

核准日期:

修改日期:

羟乙磺酸达尔西利片说明书

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: 羟乙磺酸达尔西利片

商品名称: 艾瑞康

英文名称: Dalpiciclib Isethionate Tablets

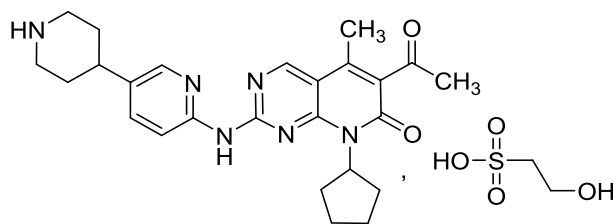
汉语拼音: Qiangyihuangsuan Da'rxili Pian

【成份】

本品活性成份为羟乙磺酸达尔西利

化学名称为: 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羟乙基磺酸盐

化学结构式为:



分子式: $C_{25}H_{30}N_6O_2 \cdot C_2H_6O_4S$

分子量: 572.68

【性状】

本品为白色薄膜衣片, 除去包衣后显类白色至淡黄色。

【适应症】

本品联合氟维司群，适用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的复发或转移性乳腺癌患者。

【规格】

按C₂₅H₃₀N₆O₂计（1）50 mg；（2）125 mg；（3）150 mg

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物治疗经验的医生指导下用药。

推荐剂量和给药方法

达尔西利推荐剂量为150 mg，每日一次。每天大约同一时间服药，服药前、后1小时禁食。连续服用21天，之后停药7天，28天为一个治疗周期。如果患者漏服一次，当天不需要补服，下一次按计划服药即可。

氟维司群的推荐剂量为每次500 mg，分别在第1、15、29天给药，之后每月一次。有关氟维司群用药的详细信息，请参见氟维司群的药品说明书。

治疗用药应持续直到疾病进展或出现不能耐受的不良反应。

接受达尔西利联合氟维司群治疗的绝经前/围绝经期女性应根据现有临床实践标准同时接受促性腺激素释放激素激动剂治疗。

剂量调整

药物不良反应所致的剂量调整

治疗过程中如患者出现不良反应，可通过暂停给药、剂量下调或者永久停药进行管理。对于中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低等血液学不良反应可首先进行对症治疗并密切观察。对症治疗仍未缓解的不良反应，可参考表1原则对达尔西利进行暂停用药或/和下调剂量，剂量调整方案参见表2。针对达尔西利常见不良反应的管理可参考【注意事项】。

表 1 针对不良反应推荐的达尔西利剂量调整方案

不良反应	CTCAE 级别	给药方案调整
血液学毒性	1 或 2 级	无需剂量调整
	3 级	暂停服用达尔西利，直至恢复至≤2级。

		当首次出现的3级不良反应在恢复至≤2级时，以相同剂量开始下一治疗周期。 当3级不良反应多次发生时，恢复后可考虑下调一个剂量重新开始治疗*。
	4级； 3级及以上发热伴中性粒细胞减少症	暂停服用达尔西利，直至恢复至≤2级。 当首次出现4级不良反应或3级及以上发热伴中性粒细胞减少症时，恢复后可考虑相同剂量或下调一个剂量重新开始治疗*。
非血液学毒性	1或2级	无需剂量调整
	3级及以上	暂停服用达尔西利，直至恢复至≤2级。 以同样剂量或下调一个剂量重新开始治疗*。

按照 CTCAE 版本 5.0 分级。CTCAE = 不良事件通用术语标准。

*剂量下调方法参考

表 2。

表 2 达尔西利剂量调整方法

	剂量
推荐初始剂量	150 mg，每日一次
第一次剂量下调	125 mg，每日一次
第二次剂量下调	100 mg，每日一次

如需进一步降低剂量至 100 mg/天以下，则终止治疗。

特殊人群的使用

儿童或青少年：

尚缺乏达尔西利在18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性数据。不推荐18岁以下患者使用。

老年人：

达尔西利目前在≥65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下使用。

肝功能不全:

目前尚无针对肝功能不全患者进行的达尔西利药代动力学研究。根据达尔西利在318例肝功能正常或轻度异常的晚期乳腺癌患者中的群体药代动力学分析,未见肝功能相关指标(如丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、白蛋白等)对达尔西利的表观清除率和中央室表观分布容积有明显影响。

