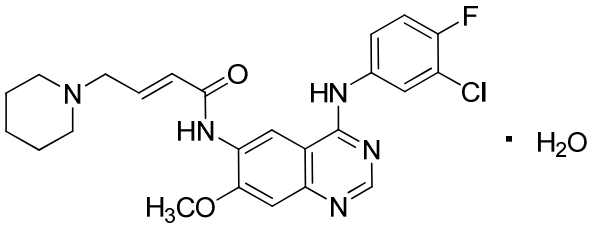
核准日期：2019 年 05 月 15 日
修改日期：2020 年 10 月 16 日；2021 年 08 月 09 日；2024 年 02 月 29 日；2025 年 06 月 28 日

达可替尼片说明书

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：达可替尼片
商品名称：多泽润®/VIZIMPRO®
英文名称：Dacomitinib Tablets
汉语拼音：Daketini Pian

【成份】
本品活性成份为达可替尼
其化学名称为：
(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-一水烯胺
化学结构式：



分子式：$C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$
分子量：487.95

【性状】
本品为蓝色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】
单药用于表皮生长因子受体（EGFR）19 号外显子缺失突变或 21 号外显子 L858R 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

【规格】
(1) 15 mg; (2) 45 mg

【用法用量】
患者选择

本品应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。必须基于肿瘤样本经充分验证的检测方法证实为EGFR 19号外显子缺失突变或21号外显子L858R 置换突变阳性的患者方可使用。

推荐剂量

本品的推荐剂量为每日一次口服 45 mg，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。本品可与食物同服，也可不与食物同服（见【药代动力学】）。

每天在大致相同的时间服用本品。如果患者呕吐或漏服一剂，不应追加剂量或补充服用漏服剂量，而应在下一次的服药时间服用规定剂量。

针对不良反应的剂量调整

如果出现不良反应，按照表 1 中所述降低本品的剂量。表 2 提供了针对特定不良反应的剂量调整。

表 1. 针对不良反应的本品推荐剂量降低方案

剂量水平	剂量（每日一次）
第一次剂量降低	30 mg
第二次剂量降低	15 mg

表 2. 针对不良反应的本品剂量调整

不良反应	严重程度[a]	剂量调整
间质性肺病（ILD）（见【注意事项】）	所有级别	• 永久停用本品。
腹泻（见【注意事项】）	2 级	• 暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级；然后按相同剂量水平继续服用本品。 • 对于再次出现的 2 级腹泻，暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级；降低一个剂量水平继续服用本品。
	3 或 4 级	• 暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级；然后降低一个剂量水平继续服用本品。
皮肤不良反应（见【注意事项】）	2 级	• 对于持续性皮肤不良反应，暂时停用本品。一旦恢复至 ≤1 级，按相同剂量水平继续服用本品。 • 对于再次出现的持续性 2 级皮肤不良反应，暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级，然后降低一个剂量水平继续服用本品。
	3 或 4 级	• 暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级；然后降低一个剂量水平继续服用本品。
其它	3 或 4 级	• 暂时停用本品，直到恢复至 ≤2 级；然后降低一个剂量水平继续服用本品。

[a] 美国国立癌症研究院通用不良事件术语标准第 4.03 版

针对使用降酸剂的剂量调整

服用本品时，避免同时使用质子泵抑制剂（PPI）。可使用局部作用的抗酸剂或组胺 2（H2）受体拮抗剂代替 PPI；在服用 H2 受体拮抗剂至少 6 小时前或至少 10 小时后给予本品（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

肾损害

不建议对轻度或中度肾功能损害（依据 Cockcroft-Gault 公式预计肌酐清除率 [CLcr] 在 30~89 mL/min）的患者调整剂量。尚未确定重度肾功能损害（CLcr < 30 mL/min）患者的本品推荐剂量（见【药代动力学】）。

肝损害

不建议对轻度、中度或重度肝损害（Child-Pugh A 级，B 级或 C 级）的患者调整剂量（见【药代动力学】）。

【不良反应】
以下药物不良反应在本说明书的其他部分另有描述：

- 间质性肺病（见【注意事项】）
- 腹泻（见【注意事项】）
- 皮肤不良反应（见【注意事项】）

临床试验经验

由于临床试验在不同的条件下完成，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接和在其他药物临床试验中观察到的不良反应率相比较，且未必能反映实际应用中的不良反应率。

