

肺出血 (1 例)。死亡的其他原因包括脓毒性休克、弥漫性血管内凝血 (DIC)、心血管事件和原因不明的死亡 (各 1 例)。至少 2% 的患者发生的严重不良事件包括肺炎、呼吸困难和肺栓塞。

表 3 中列出了研究 A8081005 和 A8081001 中患者服用克唑替尼胶囊后的常见不良反应。

表 3: 研究 A8081005 和 A8081001 中 ALK 阳性的局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者服用克唑替尼胶囊后发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应¹ (截至 2010 年 11 月)

不良事件	治疗中出现 (N=255 例)		与治疗相关 (N=255 例)	
	所有级别 数量 (%)	3/4 级 数量 (%)	所有级别 数量 (%)	3/4 级 数量 (%)
眼部异常				
视觉异常 ²	163 (64%)	0	159 (62%)	0
胃肠道异常				
恶心	145 (57%)	2 (<1%)	136 (53%)	0
腹泻	124 (49%)	1 (<1%)	109 (43%)	0
呕吐	116 (45%)	3 (1%)	101 (40%)	0
便秘	98 (38%)	2 (<1%)	69 (27%)	1 (<1%)
食管异常 ³	51 (20%)	3 (1%)	29 (11%)	0
腹部疼痛 ⁴	40 (16%)	1 (<1%)	20 (8%)	0
口腔炎 ⁵	27 (11%)	1 (<1%)	15 (6%)	1 (<1%)
全身异常				
水肿 ⁶	97 (38%)	2 (<1%)	72 (28%)	0
疲劳	80 (31%)	6 (2%)	51 (20%)	4 (2%)
胸痛 / 不适 ⁷	30 (12%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
发热	30 (12%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
感染和侵袭				
上呼吸道感染 ⁸	50 (20%)	1 (<1%)	4 (2%)	0
实验室检查				
ALT 升高	38 (15%)	17 (7%)	34 (13%)	14 (5%)
AST 升高	29 (11%)	7 (3%)	24 (9%)	5 (2%)
代谢和营养				
食欲下降	69 (27%)	3 (1%)	49 (19%)	0
肌肉骨骼				
关节痛	29 (11%)	3 (1%)	4 (2%)	0
背部疼痛	28 (11%)	0	2 (<1%)	0
神经系统异常				
头晕 ⁹	60 (24%)	0	42 (16%)	0
神经病变 ¹⁰	58 (23%)	1 (<1%)	34 (13%)	1 (<1%)
头痛	34 (13%)	1 (<1%)	10 (4%)	0
味觉障碍	33 (13%)	0	30 (12%)	0
精神异常				
失眠	30 (12%)	0	8 (3%)	0
呼吸异常				
呼吸困难	57 (22%)	16 (6%)	5 (2%)	3 (1%)
咳嗽	54 (21%)	3 (1%)	9 (4%)	0
皮肤异常				
皮疹	41 (16%)	0	25 (10%)	0

1. 研究 A 中使用的美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准 (CTCAE) 4.0 版, 而研究 B 则采用的是美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准 (CTCAE) 3.0 版。

2. 包含视觉、闪光感、畏光、视物模糊、视野缺损、视觉疲劳、视觉亮度降低。

3. 包含消化不良、吞咽困难、上腹部不适/疼痛/烧灼感、食管炎、食管梗塞/痉挛、胃食管反流、食管疼痛和反流性食管炎。

4. 包含腹部不适、腹部疼痛、上腹部疼痛和腹部压痛。

5. 包含口腔黏膜炎、舌痛、舌炎、唇炎、口腔溃疡、口腔溃疡和口腔炎。

6. 包括水肿、局部水肿和全身水肿。

7. 包括胸痛、胸部不适和胸部肌肉骨骼疼痛。

8. 包括鼻咽炎、鼻炎、咽炎和上呼吸道感染。

9. 包括平衡障碍、头晕和晕车前期。

10. 包括烧灼感、感觉迟钝、感觉过敏、感觉减退、周围神经病变、周围运动神经病变和外周感觉神经病变。

ALK 检测

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 中使用的是雅培公司的 Vysis ALK Break Apart FISH (荧光原位杂交) 探针试剂盒。该试剂盒正在中国注册申报中。

对非小细胞肺癌患者 ALK 阳性的评估应在已证明可熟练使用该项技术的实验室进行。不正确的检测操作可能产生不可信的检测结果。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

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。在大型的非临床研究中, 在暴露于近似或大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 ≥ 50 mg/kg/天 (根据曲线下面积, 大约为推荐人体临床剂量的 1.2 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的 5 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的 3 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应停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 150mg/kg/天, 每日一次, 连续 28 天后 (根据曲线下面积, 大约为 10 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】

本品临床研究并未入选足够例数的年龄为 65 岁或 65 岁以上患者, 研究 A8081005 的 136 例患者中, 19 例 (14%) 为 65 岁或 65 岁以上。研究 A8081001 的 119 例患者中, 16 例 (13%) 为 65 岁或 65 岁以上。因此尚无法确定老年患者是否与年轻患者有差异。

【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 [参见临床药理学]。应避免合用并下下列 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 抑制剂合用用药时应谨慎。

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 [参见临床药理学]。应避免合用并下下列 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 [参见临床药理学]。当克唑替尼与主要由 CYP3A 代谢的药物合用并使用时, 后者可能需要减少剂量。尤其应避免克唑替尼与治疗指数较窄的 CYP3A 底物 (包括但不限于阿芬太尼、环孢霉素、双氢氯噻嗪、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司