鉴于中度或重度肝功能不全患者使用达尔西利的安全性和有效性尚不明确,不建议中度或重度肝功能不全患者使用达尔西利。

肾功能不全:

目前尚无针对肾功能不全患者进行的达尔西利药代动力学研究。根据达尔西利在318例肾功能正常或轻度异常的晚期乳腺癌患者中的群体药代动力学分析,未见肾功能相关指标(如肌酐、肌酐清除率等)对达尔西利的表观清除率和中央室表观分布容积有明显影响。

鉴于中度或重度肾功能不全患者使用达尔西利的安全性和有效性尚不明确,不建议中度或重度肾功能不全患者使用达尔西利。

合并使用细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制剂

达尔西利治疗期间应避免合并使用CYP3A4强抑制剂。如必须使用,应考虑暂停达尔西利。在停止使用CYP3A4强抑制剂且至该药物清除3-5个半衰期后,可恢复达尔西利用药至合并使用CYP3A4强抑制剂前的给药剂量和频率(见【药物相互作用】)。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由达尔西利和/或氟维司群引起的不良反应及其发生率。由于每项临床试验的条件各不相同,在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较,也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性概述

达尔西利的安全性数据来自一项在104例复发或转移性乳腺癌患者中进行的开放、非随机、Ib/II期临床试验（SHR6390-Ib/II-201研究，其中46例患者接受了达尔西利联合氟维司群治疗），和一项在361例既往接受过内分泌治疗并出现进展的复发或转移性乳腺癌患者中进行的双盲、随机、对照、III期临床试验（SHR6390-III-301研究，其中240例患者接受了达尔西利联合氟维司群治疗，120例患者接受了安慰剂联合氟维司群治疗）。

达尔西利不同剂量下联合氟维司群的所有患者的中位达尔西利暴露时间为9.3个月，中位氟维司群暴露时间为9.8个月。其中有28.7%的患者发生达尔西利剂量下调。

两项研究中，达尔西利联合氟维司群用于复发或转移性乳腺癌治疗中最常见的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）包括中性粒细胞计数降低（98.3%）、白细胞计数降低（97.2%）、贫血（57.7%）、血小板计数降低（51.4%）、皮疹（24.1%）、肝酶升高（23.8%）、恶心（17.5%）、淋巴细胞计数降低（13.3%）、骨骼肌肉疼痛（12.6%）、口腔黏膜炎（12.2%）、乏力（11.9%）及血肌酐升高（10.1%）。发生率 $\geq 2\%$ 的严重程度在3级及以上的不良反应包括中性粒细胞计数降低（84.3%）、白细胞计数降低（60.1%）、血小板计数降低（5.2%）、淋巴细胞计数降低（3.5%）及贫血（2.1%）。

不良反应列表

达尔西利联合氟维司群治疗后发生率 $\geq 5\%$ 且比安慰剂联合氟维司群治疗后发生率至少高2%的不良反应见下表：

表 3 达尔西利联合氟维司群治疗后发生率 $\geq 5\%$ 不良反应汇总

系统器官分类/ 首选术语	达尔西利联合氟维司群 N=286				安慰剂联合氟维司群 N=120			
	所有级别 %	≥ 3 级 %	3级 %	4级 %	所有级别 %	≥ 3 级 %	3级 %	4级 %
各类检查								
中性粒细胞计数降低*	98.3	84.3	64.7	19.6	11.7	0	0	0
白细胞计数降低	97.2	60.1	60.1	0	8.3	0	0	0
血小板计数降低	51.4	5.2	5.2	0	7.5	0.8	0.8	0