【注意事项】中的数据反映了 394 名初治或先前曾接受过治疗的 EGFR 19 号外显子缺失突变或 21 号外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者在 4 项随机、对照试验 [ARCHER 1050（N = 227）、研究 A7471009（N = 38）、研究 A7471011（N = 83）和研究 A7471028（N = 16）]和一项单臂试验 [研究 A7471017（N = 30）]中按照 45 mg 每天一次的推荐剂量接受达可替尼治疗的情况。达可替尼的中位暴露时间为 10.8 个月（范围 0.07-68）（见【注意事项】）。

下述数据反映了 227 名 EGFR 突变阳性、转移性 NSCLC 患者在随机、对照试验（ARCHER 1050）中接受达可替尼治疗的情况； 224 名患者在对照组每天一次口服 250 mg 吉非替尼（见【临床试验】）。有 ILD、间质性肺炎或脑转移病史的患者被排除入组。达可替尼的中位暴露时间为 15 个月（范围 0.07-37）。

在接受达可替尼治疗的患者中，最常见（发生率 ＞20%）的不良反应有腹泻（87%）、皮疹（69%）、甲沟炎（64%）、口腔黏膜炎（45%）、食欲减退（31%）、皮肤干燥（30%）、体重下降（26%）、脱发（23%）、咳嗽（21%）和瘙痒（21%）。

27% 接受本品治疗的患者出现了严重不良反应。最常见（发生率 ≥1%）的严重不良反应有腹泻（2.2%）、间质性肺病（1.3%）。57% 接受本品治疗的患者曾中断给药。导致给药中断的最常见（发生率 ＞5%）不良反应有皮疹（23%）、甲沟炎（13%）和腹泻（10%）。66% 接受本品治疗的患者曾降低剂量。导致剂量降低的最常见（发生率 ＞5%）不良反应有皮疹（29%）、甲沟炎（17%）和腹泻（8%）。

18% 的患者出现了导致永久停用本品的不良反应。导致永久停用本品的最常见（发生率 ＞0.5%）不良反应有：皮疹（2.6%）、间质性肺病（1.8%）、口腔黏膜炎（0.9%）和腹泻（0.9%）。

表 3 和表 4 分别汇总了 ARCHER 1050 研究中最常见的不良反应和实验室检查异常。ARCHER 1050 并未设计证明本品或吉非替尼在表 3 或表 4 中列出的任何不良反应或实验室值在不良反应率上是否有统计学显著差异。

表 3. ARCHER 1050 研究中 ≥10% 的接受本品治疗的患者出现的不良反应*

不良反应	达可替尼（N = 227）		吉非替尼（N = 224）	
	所有级别 [a] %	3 和 4 级 %	所有级别 %	3 和 4 级 %
胃肠系统异常				
腹泻 [b]	87	8	56	0.9
口腔黏膜炎 [c]	45	4.4	19	0.4
恶心	19	1.3	22	0.4
便秘	13	0	14	0
口腔溃疡	12	0	6	0
皮肤和皮下组织异常				
皮疹 [d]	69	23	47	0.4
甲沟炎 [e]	64	8	21	1.3
皮肤干燥 [f]	30	1.8	19	0.4
脱发	23	0.4	13	0
瘙痒 [g]	21	0.9	15	1.3
掌跖红肿综合征	15	0.9	3.1	0
皮炎	11	1.8	4	0.4
代谢和营养异常				
食欲减退	31	3.1	25	0.4
体重减轻	26	2.2	17	0.4
呼吸系统异常				
咳嗽	21	0	19	0.4
鼻粘膜异常 [h]	19	0	4.9	0
呼吸困难	13	2.2	13	1.8
上呼吸道感染	12	1.3	13	0
胸痛	10	0	14	0
眼部异常				
结膜炎	19	0	4	0
肌肉骨骼异常				
四肢疼痛	14	0	12	0
肌肉骨骼疼痛	12	0.9	13	0
全身性异常				
乏力	13	2.2	13	1.3
精神异常				
失眠	11	0.4	15	0

