



# 达可替尼片说明书

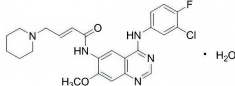
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称: 达可替尼片  
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  
化学名称: (2E)-N-4-[[3-氯-4-氟苯基]氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基]-4-(吡啶-1-基)丁-2-一水烯胺  
化学结构式:

分子式: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量: 487.95

辅料: 微晶纤维素、乳糖、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)

## 【性状】

本品为圆形、双面凸起的蓝色薄膜衣片, 除去包衣后呈白色至淡黄色。

## 【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) 15mg; (2) 45mg

## 【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EGFR19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45mg, 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中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	30mg
第二次剂量降低	15mg

表2. 针对不良反应的本品剂量调整

不良反应	严重程度*	剂量调整
间质性肺炎(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。
其他	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。

\*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(H<sub>2</sub>)受体拮抗剂代替PPI; 在服用H<sub>2</sub>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30-89ml/min)的患者调整剂量。尚未确定重度肾功能损害(CLcr&lt;30ml/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:

- 间质性肺炎(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EGFR19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45mg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250mg吉非替尼。与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&gt;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%)和疼痛(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%)、间质性肺炎(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&gt;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降低剂量。导致剂量降低的最常见(发生率&gt;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&gt;0.5%)不良反应有: 皮疹(2.6%)、间质性肺炎(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* %	3和4级%	所有级别%	3和4级%
<b>胃肠系统异常</b>				
腹泻 <sup>a</sup>	87	8	56	0.9
口腔黏膜炎 <sup>c</sup>	45	4.4	19	0.4
恶心	19	1.3	22	0.4
便秘	13	0	14	0
口腔溃瘍	12	0	6	0
<b>皮肤和皮下组织异常</b>				
皮疹 <sup>a</sup>	69	23	47	0.4
甲沟炎 <sup>a</sup>	64	8	21	1.3
皮肤干燥 <sup>b</sup>	30	1.8	19	0.4
脱发	23	0.4	13	0
疼痛 <sup>a</sup>	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
<b>代谢和营养异常</b>				
食欲减退	31	3.1	25	0.4
体重减轻	26	2.2	17	0.4
<b>呼吸系统异常</b>				
咳嗽	21	0	19	0.4
鼻黏膜异常 <sup>b</sup>	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
<b>眼部异常</b>				
结膜炎	19	0	4	0
<b>肌肉骨骼异常</b>				
四肢疼痛	14	0	12	0
肌肉骨骼疼痛	12	0.9	13	0
<b>全身性异常</b>				
乏力	13	2.2	13	1.3
<b>精神异常</b>				
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。

\*所有级别包括1至5级。

\*达可替尼组有1例5级(致命)的事件。

\*口腔黏膜炎包括黏膜炎和口腔黏膜炎。

\*皮疹包括痤疮性皮疹、皮疹、斑丘疹。

\*甲沟炎包括指甲感染、指甲毒性、甲折断、指甲剥离、脱甲板、甲沟炎。

\*皮肤干燥包括皮肤干燥、干燥病。

\*疼痛包括疼痛、全身性疼痛、皮疹疼痛。

\*鼻黏膜异常包括鼻息、鼻部发炎、鼻黏膜异常、鼻黏膜溃疡、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&lt;10%的其他不良反应(所有级别):

全身性异常: 疲乏9%

皮肤和皮下组织异常: 皮肤皴裂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: 跌倒/障碍7%

呼吸系统异常: 间质性肺炎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&gt;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*	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(%)
<b>血液学</b>				
贫血	44	0.9	26	2.7
淋巴细胞减少症	42	6	35	2.7
<b>化学</b>				
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。

\*基于所有基线和至少一项治疗中实验室检查的患者数量。

## 【禁忌】 无。

## 【注意事项】

### 间质性肺炎(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前可能预示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防晒措施。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级皮肤不良反应时，开始口服抗生素治疗。

#### 妊娠-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45mg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45mg人类用药剂量）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5mg/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（包括胚胎植入、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、活胎早产以及胚胎/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，因此应告知女性在可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突变伴随NSCLC的患者(N=394)每日口服一次45mg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。

#### 【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）的酪氨酸激酶的不可逆抑制剂。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≥0.5mg/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2mg/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，引起存活幼体的发育异常、早期死亡和胚胎/新生幼体的多器官发育不良。

##### 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2mg至60mg（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<sub>max</sub>）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45mg，稳态时的几何平均[变异系数（CV%）]C<sub>max</sub>为108 ng/ml（35%），AUC<sub>0-24h</sub>为2213ng·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45mg后，达可替尼达到最大浓度的中位时间（T<sub>max</sub>）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<sub>d</sub>）为1889L（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（250ng/ml至1000ng/ml）。

#### 消除

癌症患者单次口服45mg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%）表现血浆清除率为24.9L/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45mg[<sup>14</sup>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45mg[<sup>14</sup>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≥90ml/min；N=567）患者的药代动力学，轻度（60ml/min≤ClCr<90 ml/min；N=590）和中度（30ml/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<30ml/min；N=4）仅获得了有限的药代动力学数据。本品尚无需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，未发现可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

##### 抑制剂对达可替尼的影响

本品45mg单次给与与雷贝拉唑（一种质子泵抑制剂）多次给药同时给予时，达可替尼的C<sub>max</sub>降低51%，AUC<sub>0-24h</sub>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】）。

在健康受试者中，本品45mg单次给与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45mg单次给与与帕罗西汀（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<sub>0-24h</sub>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45mg单次口服给药合用，使右美沙芬（一种CYP2D6底物）的C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-24h</sub>分别升高9.7倍和9.6倍（见【药物相互作用】）。

本品在一项研究（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】

不超过30°C保存。

#### 【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统、口服固体药用高密度聚乙烯袋装干燥剂。30片/瓶。

#### 【有效期】

24个月

#### 【执行标准】

YB/H1352025

#### 【批准文号】

15mg:国药准字H20254268

45mg:国药准字H20254267

#### 【上市许可持有人】

名称：昆山龙灯瑞迪制药有限公司

注册地址：江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号

邮政编码：215300

联系方式：0512-57707202/57702217

传 真：0512-57711634

#### 【生产企业】

企业名称：昆山龙灯瑞迪制药有限公司

生产地址：江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号

邮政编码：215300

联系方式：0512-57707202/57702217

传 真：0512-57711634