系统器官分类/ 首选术语	达尔西利联合氟维司群 N=286				安慰剂联合氟维司群 N=120			
	所有级别	≥3级	3级	4级	所有级别	≥3级	3级	4级
	%	%	%	%	%	%	%	%
淋巴细胞计数降低	13.3	3.5	3.5	0	0	0	0	0
血肌酐升高	10.1	0	0	0	1.7	0	0	0
血胆红素升高*	8.7	0.3	0.3	0	3.3	0.8	0	0.8
心电图 QT 间期延长	7.7	0.7	0.7	0	0.8	0	0	0
单核细胞计数降低	5.6	0.3	0.3	0	0	0	0	0
血液及淋巴系统疾病								
贫血*	57.7	2.1	2.1	0	10	0.8	0.8	0
胃肠系统疾病								
恶心	17.5	0.3	0.3	0	12.5	0.8	0.8	0
口腔黏膜炎*	12.2	0.3	0.3	0	0	0	0	0
腹泻	6.3	0	0	0	1.7	0	0	0
代谢及营养类疾病								
低钙血症*	7.0	0.3	0.3	0	0.8	0	0	0
低钾血症*	7.0	0.7	0.7	0	1.7	0.8	0.8	0
全身性疾病及给药部位各种反应								
乏力*	11.9	0.3	0.3	0	9.2	0	0	0
皮肤及皮下组织类疾病*								
皮疹*	24.1	0.7	0.7	0	5.8	0	0	0
瘙痒症*	7.0	0	0	0	1.7	0	0	0
脱发	5.2	0	0	0	0	0	0	0
血管与淋巴管类疾病								
潮热*	9.8	0	0	0	5.8	0	0	0
各类神经系统疾病								
头痛*	6.6	0	0	0	2.5	0	0	0

N 为各组分析集人数。

按照 23.0 版 MedDRA 列出首选术语

*中性粒细胞计数降低包括：中性粒细胞计数降低、中性粒细胞百分比降低；

血胆红素升高包括：血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、黄疸指数增高。

贫血包括：贫血，红细胞计数下降，血红蛋白降低；

口腔黏膜炎包括：口腔黏膜炎、口腔溃疡、非感染性龈炎、舌溃疡；

低钙血症包括：钙离子减少、低钙血症。

低钾血症包括：血钾降低、低钾血症。

乏力包括：乏力、疲乏。

皮疹包括：皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、湿疹、过敏性皮炎、皮炎、淤滞湿疹、丘疹、红斑、光敏性反应、水疱。

瘙痒症包括：瘙痒症、外阴阴道瘙痒。

潮热包括：潮热、潮红。

头痛包括：头痛、头部不适。

特定不良反应描述

中性粒细胞减少症

SHR6390-Ib/II-201 研究及 SHR6390-III-301 研究中，接受达尔西利联合氟维司群治疗的患者共 286 例，其中 281 例患者（98.3%）发生与药物相关的中性粒细胞计数降低，241 例（84.3%）发生 3 级及以上的中性粒细胞计数降低，仅有 1 例报告发热性中性粒细胞减少症。中性粒细胞计数降低的中位至首次事件发生时间是 15 天，3 级及以上的该类事件中，中位持续时间为 3 天。75 例（26.2 %）患者发生了剂量下调，无患者因中性粒细胞计数降低导致永久停药。

【禁忌】

已知对达尔西利或本品任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

中性粒细胞减少症

建议在达尔西利治疗开始前、每个周期开始时、前两个治疗周期的第 15 天以及出现临床指征时监测全血细胞计数。对于出现 3 级及以上中性粒细胞减少症的患者，通过剂量暂停、使用 G-CSF 和/或剂量下调进行处理，并进行密切监测（见【用法用量】和【不良反应】）。医生应告知患者立即报告任何发热事件。

与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合使用

与 CYP3A4 强抑制剂同时使用可导致达尔西利暴露量增加，有毒性增加的风险（见【药物相互作用】）。达尔西利治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强抑制剂。如必须使用，应考虑暂停达尔西利；在停止使用 CYP3A4 强抑制剂且至该药物清除 3-5 个半衰期后，可恢复达尔西利用药至合并使用 CYP3A4 强抑制剂前的给药剂量和频率（见【用法用量】和【药物相互作用】）。尚未开展达尔西利与 CYP3A4 中等抑制剂的体内相互作用研究，如合并使用 CYP3A4 中等抑制剂，可能会增加达尔西利的暴露量，应密切监测不良反应（见【药物相互作用】）。

与 CYP3A4 强诱导剂同时使用可导致达尔西利暴露量降低，有降低疗效的风险。因此，应避免达尔西利与 CYP3A4 强诱导剂合用。尚未开展达尔西利与 CYP3A4 中等诱导剂的体内相互作用研究，如合并使用 CYP3A4 中等诱导剂，可能会降低达尔西利的暴露量（见【药物相互作用】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的女性