*美国国立癌症研究院通用不良事件术语标准（NCI CTCAE）第 4.03 版。

[a] 所有级别包括 1 至 5 级。

[b] 达可替尼组有 1 例 5 级（致命的）事件。

[c] 口腔黏膜炎包括粘膜炎症和口腔黏膜炎。

[d] 皮疹包括痤疮性皮炎、皮疹、斑丘疹。

[e] 甲沟炎包括指甲感染、指甲毒性、甲折断、指甲剥离、脱甲病、甲沟炎。

[f] 皮肤干燥包括皮肤干燥、干燥病。

[g] 瘙痒包括瘙痒、全身性瘙痒、皮疹瘙痒。

[h] 鼻粘膜异常包括鼻衄、鼻部发炎、鼻粘膜异常、鼻粘膜溃疡、鼻炎。

在 ARCHER 1050 研究中接受达可替尼治疗的患者中，已报告的发生率 < 10% 的其他不良反应（所有级别）包括：

*全身性异常：*疲乏 9%
*皮肤和皮下组织异常：*皮肤皲裂 9%、多毛 1.3%、皮肤剥脱/剥脱性皮肤反应 3.5%
*胃肠系统异常：*呕吐 9%
*神经系统异常：*味觉障碍 7%
*呼吸系统异常：*间质性肺病 2.6%
*视觉系统异常：*角膜炎 1.8%
*代谢和营养异常：*脱水 1.3%

表 4. ARCHER 1050 研究中 ＞20% 的患者相对基线恶化的实验室检查异常*

实验室检查异常 [a]	达可替尼		吉非替尼	
	相对于基线的变化所有级别（%）	从基线到 3 级或 4 级的变化（%）	相对于基线的变化所有级别（%）	从基线到 3 级或 4 级的变化（%）
血液学				
贫血	44	0.9	26	2.7
淋巴细胞减少症	42	6	35	2.7
化学				
低白蛋白血症	44	0	34	0
ALT 升高	40	1.4	63	13
高血糖症	36	1.0	38	2.5
AST 升高	35	0.5	57	8
低钙血症	33	1.4	28	2.0
低钾血症	29	7	18	2.0
低钠血症	26	2.9	20	1.5
肌酐升高	24	0	16	0.5
碱性磷酸酶升高	22	0.5	21	2.0
低镁血症	22	0.5	9	0
高胆红素血症	16	0.5	22	0.5

ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸氨基转移酶
[*] NCI CTCAE 第 4.03 版，肌酐升高仅包括肌酐基于正常定义上限增加的患者。
[a] 基于有可用基线和至少 1 项治疗中实验室检查的患者数量。

【禁忌】
无。

【注意事项】
间质性肺病（ILD）

使用本品治疗的患者曾发生过严重和致命的 ILD/肺炎，其在 394 名接受本品治疗的患者中发生率为 0.5%；其中，0.3% 的病例致死。

监测患者预示 ILD/肺炎的肺部症状。在呼吸系统症状恶化且可能预示 ILD（例如呼吸困难、咳嗽和发热）的患者中暂时停用本品并立即进行 ILD 的诊断。如果确诊为任何级别的 ILD，则永久停用本品（见【不良反应】）。

腹泻

使用本品治疗的患者曾发生过严重和致命的腹泻。在 394 名接受本品治疗的患者中，腹泻的发生率为

86%；其中，11% 的患者报告了 3 或 4 级腹泻，0.3% 的病例致死。

对于 ≥2 级腹泻，请暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级，然后根据腹泻严重程度，按相同剂量水平或降低一个剂量水平继续服用本品（见【用法用量】和【不良反应】）。对于腹泻患者，立即开始止泻治疗（洛哌丁胺或盐酸地芬诺酯与硫酸阿托品）。

皮肤不良反应

使用本品治疗的患者曾发生过皮疹和剥脱性皮肤反应。在 394 名接受本品治疗的患者中，皮疹的发生率为 78%；21% 的患者报告了 3 或 4 级皮疹。7% 的患者报告了不同严重程度的剥脱性皮肤反应。1.8% 的患者报告了 3 或 4 级剥脱性皮肤反应。

对于持续性 2 级或任何 3 或 4 级皮肤不良反应，请暂时停用本品，直到恢复至 ≤1 级，然后根据皮肤不良反应的严重程度，按相同剂量水平或降低一个剂量水平继续服用本品（见【用法用量】和【不良反应】）。皮疹和剥脱性皮肤反应的发生率和严重程度可能会随着阳光照射而增加。开始使用本品时，请同时使用保湿霜并采取适当的措施防晒。一旦发生 1 级皮疹后，开始使用局部抗生素和局部类固醇治疗。出现 ≥2 级皮肤不良反应后，开始口服抗生素治疗。

