病（92%）、腺癌（96%）、之前未接受过转移性疾病的系统治疗（14%）和之前接受过转移性疾病的含铂化疗（80%）。非小细胞肺癌组织样本的 ROS1 状态由实验室开发的 FISH 分离探针（96%）或 RT-PCR（4%）临床试验检测确定。对于 FISH 评估，判定 ROS1 阳性的条件是，在至少 50 个接受评估的肿瘤细胞核中，有≥15%存在 ROS1 基因重排。

疗效结果总结于表 12。

表 12. ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌 -研究 A8081001— 结果\*

疗效参数	IRR (N=50)	研究者评估 (N=50)
客观缓解率 (95% CI)	66% (51, 79)	72% (58, 84)
完全缓解, n	1	5
部分缓解, n	32	31
缓解持续时间		
中值, 月数 (95% CI)	18.3 (12.7, NR)	NR (14.5, NR)

IRR=独立放射学评价；CI=置信区间；NR=未达到。

\*按 RECIST 1.0 版评估。

### ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌 - 研究 A8081063

研究 A8081063 是针对携带 ROS1 阳性 ALK 阴性晚期/转移性 NSCLC 东亚患者的一项开

放性、多国、多中心、单臂 II 期试验，患者口服克唑替尼 250 mg，每日两次。采用 Amoy RT-PCR 检测 ROS1 重排以确定研究入组资格。ALK 检测由当地实验室采用 3 种方案允许方法（FISH、IHC 或 RT-PCR）中的一种完成。患者人群限制为未经治疗或接受过不超过 3 种针对晚期疾病的全身性治疗方案、ECOG 体能状态评分为 0 或 1，且预计在研究中接受合理期限克唑替尼治疗的患者。对于有脑转移的患者，脑转移瘤必须是神经功能稳定。主要终点为 IRR 确定的 ORR。次要临床疗效指标，包括 DOR、TTR、疾病控制率（DCR）、PFS 和 OS。每 8 周进行一次肿瘤评估（CT 或 MRI 扫描），需要时，骨扫描每 12 周做一次。8 个周期之后，每 12 周进行一次评估。

所有患者均为亚洲人（100%）。患者中位年龄为 52 岁，多为女性（58%）。大部分患者 <65 岁（84%）且从不吸烟（72%）。大部分患者入组研究时的 ECOG 体能状态评分为 1（73%）。多数患者的基线组织学分类为腺癌（98%）和转移性疾病（95%）。

疗效结果总结于表 13。

**表 13. ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌—研究 A8081063— 疗效结果\***

疗效参数	IRR (N=127)	研究者评估 (N=127)
客观缓解率 (95% CI)	69.3% (60.5, 77.2)	64.6% (55.6, 72.8)
完全缓解, n	14	1
部分缓解, n	74	81
缓解持续时间		
中值, 月数 (95% CI)	NR (8.5, NR)	ND

IRR=独立放射学评价；CI=置信区间；NR=未达到；ND=未完成。

\*按 RECIST 1.1 版评估。

## 【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，对表达棘皮动物微管相关类蛋白 4（EML4）或核仁磷酸蛋白（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 >50 mg/kg/天时（按 AUC 计算，大于推荐人临床用药剂量的 1.7 倍），雄性动物出现辜丸粗线期精母细胞退化。大鼠重复给药 3 天，500 mg/kg/天时（按体表面积计算，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】

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 mg~300 mg（为批准推荐剂量的 0.8-1.2 倍）的剂量范围，稳态观察到的最低浓度（ $C_{min}$ ）和 AUC 的增加略高于剂量的增加比例。

### 吸收

单剂量克唑替尼的吸收浓度达到峰值的中位时间为 4-6 小时，克唑替尼的平均绝对生物利用度为 43%（范围：32%~66%）。

### 食物的影响

高脂膳食可使克唑替尼的  $AUC_{0-12h}$  和观察到的最大血浆浓度（ $C_{max}$ ）降低约 14%。

### 分布

单次静脉注射给药后，药物几何平均分布容积（ $V_{ss}$ ）为 1772 升。

在体外克唑替尼的蛋白结合率为 91%，与药物浓度无关。在体外克唑替尼为 P-糖蛋白（P-gp）的底物。血液-血浆浓度比率约为 1。

### 清除

克唑替尼单剂量给药后，平均表观血浆终末半衰期为 42 小时。

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 250mg 口服给药后的（100 升/小时）。

### 代谢

参与克唑替尼代谢消除的主要酶是 CYP3A。

### 排泄

健康受试者在单剂量口服 250 mg 放射性标记克唑替尼后，在其粪便和尿液中分别回收给药剂量的 63%（53%为原型）和 22%（2.3%为原型）。

### 特殊人群

未观察到克唑替尼药代动力学在年龄、性别、种族（亚洲人、非亚洲人）或体重方面存在临床显著性差异。

#### 肝损伤患者

每天两次口服克唑替尼胶囊 250 mg 后，与肝功能正常的患者相比，轻度肝损伤患者（AST > ULN 且总胆红素 ≤ 1 倍 ULN，或者 AST 为任何值且总胆红素 > 1 倍 ULN 但 ≤ 1.5 倍 ULN）的稳态平均克唑替尼 AUC 和  $C_{max}$  降低 9%。