接受达尔西利治疗的有生育能力的女性，应在治疗期间以及治疗结束后 7 个月内采取有效的避孕措施（见【药理毒理】）。

孕妇

尚缺乏关于孕妇使用达尔西利的数据。动物研究显示达尔西利具有生殖毒性（见【药理毒理】）。不建议孕妇使用达尔西利。

哺乳期妇女

尚未在人体或动物中进行相关研究以评价达尔西利对乳汁生成、是否存在于母乳中或对母乳喂养婴儿的影响。尚不清楚达尔西利是否会分泌至人乳汁中。建议哺乳期妇女在接受达尔西利治疗期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

目前尚无达尔西利用于18岁以下患者的安全性和有效性数据。

【老年用药】

在接受达尔西利联合氟维司群治疗的286例患者中，36例（13%）为65岁及以上患者。尚未发现上述患者与年轻患者在达尔西利的安全性或有效性方面存在明显差异。由于目前临床试验中老年患者人数有限，建议老年患者应在医生指导下使用。

【药物相互作用】

体外人肝微粒体及重组酶代谢研究显示，CYP3A4是达尔西利的主要代谢酶，CYP2C9和CYP2C8也介导了部分代谢反应。达尔西利对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4无明显直接抑制作用。达尔西利对CYP3A4有还原型辅酶II（NADPH）依赖性的时间依赖性抑制作用。体外酶诱导试验显示，达尔西利对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无明显诱导作用。

达尔西利与CYP3A4强抑制剂的药物相互作用

在一项18例健康受试者中的药物相互作用研究结果显示，50 mg达尔西利联合200 mg伊曲康唑（CYP3A4强抑制剂）用药后，达尔西利在受试者体内的暴露量较单用达尔西利时明显增加， AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别约增加了110.8%，105.1%和70.7%。达尔西利治疗期间，应避免合并使用CYP3A4强抑制剂，包括但不限于：伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦、茚地那韦、特拉匹韦和葡萄柚或葡萄柚汁（见【用法用量】和【注意事项】）。

尚未开展达尔西利与CYP3A4中等抑制剂的体内相互作用研究，如合并使用CYP3A4中等抑制剂，可能会增加达尔西利的暴露量，应密切监测不良反应（见【注意事项】）。

达尔西利与CYP3A4强诱导剂的药物相互作用

在一项18例健康受试者中的药物相互作用研究结果显示，150 mg达尔西利联合600 mg利福平（CYP3A4强诱导剂）用药后，达尔西利在受试者体内的暴露量

较单用达尔西利时明显降低， AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别约降低了80.5%，80.7%和64.0%。达尔西利治疗期间应避免合并使用CYP3A4强诱导剂，包括但不限于：卡马西平、恩扎卢胺、苯妥英、利福平和圣约翰草（见【注意事项】）。

尚未开展达尔西利与CYP3A4中等诱导剂的体内相互作用研究，如合并使用CYP3A4中等诱导剂，可能会降低达尔西利的暴露量（见【注意事项】）。

达尔西利与转运蛋白的相互作用

体外研究数据显示，达尔西利是P-糖蛋白（P-gp）底物；达尔西利对P-gp和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）有一定抑制作用，达尔西利与P-gp底物类药品（如，地高辛、达比加群、非索非那丁）或BCRP底物类药品（如，瑞舒伐他汀、柳氮磺胺吡啶）合并使用或可增加它们的暴露量。此外，基于体外数据，达尔西利在体内存在抑制有机阴离子转运多肽（OATP1B1、OATP1B3）和多药及毒素外排转运蛋白1（MATE1）的风险，与OATP1B1/OATP1B3底物类药品（如，普伐他汀、瑞格列奈、格列苯脲）或MATE1底物类药品（如，二甲双胍）合并使用或可增加它们的暴露量。

【药物过量】

在临床试验中尚未报告过达尔西利药物过量的案例。

目前尚无已知的用于达尔西利药物过量的解毒剂。对达尔西利药物过量的治疗应包括常规支持性疗法。

【临床试验】

一项双盲、随机、对照、III期临床试验（SHR6390-III-301研究）评价了达尔西利联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往接受过内分泌治疗并出现疾病进展的HR阳性、HER2阴性的复发或转移性乳腺癌的安全性和有效性。参与试验的受试者符合以下条件：病理检测确诊为HR阳性、HER2阴性的女性乳腺癌患者；既往接受过内分泌治疗并出现影像学疾病进展；复发/转移阶段允许不超过1线的化学治疗。