胚胎-胎儿毒性

根据动物研究的结果及其作用机制，妊娠女性服用本品可对胎儿造成伤害。在动物生殖研究中，妊娠大鼠在器官形成期间口服一定剂量（暴露量接近 45 mg 人类用药剂量的暴露量）达可替尼后，导致着床后流产和胎儿体重下降的发生率增加。EGFR 信号传导的缺失导致动物的胚胎死亡以及出生后死亡。应告知妊娠女性本品对胎儿有潜在风险。建议具有生育能力的女性接受本品治疗期间采取有效的避孕措施，并持续至服用最后一剂本品后至少 17 天（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠

风险总结

根据动物研究的结果及其作用机制，妊娠女性服用本品可对胎儿造成伤害（见【药理毒理】）。目前尚无有关妊娠女性服用本品的数据。在动物生殖研究中，妊娠大鼠在器官形成期间口服一定剂量（暴露量接近 45 mg 人类用药剂量的暴露量）达可替尼后，导致着床后流产和胎儿体重下降的发生率增加*（见数据）*。EGFR 信号传导的缺失导致动物的胚胎死亡以及出生后死亡*（见数据）*。应告知妊娠女性本品对胎儿有潜在风险。

数据

动物数据

器官形成期间，妊娠大鼠每日口服 5 mg/kg/天（约为建议人用剂量时暴露量（基于曲线下面积 [AUC] 的 1.2 倍）达可替尼后，导致着床后流产、母体毒性以及胎儿体重下降的发生率增加。

小鼠模型中的 EGFR 被破坏或消耗，表明 EGFR 在生殖和发育过程（包括胚泡植入、胎盘发育和胚胎-胎儿/出生后存活和发育）中至关重要。小鼠胚胎-胎儿或母体 EGFR 信号传导的降低或消除会阻碍植入，而且会在妊娠的各个阶段（通过对胎盘发育的影响）导致胚胎-胎儿流产、发育异常、活胎早亡以及胚胎/新生儿的多个器官发育不良。

哺乳期妇女

风险总结

目前尚无有关人乳中是否存在达可替尼或其代谢物或他们对母乳喂养婴儿或乳汁产生的影响的信息。由于母乳喂养的婴儿可能出现因本品导致的严重不良反应，因此应告知女性在使用本品治疗期间及治疗结束后至少 17 天内不要哺乳。

具有生育能力的女性和男性

妊娠检查
使用本品之前，首先确定具有生育能力的女性的妊娠状态。

避孕
妊娠女性使用本品可能会给胎儿带来伤害。

女性

应告知具有生育能力的女性在接受本品治疗期间及最后一次给药后至少 17 天内使用有效的避孕措施。

【儿童用药】
尚未确定儿童使用本品的安全性和有效性。

【老年用药】
5 项临床研究 [ARCHER 1050（N = 227）、研究 A7471009（N = 38）、研究 A7471011（N = 83）、研究 A7471028（N = 16）和研究 A7471017（N = 30）]中，患有 EGFR 突变阳性 NSCLC 的患者（N = 394）每日口服一次 45 mg 的本品，其中 ≥ 65 岁的患者占 40%。

对该群体进行的探索性分析表明，≥ 65 岁的患者与 65 岁以下的患者相比，3 和 4 级不良反应的发生率较高（67% 比 56%），且给药中断（53% 比 45%）和停用（24% 比 10%）的频率较高。

【药物相互作用】
其他药物对本品的影响

与 PPI 同时使用会降低达可替尼的浓度，从而可能降低本品的疗效。避免本品与 PPI 同时使用。可使用局部作用的抗酸剂或 H2 受体拮抗剂，作为 PPI 的替代品。在服用 H2 受体拮抗剂至少 6 小时前或至少 10 小时后给予本品（见【用法用量】和【药代动力学】）。

本品对 CYP2D6 底物的影响

同时使用本品会增加 CYP2D6 底物药物的浓度（见【药代动力学】），从而可能增加这些药物的毒性风险。避免同时使用本品与 CYP2D6 底物，因为 CYP2D6 底物浓度略微增加可能产生严重的或危及生命的毒性。

