

【药物过量】

目前尚无已知的克唑替尼胶囊药物过量的病例。针对克唑替尼胶囊过量，应实施一般支持性措施。目前尚无克唑替尼胶囊解毒剂。

【临床试验】

目前已开展的两个多中心单臂临床研究（研究 A8081001 和 A8081005）对克唑替尼单药用于 ALK 阳性局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者进行了研究。入组研究的患者既往接受过全身治疗（研究 A8081001 中有 15 名患者除外，这些患者既往未接受过局部晚期或转移疾病的全身治疗）。研究 A8081005 中，使用 Vysis ALK Break Apart FISH（荧光原位杂交）探针试剂盒鉴定 ALK 阳性非小细胞肺癌。研究 A8081001 中，应用一系列适用的方法诊断 ALK 阳性非小细胞肺癌。根据实体瘤疗效评价标准（RECIST），这两项研究的主要疗效终点均为客观缓解率（ORR），由研究者及独立放射学评价委员会进行评估。同时评估缓解持续时间（DR）。患者口服 250mg 克唑替尼，每日两次。研究 A8081005 和 A8081001 的人口统计学和疾病特征见表 6。

表 6. 研究 A8081005 和 A8081001 中的人口统计学与疾病特征

特征	研究 A8081005 136例	研究 A8081001 119例
性别, n (%)		
男性	64 (47)	59 (50)
女性	72 (53)	60 (50)
年龄 (岁), n (%)		
中位数 (范围)	52 (29-82)	51 (21-79)
人种, n (%)		
白人	87 (64)	74 (62)
黑人	5 (4)	3 (3)
亚洲人	43 (32)	34 (29)
其他	1 (1)	8 (7)
基线时 ECOG 评分, n (%)		
0	37 (27)	41 (35)
1	74 (54)	63 (53)
2-3*	25 (18)	15 (13)
吸烟情况, n (%)		
从不吸烟	92 (68)	86 (72)
曾经吸烟	39 (29)	32 (27)
目前吸烟	5 (4)	1 (1)
疾病阶段, n (%)		
局部晚期	9 (7)	5 (4)
转移的	127 (93)	114 (96)
组织学分类, n (%)		
腺癌	130 (96)	116 (98)
大细胞癌	1 (1)	1 (1)
鳞癌	0	1 (1)
腺鳞癌	3 (2)	0
其他	2 (2)	1 (1)
既往因局部晚期或转移的疾病接受过全身治疗 <sup>a</sup> 化疗方案数, n (%)		
0	0	15 (13)
1	13 (10)	34 (29)
2	37 (27)	20 (17)
3	37 (27)	17 (14)
≥4	49 (36)	33 (28)

\* 其中包括1名受试者其 ECOG 评分在筛选期间为1，而在基线时评分为3。

研究 A8081005 中截至 2010 年 9 月锁定数据分析时，对 136 名 ALK 阳性局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者进行了评估。他们的平均治疗周期为 22 周。据研究者评估，有 1 例患者完全缓解，67 例患者部分缓解，客观缓解率为 50% (95% CI: 42%, 59%)。在最初 8 周治疗期间，肿瘤客观缓解率为 79%。中位缓解持续时间为 41.9 周。

研究 A8081001 中截至 2010 年 9 月锁定数据分析时，对 119 名 ALK 阳性局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者进行了评估。他们的平均治疗周期为 32 周。据研究者评估，有 2 例患者完全缓解，69 例患者部分缓解，客观缓解率为 61% (95% CI: 52%, 70%)。在最初 8 周治疗期间，肿瘤客观缓解率为 55%。中位缓解持续时间为 48.1 周。

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 250mg 克唑替尼两次，15 天内可达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 200~300mg 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 250mg 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  $AUC_{min}$  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 50mg 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

体外研究表明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肝脏氧化得到克唑替尼酮酸和 O-脱羟产物，并在随后的第二步中 O-脱羟产物形成共轭。

人肝微粒体的体外研究表明，克唑替尼是一种时间依赖性 CYP3A 抑制剂。

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 250mg 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 250mg 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)，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

克唑替尼与 CYP3A 底物合并用药

克唑替尼为 CYP3A 体外和体内的抑制剂。癌症患者每日两次、每次服用克唑替尼 250mg，连续服用 28 天后，测得合并用药的约时曲线下面积为单独口服咪达唑仑的 3.7 倍，这表明克唑替尼是 CYP3A 的一种中度抑制剂 [参见药物相互作用]。

克唑替尼与 CYP3A 抑制剂合并用药

克唑替尼单剂量口服 150mg，合并强 CYP3A 抑制剂酮康唑 (200mg，每日两次)，可引起克唑替尼系统药物暴露量增加，且克唑替尼的  $AUC_{min}$  和  $C_{max}$  值分别为单独服用克唑替尼的约 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]。

克唑替尼与 CYP3A 诱导剂合并用药

克唑替尼单剂量口服 250mg，合并服用 CYP3A 强诱导剂利福平 (600mg，每日一次)，克唑替尼的  $AUC_{min}$  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]。

克唑替尼与抗酸剂合并用药

克唑替尼的水溶性依赖于 pH 值，pH 值越高（酸性）其溶解度越低。提高胃内 pH 值的药品（如质子泵抑制剂，H<sub>2</sub>受体阻滞剂，或抗酸药）可能会降低克唑替尼的溶解度，随后降低其生物利用度。但是，目前尚未进行正式的克唑替尼与抗酸剂之间相互作用的药理学研究。

与其他 CYP 底物合并用药

体外研究表明，尽管克唑替尼是 CYP1A2, CYP2B6, 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。

一项人肝细胞的体外研究表明，尽管克唑替尼是 CYP1A2 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。

与转运底物合并用药

克唑替尼是 P-糖蛋白 (P-gp) 的体外抑制剂。因此，当克唑替尼与 P-糖蛋白底物的药物合并使用时可能会增加其血药浓度。

体外研究发现，治疗浓度的克唑替尼不会抑制人类肝脏摄取转运蛋白 OATP1B1 或 OATP1B3。因此尽管克唑替尼是肝脏摄取某些转运的底物的介导抑制剂，但在临床上不会发生药物相互作用。