研究共入组361例受试者，按照2:1的比例随机接受达尔西利（150 mg，每日1次，连续服用21天，之后停药7天，28天为一个治疗周期）联合氟维司群

（每次 500 mg，分别在第 1、15、29 天给药，之后每月一次）治疗或安慰剂联合氟维司群治疗，随机分层因素为绝经状态（绝经后；绝经前/围绝经期）和内脏转移（是；否）。治疗直至出现疾病进展、毒性不可耐受、撤回知情同意书或研究者判断必须终止用药。研究的主要有效性终点为研究者评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括独立影像评估委员会（IRC）评估的 PFS、总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）以及客观缓解持续时间（DOR）。

随机的 361 例受试者全部纳入全分析集（FAS）。基于 FAS，受试者的中位年龄为 51.0 岁（范围：24.9-74.4 岁），55.7%受试者为绝经后状态，44.3%受试者为绝经前或围绝经期，82.5%受试者有可测量病灶，60.1%的受试者有内脏转移，39.9%的受试者为非内脏转移，仅 16.9%的受试者有单纯骨转移。所有受试者（100%）既往均接受过系统治疗。两组基线特征总体均衡可比。

与安慰剂联合氟维司群相比，达尔西利联合氟维司群显著延长了受试者的 PFS，经 IRC 评估的 PFS 与研究者评估的 PFS 结论一致。联合治疗提高了 ORR 和 CBR，截止目前 OS 数据尚不成熟（详见表 4 和图 1）。

表 4 SHR6390-III -301 研究的有效性结果（FAS）

	达尔西利联合氟维司群 (N=241)	安慰剂联合氟维司群 (N=120)
无进展生存期*		
事件情况, n (%)	86 (35.7)	76 (63.3)
中位数 (月, 95% CI)	15.7 (11.1, NR)	7.2 (5.6, 9.2)
风险比 (95% CI) ^[1]	0.42 (0.309, 0.581)	
P 值 ^[2]	<0.0001	
最佳总体疗效*, n (%)		
完全缓解 (CR)	2 (0.8)	0
部分缓解 (PR)	63 (26.1)	24 (20.0)
疾病稳定 (SD)	149 (61.8)	70 (58.3)
疾病进展 (PD)	23 (9.5)	23 (19.2)
无法评估 (NE)	4 (1.7)	3 (2.5)
客观缓解率*, n (%)	65 (27.0)	24 (20.0)
95% CI	(21.5, 33.0)	(13.3, 28.3)
临床获益率*, n (%)	147 (61.0)	55 (45.8)
95% CI	(54.5, 67.2)	(36.7, 55.2)

	达尔西利联合氟维司群 (N=241)	安慰剂联合氟维司群 (N=120)
缓解持续时间*#		
中位数 (月, 范围)	NR (1.7, 12.1+)	7.7 (1.8, 13.9+)
至再次化疗开始时间		
中位数 (月, 95% CI)	NR	14.2 (9.7, NR)
风险比 (95% CI) [1]	0.47 (0.318, 0.686)	