【药物过量】
无。

【临床试验】

本品的疗效已在一项随机、国际多中心、开放性研究（ARCHER 1050）中得到证实。该项研究要求患者为无法切除的局部晚期或转移性 NSCLC，既往无治疗史，或为完成全身治疗后和复发之间至少间隔 12 个月无疾病生存期的复发性疾病；东部肿瘤协作组（ECOG）的体力状态评分为 0 或 1；EGFR19 号外显子缺失突变或 21 号外显子 L858R 置换突变。EGFR 突变状态通过当地实验室或商业检测（例如，therascreen® EGFR RGQ PCR 和 cobas® EGFR 突变测试）确定。

患者（按 1 : 1 比例）被随机分配接受每日一次口服 45 mg 本品或每日一次口服 250 mg 吉非替尼的治疗，直至出现疾病进展或不能耐受的毒性。随机分配时的分层因素为地区（日本人/中国大陆人/其他东亚人/非东亚人）和 EGFR 突变状态（19 号外显子缺失突变/ 21 号外显子 L858R 置换突变）。主要疗效结果指标是由盲态独立放射学中心（IRC）根据 RECIST v1.1 审评确定的无进展生存期（PFS）。其他疗效结果指标包括客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）和总生存期（OS）。

共有 452 名患者被随机分配接受本品（N = 227）或吉非替尼（N = 225）治疗。人口统计学特征为：60% 为女性，中位年龄为 62 岁（范围：28 至 87 岁），40% 为 ≥ 65 岁的患者；白人占 23%，亚洲人占 77%，黑人少于 1%。预后和肿瘤特征为 ECOG 体力状态评分为 0 分（30%，1 分（70%），59% 有 EGFR 19 号外显子缺失突变，41% 有 EGFR 21 号外显子 L858R 置换突变；IIIB 期（8%）和 IV 期（92%）；64% 的人从不吸烟；1% 接受过先前的辅助或新辅助治疗。

ARCHER 1050 研究证实了 PFS（基于 IRC 审评确定）具有统计学意义的显著改善。结果总结见表 5 和图 1 及图 2。

分级统计检验顺序是 PFS、ORR、OS。由于 ORR 的比较没有统计学显著差异，因此未对 OS 进行正式检验。然而预设的针对 OS 进行的最终描述性分析结果显示，与吉非替尼相比，接受本品的患者表现出具有临床意义的 OS 改善，参见表 5。

表 5. ARCHER 1050 研究中的疗效结果*

	达可替尼 N = 227	**吉非替尼 N = 225**
无进展生存期（基于 IRC 审评）		
出现事件的患者人数，n（%）	136 (59.9%)	179 (79.6%)
中位无进展生存期，月（95% CI）	14.7 (11.1, 16.6)	9.2 (9.1, 11.0)
HR (95% CI)[a]	0.59 (0.47, 0.74)	
p 值[b]	< 0.0001	
总缓解率（基于 IRC 审评）		
总缓解率（95% CI）	75% (69, 80)	72% (65, 77)
p 值[c]	0.39	
缓解者的缓解持续时间（基于 IRC 审评）		
DoR 中位数，月（95% CI）	14.8 (12.0, 17.4)	8.3 (7.4, 9.2)
总生存期		
出现事件的患者人数，n（%）	103 (45.4%)	117 (52.0%)
中位总生存期，月（95% CI）	34.1 (29.5, 37.7)	26.8 (23.7, 32.1)
HR (95% CI)[a]	0.760 (0.582, 0.993)	

