剂量调整

根据不同患者安全性与耐受性可中断治疗或减少剂量。如需减少剂量，则降低克唑替尼胶囊至200mg 口服，每日两次。若需要进一步减少剂量，则根据患者安全性和耐受性将剂量调整为 250mg 口服，每日一次。血液学和非血液学毒性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 [a]

CTCAE[b] 级别	克唑替尼胶囊剂量
3 级	暂停给药直至恢复至≤2 级，继续服用同一剂量。
4 级	暂停给药直至恢复至≤2 级，继续用药 200mg，每日两次 [c]

a) 淋巴细胞减少除外（除非伴随临床事件，例如，机会性感染）。
b) 美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准。
c) 若患者不良事件重复出现，暂停给药直至恢复至≤2级，继续用药250mg，每日一次。若患者重新出现4级以上毒性反应，则永久停用本药。

表 2. 克唑替尼胶囊剂量调整——非血液学毒性

CTCAE[a] 级别	克唑替尼胶囊剂量
3 级或 4 级丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高且总胆红素≤1 级	暂停给药直至恢复至≤1 级或基线水平，继续用药 200mg，每日两次 [a]
2、3 或 4 级的 ALT 或 AST 升高同时伴有 2、3 或 4 级总胆红素升高（未出现胆汁淤积或溶血）	永久停用本药
任何级别的非感染性肺炎 [b]	永久停用本药
3 级 QTc 间期延长	暂停给药直至恢复至≤1 级后，继续用药 200mg，每日两次 [a]
4 级 QTc 间期延长	永久停用本药

a) 若患者不良事件重复出现，暂停给药直至恢复至≤1级，继续用药250mg，每日一次。若患者重新出现3或4级毒性反应，则永久停用本药。
b) 并非由非小细胞肺癌进展、其他肺部疾病、感染或放射影响所导致。

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。应每月检查肝功能，并且根据临床状况对于 2 级、3 级或 4 级异常的患者增加检测频度。

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

对轻度（肌酐清除率 [CLcr] 为 60 至 90 ml/ 分钟）和中度（[CLcr] 为 30 至 60ml/ 分钟）肾损害的患者不需要进行首次剂量调整。尚无法确定严重肾损害患者是否需要进行首次剂量调整。而且，目前尚无终末期肾脏疾病患者的数据。因此，严重肾损害 [CLcr] 小于 30ml/ 分钟）的患者或终末期肾脏疾病患者使用克唑替尼胶囊进行治疗时应谨慎。*(见【药代动力学】)*

【不良反应】

安全性数据主要来自两项单臂的多中心临床研究（研究 A8081005 和研究 A8081001）。两项与现有化疗比较的随机对照临床研究（研究 A8081007 和研究 A8081014）尚在进行中，仅获得初步安全性数据。在研究 A8081005、A8081007 和 A8081014 中包括了中国患者。

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。

在研究A8081005和研究A8081001中，ALK阳性的局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者口服250mg克唑替尼胶囊，每日两次，连续用药。在截至2010年11月获得255例ALK阳性的局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者安全性数据中，两项研究平均用药时间分别为5.1个月和7.8个月，中断用药的患者分别为36%和45%，中断用药持续时间超过两周的患者分别为13%和19%。在研究A8081005和A8081001中，减量的患者分别为44%和29%。药物治疗相关的不良事件引起的永久停药的发生率分别为6%和3%。在两项研究中最常见的不良反应（≥25%）为视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、水肿和便秘。在两项研究中均有至少4%的患者出现的3级和4级不良反应包括ALT和中性粒细胞减少。

在可获得死亡和严重不良反应信息的 397 例患者中，45 例患者在末次给药后 28 天内出现死亡。10 例（2.5%）患者在试验药物首次给药后 28 天内出现死亡。死亡原因包括疾病进展（32 例）、呼