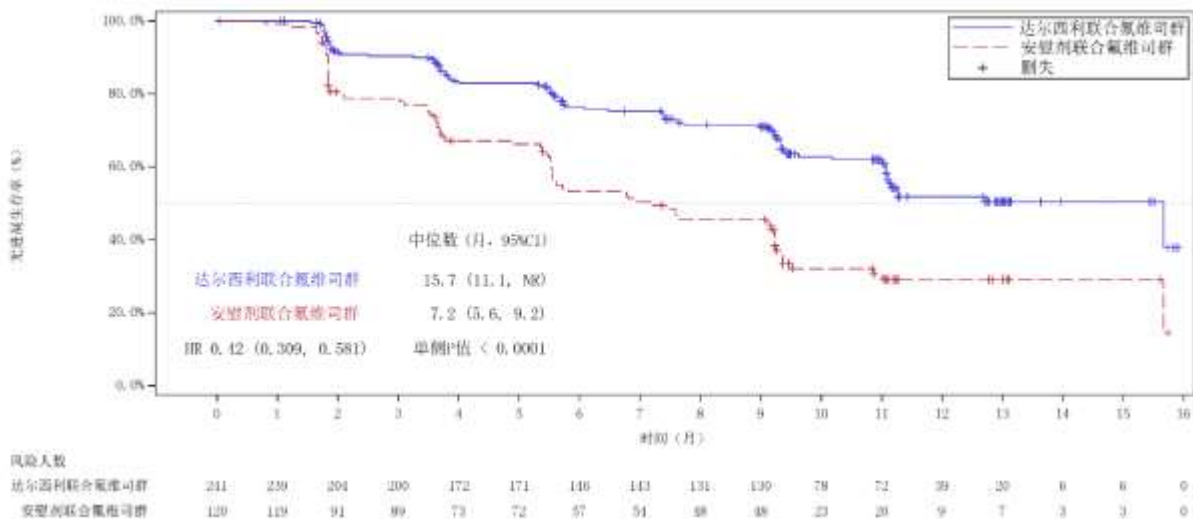
*研究者参照 RECIST 1.1 标准评估; #最佳总体疗效为确认的完全或部分缓解的患者; +表示删失;

NR=未达到; CI=置信区间;

[1] 风险比基于以随机系统内脏转移 (是; 否)、绝经状态 (绝经后; 绝经前或围绝经期) 为分层因素的 Cox 比例风险模型。

[2] 单侧 p 值基于以随机系统内脏转移 (是; 否)、绝经状态 (绝经后; 绝经前或围绝经期) 为分层因素的分层 Log-rank 检验。

图 1 研究者评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线 (FAS)



【药理毒理】

药理作用

达尔西利是一种周期蛋白依赖性激酶4和6 (CDK4和6) 的抑制剂。达尔西利可降低CDK4和6信号通路下游的视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 磷酸化水平, 并诱导细胞G1期阻滞, 从而抑制Rb阳性肿瘤细胞的增殖。

毒理研究

遗传毒性

达尔西利Ames试验和体外CHL细胞染色体畸变试验结果均为阴性, 小鼠体内微核试验结果为阳性。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前28天至交配时，雌性大鼠于交配前14天至妊娠第6天分别经口给予达尔西利10、30、100 mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于临床最大推荐剂量（MRHD）150 mg/天的0.65、1.9、6.5倍）。100 mg/kg/天剂量组可见雄性大鼠体重增长缓慢伴随摄食量下降，睾丸相对重量升高，以及妊娠雌性大鼠体重增长缓慢，各剂量组均未见对生殖功能和胚胎发育产生不良影响。雄性和雌性大鼠生育力和早期胚胎发育的未见不良反应剂量（NOAEL）均为100 mg/kg/天。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予达尔西利50、100、200 mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于MRHD的3.2、6.5、12.9倍），孕鼠可见剂量相关性的体重增长减慢和摄食量降低，胎仔可见活胎重量、顶臀长降低，骨化点减少和骨化延迟，200 mg/kg/天剂量组可见母体死亡、胎仔尾长减短和脑室扩大增多。妊娠兔于器官发生期经口给予达尔西利3、10、30 mg/kg/天（以AUC_{last}计，分别相当于MRHD的0.13、1.7、9.6倍），30 mg/kg/天剂量组可见胎兔窝重、平均胎重降低，死胎率增加，兔胚胎-胎仔发育毒性NOAEL为10 mg/kg/天。达尔西利可透过胎盘屏障。

致癌性

达尔西利尚未开展致癌性研究。

【药代动力学】

在一项达尔西利单药 I 期研究（SHR6390-I-101）和一项达尔西利联合用药的 Ib/II 期研究（SHR6390-Ib/II-201）中分别考察了达尔西利单药及联合氟维司群用药在晚期乳腺癌患者中的药代动力学特征，共计 80 例患者。另外，在健康受试者中考察了达尔西利的物质平衡及生物转化以及食物对达尔西利药代动力学的影响。

吸收

乳腺癌患者单次口服 150 mg 达尔西利，达尔西利的中位达峰时间约为 3.5 h。每日 1 次连续服药 7 天，达尔西利血药浓度基本达稳态。达尔西利 150 mg 与