CI = 置信区间；DoR = 缓解持续时间；HR = 风险比；IRC = 独立放射学中心；N/n = 总数；PFS = 无进展生存期。

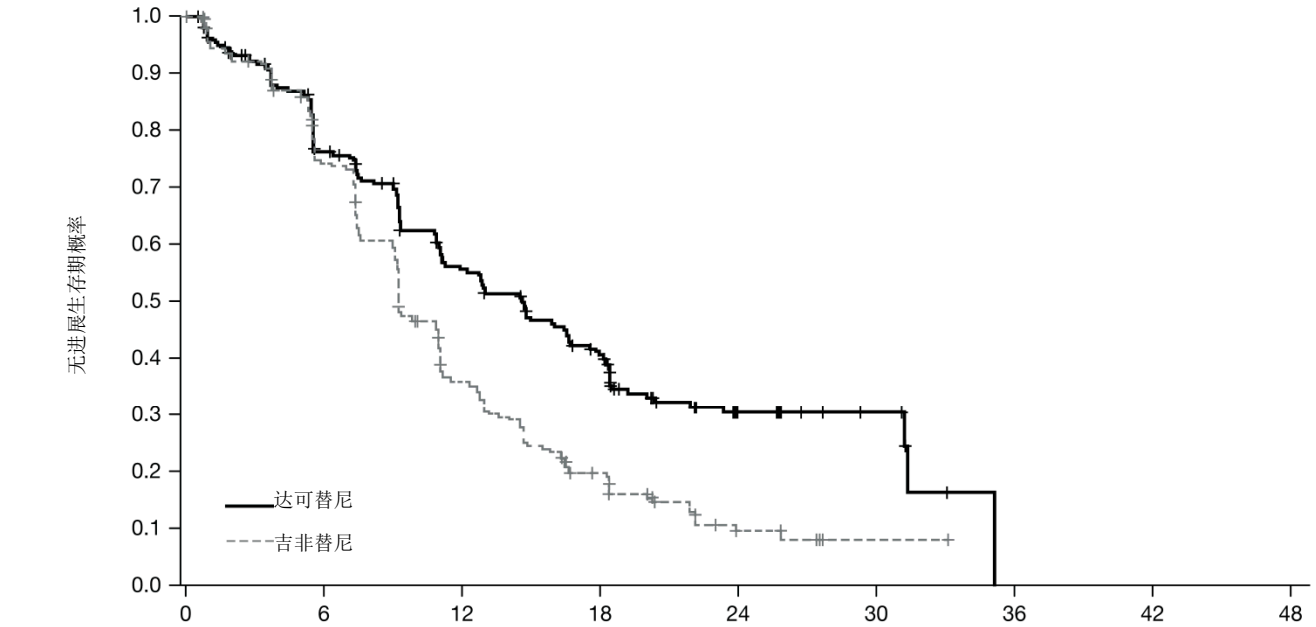
*预设的 OS 最终分析的数据截止日期为 2017 年 2 月 17 日，其他数据的截止日期为 2016 年 7 月 29 日

a. 根据分层 Cox 回归模型得出。

b. 基于分层对数秩检验。

c. 基于分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

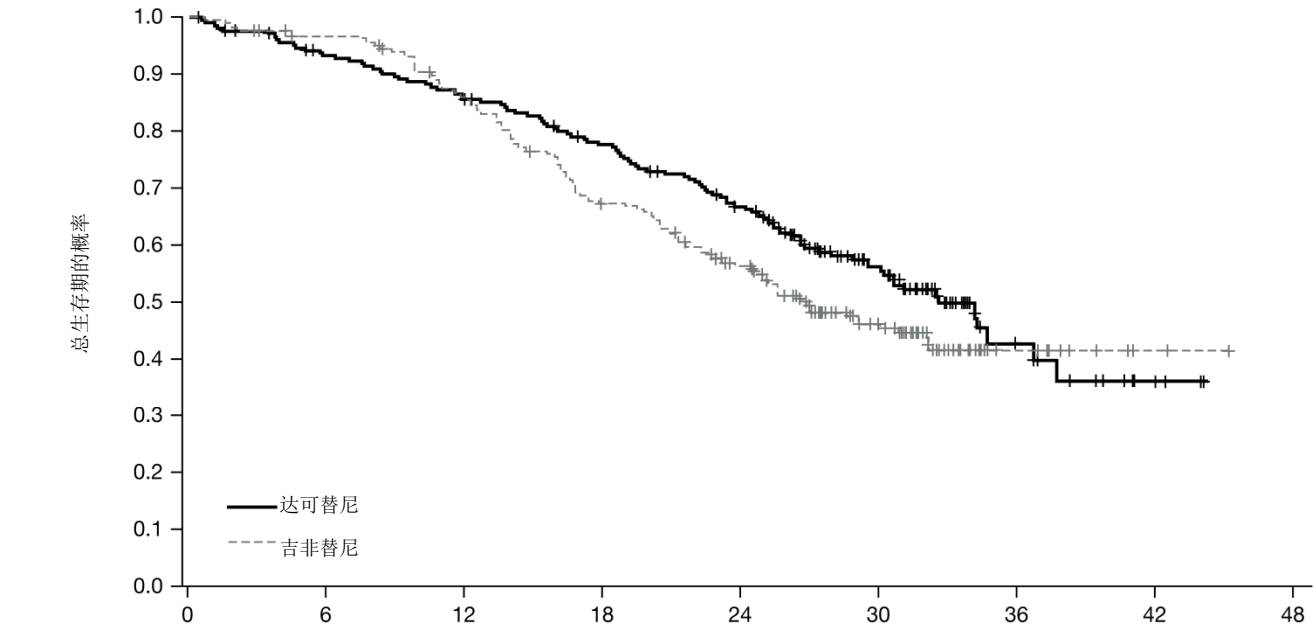
图 1. ARCHER 1050 研究中基于 IRC 审评的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者人数									
达可替尼	227	154	106	73	20	6	0	0	0
吉非替尼	225	155	69	34	7	1	0	0	0