与每天两次口服克唑替尼胶囊 250 mg 后的肝功能正常患者相比，每天两次口服克唑替尼胶囊 200 mg 后的中度肝损伤患者（AST 为任何值且总胆红素 > 1.5 倍 ULN 且 ≤ 3 倍 ULN）的稳态平均克唑替尼 AUC 和  $C_{max}$  分别升高 14%和 9%。

与每天两次口服克唑替尼胶囊 250 mg 后的肝功能正常患者相比，每天一次口服克唑替尼胶囊 250 mg 后的重度肝损伤患者（AST 为任何值且总胆红素 > 3 倍 ULN）的平均克唑替尼 AUC 和  $C_{max}$  分别降低 35%和 27%（见【用法用量】和【药代动力学】）。

### 肾损伤患者

轻度或中度肾损伤（使用改良的 Cockcroft-Gault 公式计算，CL<sub>cr</sub> 分别为 60-89 mL/min 或 30-59 mL/min）对克唑替尼的暴露量没有临床显著性影响。单剂量 250 mg 给药后，与肾功能正常的患者（CL<sub>cr</sub> ≥ 90 mL/min）相比，无需透析的重度肾损伤患者（CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min）的平均克唑替尼 AUC<sub>0-INF</sub> 升高 79%，而平均 C<sub>max</sub> 升高 34%。且观察到克唑替尼活性代谢产物的 AUC<sub>0-INF</sub> 和 C<sub>max</sub> 也有类似变化（见【用法用量】和【药代动力学】）。

### 心脏电生理

在一项 52 例 ALK 阳性非小细胞肺癌患者中进行的 ECG 亚组研究，在每天两次口服克唑替尼胶囊 250 mg 后，发现较基线值的最大平均 QTcF（采用 Fridericia 法校正 QT）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】）。

## 药物相互作用研究

### 临床研究

**胃酸抑制剂:** 与质子泵抑制剂艾司奥美拉唑合并使用时，没有观察到克唑替尼药代动力学存在临床显著性差异。

**CYP3A 强抑制剂:** 克唑替尼单次口服剂量 150 mg 与 CYP3A 强抑制剂酮康唑合并服用时，克唑替尼的 AUC<sub>0-INF</sub> 和 C<sub>max</sub> 值与单独服用克唑替尼相比分别增加 216%和 44%。克唑替尼胶囊（250 mg，口服每天一次）与 CYP3A 强抑制剂伊曲康唑合并服用时，克唑替尼的稳态 AUC 和 C<sub>max</sub> 与单独服用克唑替尼相比分别增加 57%和 33%（见【药物相互作用】）。

**CYP3A 强诱导剂:** 克唑替尼胶囊（250 mg，口服每天两次）与 CYP3A 强诱导剂利福平合并服用时，克唑替尼的稳态 AUC<sub>0-Tau</sub> 和 C<sub>max</sub> 与单独服用克唑替尼相比分别降低 84%和 79%（见【药物相互作用】）。

**CYP3A 底物:** 与克唑替尼胶囊（250 mg，口服每天两次，连续服用 28 天）合用时口服咪达唑仑（CYP3A 底物）的 AUC<sub>0-INF</sub> 与单独口服咪达唑仑时相比增加了 3.7 倍（见【药物相互作用】）。

### 体外研究

**CYP 酶:** 克唑替尼在体外会抑制 CYP2B6。克唑替尼不会抑制 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6。克唑替尼不会诱导 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A。

**尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT):** 克唑替尼不会抑制 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 或 UGT2B7。

**转运蛋白:** 克唑替尼会抑制 P-gp、有机阳离子转运蛋白(OCT) 1 和 OCT2。克唑替尼不会抑制有机阴离子转运多肽(OATP) B1、OATP1B3、有机阴离子转运蛋白(OAT) 1、OAT3 或胆盐输出泵转运蛋白(BSEP)。

### 【贮藏】

30°C 以下保存。

### 【包装】

- (1) HDPE 瓶装；包装规格：14 粒/瓶；28 粒/瓶；60 粒/瓶。  
(2) PVC 铝塑泡罩装；包装规格：10 粒/盒；30 粒/盒；60 粒/盒

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20240098

**【批准文号】**

- (1) 200mg: 国药准字 HJ20171008; 国药准字 HJ20171011; 国药准字 HJ20171012  
(2) 250mg: 国药准字 HJ20171009; 国药准字 HJ20171013; 国药准字 HJ20171014

**【药品上市许可持有人】**

名称: PFIZER EUROPE MA EEIG

注册地址: Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

**【生产企业】**

企业名称: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg

生产地址: Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

**【境内联系人】**

名称: 辉瑞投资有限公司

注册地址: 上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码: 200041

电话: 400 910 0055

网址: [www.pfizer.com.cn](http://www.pfizer.com.cn)