氟维司群联用时，稳态下达尔西利中位达峰时间为 4.0 h，几何平均（CV%）峰浓度为 153 ng/mL（40.8%），几何平均（CV%）谷浓度为 79.2 ng/mL（47.9%），连续服用 21 天，达尔西利蓄积比约为 2.7，在体内存在一定蓄积。

食物影响

24 例健康受试者分别于高脂餐后及空腹状态下单次口服 150 mg 达尔西利。与空腹服药相比，餐后服药达尔西利的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高了 56.9%、38.6% 和 37.5%。结合达尔西利临床用药的安全性和暴露量数据，推荐空腹口服给药。

分布

达尔西利的平均人血浆蛋白结合率为 $(87.6 \pm 0.781)\%$ ，且在 40 ~ 1000 ng/mL 浓度范围内无浓度依赖性。达尔西利体内分布广泛，乳腺癌患者单次口服 150 mg 达尔西利，几何平均（CV%）表观分布容积为 5230 L（71.2%）。

消除

乳腺癌患者单次口服 150 mg 达尔西利，达尔西利的几何平均（CV%）消除半衰期为 51.4 h（23.2%），几何平均（CV%）表观清除率为 70.5 L/h（51.9%）。

代谢

体外研究表明，CYP3A4 是达尔西利人肝微粒体代谢产物生成的主要途径，CYP2C9 和 CYP2C8 也介导了部分代谢反应。6 例健康男性受试者单次口服 150 mg [^{14}C]达尔西利后，原形药物达尔西利在血浆、尿液和粪便中均是主要药物相关物质。达尔西利在人体内的主要代谢位点为吡啶并嘧啶的甲基以及乙酰基取代基、环戊烷以及哌啶环，主要代谢途径有氧化、葡萄糖醛酸结合以及硫酸结合。

排泄

6 例健康男性受试者单次口服 150 mg [^{14}C]达尔西利后，尿粪中放射性物质的平均总回收率可达 94.6%，其中粪便排泄占给药剂量的 71.9%，尿液排泄占给

药剂量的 22.7%。

潜在影响药动力学参数的因素

基于一项包括 318 例晚期乳腺癌患者的群体药代动力学分析，体重和氟维司群联合给药对达尔西利的表观清除率和中央室表观分布容积均有影响。表观清除率和中央室表观分布容积随体重增加而增加。与单药相比，联合氟维司群用药后达尔西利的表观清除率和中央室表观分布容积降低。上述影响是否具有临床意义尚待进一步验证。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

达尔西利尚无儿童与青少年人群的临床试验数据。

肝功能不全

尚未开展达尔西利在肝功能不全患者中的药代动力学研究。

基于一项包括 318 例肝功能正常或轻度异常的晚期乳腺癌患者的群体药代动力学分析，未见肝功能相关指标（如丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、白蛋白等）对达尔西利的表观清除率和中央室表观分布容积有明显影响。

肾功能不全

尚未开展达尔西利在肾功能不全患者中的药代动力学研究。

基于一项包括 318 例肾功能正常或轻度异常的晚期乳腺癌患者的群体药代动力学分析，未见肾功能相关指标（如肌酐、肌酐清除率等）对达尔西利的表观清除率和中央室表观分布容积有明显影响。

【贮藏】

密封，不超过25℃保存。

【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片加药用铝箔热合密封包装。(1) 50mg: 14片/板, 3板/盒; (2) 125mg: 7片/板, 3板/盒; (3) 150mg: 7片/板, 3板/盒。

【有效期】

18个月。

【执行标准】

暂无

【批准文号】

暂无

【药品上市许可持有人】

名称: 江苏恒瑞医药股份有限公司

注册地址: 连云港经济技术开发区黄河路 38 号

邮政编码: 222047

联系方式: 800-8283900 400-8283900

传 真: 0518—85463261

网 址: <http://www.hrs.com.cn>

【生产企业】

企业名称: 江苏恒瑞医药股份有限公司

生产地址: 连云港经济技术开发区临港产业区东晋路

邮政编码: 222000

联系方式: 800-8283900 400-8283900

传 真: 0518—85463261

网 址: <http://www.hrs.com.cn>