+删失患者
该图底部的值表示有风险的患者人数。

图 2. ARCHER 1050 研究中 OS 的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者人数									
达可替尼	227	206	188	167	138	77	14	3	0
吉非替尼	225	213	186	144	113	63	12	3	0

+删失患者
该图底部的值表示有风险的患者人数。

【药理毒理】

药理作用

达可替尼是人表皮生长因子受体家族（EGFR/HER1、HER2 和 HER4）和某些 EGFR 激活突变体（19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变）的激酶活性的不可逆抑制剂。体外试验显示，达可替尼在临床相关浓度时可抑制 DDR1、EPHA6、LCK、DDR2、MNK1 的活性。

达可替尼呈剂量依赖性地抑制 EGFR、HER2 的自身磷酸化，抑制小鼠皮下接种的人异种移植肿瘤（HER 家族靶标包括突变的 EGFR 驱动）的生长。颅内接种人异种移植肿瘤（扩增的 EGFR 驱动）的小鼠经口给予达可替尼，显示有抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性:

达可替尼 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内微核试验的结果均为阴性。

生殖毒性:

尚未开展生育力及早期胚胎发育毒性试验。大鼠 6 个月的重复给药毒性试验中，雌性大鼠经口给予达可替尼≥0.5 mg/kg/天（以 AUC 计，约为人临床剂量 45mg 时的 0.14 倍），导致子宫颈和阴道的可逆性上皮萎缩，雄性大鼠经口给予达可替尼 2 mg/kg/天（以 AUC 计，约为人临床剂量 45mg 时的 0.6 倍），导致前列腺分泌降低。

妊娠大鼠于器官形成期经口给予达可替尼 5mg/kg/天（以 AUC 计，约为人临床剂量 45mg 时的 1.2 倍），导致着床后丢失的发生率增加、母体毒性、胎仔体重降低。破坏或耗竭 EGFR 的小鼠模型显示 EGFR 在生殖和发育过程中具有非常重要的作用，包括囊胚的植入、胎盘发育、胚胎-胎仔/出生后的存活和发育等过程。小鼠模型中胚胎-胎仔或母体的 EGFR 信号减弱或消除可在妊娠的不同阶段通过对胎盘发育过程的影响继而阻碍胚胎植入，引起胚胎-胎仔丢失，引起存活幼仔的发育异常、早期死亡和胚胎/新生幼仔的多器官发育不良。

致癌性:

尚未开展达可替尼致癌性研究。

【药代动力学】

根据国外研究数据，在癌症患者的达可替尼研究中，在每日一次口服本品 2 mg 至 60 mg（推荐剂量的 0.04 至 1.3 倍）的剂量范围内，达可替尼稳态最大血浆浓度（C_{max}）和稳态 AUC 成比例增加。在一项实体瘤患者中进行的剂量探索临床研究中，每日一次口服本品 45 mg，稳态时的几何平均[变异系数（CV%）]C_{max} 为 108 ng/mL（35%），$AUC_{0\text{-}24h}$ 为 2213 ng•h/mL（35%）。在重复给药后 14 天内达到稳态，基于 AUC 估计的几何平均（CV%）蓄积比为 5.7（28%）。

吸收

口服给药后，达可替尼的平均绝对生物利用度为 80%。在癌症患者中，单次口服本品 45 mg 后，达可替尼达到最大浓度的中位时间（T_{max}）约为 6.0 小时（范围 2.0 至 24 小时）。随高脂肪、高热量膳食（大约 800-1000 卡路里；蛋白质、碳水化合物和脂肪分别提供 150、250 和 500-600 卡路里）一并服用本品对达可替尼药代动力学没有临床意义上的影响。