表 5.按照MedDRA首选术语或术语簇及发生率递减的顺序列出的发生率≥2%的治疗相关的3级或4级不良事件

不良事件	非中国患者（N=799）	中国患者（N=234）
中性粒细胞减少[1]	85 （11）	10 （4）
氨基转移酶升高[2]	55 （7）	11 （5）
疲劳	26 （3）	0
淋巴细胞减少[3]	21 （3）	0
白细胞减少	18 （2）	2 （1）
低磷血症	16 （2）	0
心电图QT延长	6 （0.7）	4 （2）

[1] 中性粒细胞减少包括发热性中性粒细胞减少、嗜中性白血球减少、中性粒细胞计数下降
[2] 氨基转移酶升高包括ALT升高、AST升高、γ-谷氨酰转移酶增加、肝酶升高、肝功能异常、肝功能检验异常、转氨酶升高
[3] 淋巴细胞减少包括淋巴细胞计数下降、淋巴细胞减少

【禁忌】

禁用于对克唑替尼或本品中任一成分过敏的患者。禁用于严重肝损害患者。

【注意事项】

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。在临床研究中少于 1% 的患者中观察到 ALT 升高 >3 倍正常值上限同时伴有总胆红素 >2 倍正常值上限而碱性磷酸酶正常。研究 A8081005 中 7% 和研究 A8081001 中 4% 的患者出现 ALT 升高 >5 倍正常值上限。这些实验室检查结果通常无症状表现，且在中断给药后可以恢复。患者通常以低剂量恢复治疗并无复发。研究A8081005中3例患者(2%)和研究A8081001中1例患者(<1%)永久停药。氨基转移酶升高通常发生在治疗的前 2 个月。

肝功能检查包括 ALT 和总胆红素，每月至少应检测一次，并且根据临床状况对氨基转移酶水平升高的患者更频繁地进行重复检测肝氨基转移酶、碱性磷酸酶或总胆红素升高水平。在出现不良反应时进行减量或中断给药。*[见【用法用量】和【不良反应】]*

更新的安全性数据

截至 2012 年 9 月，在研究 A8081001、A8081005 以及 A8081007 安全性数据库中（共计 1354 例，包括中国大陆患者 200 例），有 0.5%（7/1354 例）的患者发生药物相关性肝毒性，符合海氏规律（Hy' s）的实验室标准（ALT 或 AST 并发增加至≥3 倍 ULN 而总胆红素并发增加至≥2 倍 ULN，碱性磷酸酶无任何并发增加），7 例患者中 3 例有致命的结果，其中 2 例来自亚洲（1 例来自台湾，1 例来自韩国），中国大陆患者中未见。

非感染性肺炎

在临床研究 A8081005 与 A8081001 中与克唑替尼治疗相关的严重的、危及生命或致命的非感染性肺炎发生率为 4/255（1.6%）。所有病例均在开始用药的两个月之内出现。应密切监测患者的肺部症状指标。并排除其他原因引起的非感染性肺炎。一旦患者出现治疗相关的非感染性肺炎，应永久停止克唑替尼的治疗 *[参见用法用量]*。

更新的安全性数据

截至 2012 年 9 月，在研究 A8081001、A8081005 以及 A8081007 中，有 2%（22/1354）的患者报告了治疗相关的间质性肺病 / 肺炎。在这些病例中，有 14 例（1%）为≥3 和 5 级，且是致命的。在中国大陆患者中，已出现 2 例（1%；2/200）间质性肺病 / 肺炎，其中 1 例为 3 级严重程度。无中国大陆患者死亡。

QT 间期延长

观测到QTc间期延长。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与电解质。一旦出现 4 级 QTc 间期延长应永久停药。对于出现 3 级 QTc 间期延长的患者，暂停克唑替尼胶囊给药直至恢复至≤1 级，继续用药 200mg 每日两次。3 级 QTc 间期延长一旦复发，则暂停给药直至恢复至≤1 级，继续用药 250mg，每日一次。若 3 级 QTc 间期延长再复发，则永久停药 *[参见用法用量、不良反应和临床药理学]*。

更新的安全性数据

截至 2012 年 9 月，在研究 A8081001、A8081005 以及 A8081007 中，已有 2%（31/1354）的患者报告治疗相关的心电图QT间期延长。在这些病例中，有14例（1%）为≥3 级，其中 1 例为 4