分布

达可替尼的几何平均（CV%）分布容积（V_{ss}）为 1889 L（18%）。达可替尼与人血浆蛋白的体外结合率约为 98%，不依赖药物浓度（250 ng/mL 至 1000 ng/mL）。

消除

癌症患者单次口服 45 mg 本品后，达可替尼的平均（CV%）血浆半衰期为 70 小时（21%），达可替尼

的几何平均（CV%）表观血浆清除率为 24.9 L/h（36%）。

代谢

肝脏代谢是达可替尼的主要清除途径，氧化作用和谷胱甘肽结合为主要代谢反应。在单次口服 45 mg [^{14}C]达可替尼后，最主要的循环代谢物是 O-去甲基达可替尼，其与达可替尼的体外药理学活性相似。O-去甲基达可替尼的稳态血浆谷浓度为原型化合物的 7.4%至 19%。体外研究表明，细胞色素 P450（CYP）2D6 是参与 O-去甲基达可替尼形成的主要同工酶，CYP3A4 参与其他次要氧化代谢物的形成。

排泄

单次口服 45 mg [^{14}C]放射性标记的达可替尼后，79%的放射性活度（20%为达可替尼）在粪便中回收，3%的放射性活度（达可替尼<1%）在尿液中回收。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

本品尚无儿童与青少年人群的药代动力学数据。

肾损害患者

基于群体药代动力学分析，相对于肾功能正常（CLcr ≥90 mL/min；N=567）患者的药代动力学，轻度（60 mL/min ≤ CLcr <90 mL/min；N=590）和中度（30 mL/min ≤ CLcr <60 mL/min；N=218）肾功能损害未改变达可替尼的药代动力学。本品在重度肾功能损害患者中（CLcr <30 mL/min；N=4）仅获得了有限的药代动力学数据。本品尚无需要血液透析患者的药代动力学数据。

肝损害患者

在轻度、中度或重度肝损害（Child-Pugh A 级，B 级或 C 级）的受试者中，未发现对达可替尼的药代动力学有临床意义上的重大差异（见【用法用量】）。

药物相互作用研究

降酸剂对达可替尼的影响

本品 45 mg 单次给药与雷贝拉唑（一种质子泵抑制剂）多次给药同时给予时，达可替尼的 C_{max} 降低 51%，$AUC_{0\text{-}96h}$ 降低 39%（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

本品与局部抗酸药物（氢氧化铝氢氧化镁复方）同时给药未引起临床相关的达可替尼浓度变化（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

本品尚未研究 H2 受体拮抗剂对达可替尼药代动力学的影响（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

强效 CYP2D6 抑制剂对达可替尼的影响

在健康受试者中，本品 45 mg 单次给药与帕罗西汀（一种强效 CYP2D6 抑制剂）多次给药同时给予时，达可替尼及其活性代谢物（O-去甲基达可替尼）在血浆中的总 AUC_{last} 增加约 6%，不认为该结果与临床相关。

达可替尼对 CYP2D6 底物的影响

与本品 45 mg 单次口服给药合用，使右美沙芬（一种 CYP2D6 底物）的 C_{max} 和 AUC_{last} 分别升高 9.7 倍和 9.6 倍（见【药物相互作用】）。

本品在一项 I 期研究（A7471051）中评估了 14 例中国健康受试者单次空腹口服本品 45mg 后的药代动力学特征，并在一项国际多中心研究（ARCHER 1050）中评估了 19 例中国患者多次口服本品 45mg 后的药代动力学特征。上述中国人群的药代动力学结果中，未观察到与非中国人群存在明显的暴露量差异。

【贮藏】
30℃以下保存。

【包装】
（1）高密度聚乙烯瓶装：30 片/瓶。
（2）铝/铝泡罩包装：10 片/盒，30 片/盒。

【有效期】
60 个月。

【执行标准】
进口药品注册标准 JX20180280

【批准文号】
15 mg：国药准字 HJ20190036
45 mg：国药准字 HJ20190037

【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
生产地址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

【境内责任人】
名称：辉瑞投资有限公司
地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层
联系方式：400 910 0055