SPRYCEL达沙替尼[dasatinib])口服用片使用说明书2010年10月版

译自:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021986s7s8lbl.pdf

说明书修改史:

10/28/2010　新或修改适应证;补充临床资料支持疗效;修改说明书

05/21/2009　新给药方案

11/08/2007 补充临床资料支持疗效

11/08/2007新给药方案

06/28/2006首次批准说明书

美国食品和药品监督管理局2010年10月28日批准Sprycel(达沙替尼)治疗一种罕见血癌当首次被诊断时。此癌被称为费城染色体阳性慢性粒性白血病慢性期(Ph+ CP-CML)是一种缓慢进展的与遗传异常关联的血液和骨髓疾病。

其它被FDA-批准的其它药物治疗各种形式的CML包括2001年5月批准的Gleevec(伊马替尼),和2007年批准的Tasigna(尼罗替尼[nilotinib])。

FDA许可优先审评Sprycel对Ph+ CP-CML。

这是在加速批准下被批准对Ph+ CP-CML的第三个药物。

FDA的药品评价和研究中心肿瘤产品室主任Richard Pazdur, M.D.博士说“这些药物对CML患者生命有急剧变化”“来自CML附加研究的结果继续证实在疾病较早期研究癌症药物的重要性”。

新闻来源:http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-additional-medical-indication-sprycel-2382.html

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用SPRYCEL所需全部资料。见SPRYCEL完整处方资料。

最初美国批准:2006

----------最近重要修改----------

红色表示新修改部分

适应证和用途(1) 10/2010

剂量和给药方法，对不良反应剂量调整(2.3) 10/2010

警告和注意事项，

出血相关事件(5.2) 10/2010
充血性心衰，左室功能不全，和心肌梗死(5.5) 10/2010

----------适应证和用途----------

SPRYCEL是一种激酶抑制剂适用于下列治疗

(1)新诊断的有费城染色体-

阳性(Ph+)慢性期慢性粒细胞白血病(CML)成年。将需要正进行试验和进一步资料确定长期结局。(1, 14)

(2)有慢性，加速，或粒性或淋巴原始细胞期Ph+CML对既往治疗包括伊马替尼[imatinib]有耐药或不能耐受的成年。(1, 14)

(3)有费城染色体-

阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)对既往治疗耐药或不能耐受的成年。(1, 14)

----------剂量和给药方法----------

(1)慢性期CML:100 mg每天1次。(2)

(2)加速期CML，粒性或淋巴原始细胞期CML，或Ph+ALL:140 mg每天1次。(2)

口服给药，有或无进餐。不要弄碎或切片。(2)

----------剂型和规格----------

片剂:20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 和140 mg。(3, 16)

----------禁忌证----------

无。(4)

----------警告和注意事项----------

骨髓抑制:可能发生严重血小板减少, 中性粒细胞减少, 和贫血和需要中断给药或减量。定期监测完全血细胞计数。(2.3, 5.1, 6.1)

出血相关事件(大多数伴随严重血小板减少):曾发生CNS和胃肠道出血, 包括死亡。严重出血可能需要中断治疗和输血。在需要抑制血小板功能或抗凝剂药物患者中慎用SPRYCEL。(5.2, 6.1)

液体潴留:SPRYCEL伴随液体潴留, 有时严重, 包括腹水, 水肿, 和胸和心包积液。用适当支持治疗措施处理。(5.3, 6.1)

QT延长:在已经或可能发生QT间隔延长患者中慎用SPRYCEL。(5.4)

充血性心衰, 左室功能不全和心肌梗死:监查患者对与心功能不全一致征象和症状和适当治疗。(5.5, 6.1)

当给予妊娠妇女可能危害胎儿, 应忠告妇女对胎儿潜在危害和避免成为怀孕。(5.6, 8.1)

----------不良反应----------

有新诊断的慢性期CML患者中最常见不良反应(≥10%)包括骨髓抑制, 液体潴留, 腹泻, 头痛, 肌肉骨骼痛, 和皮疹。在有耐药或不能耐受对既往伊马替尼治疗患者中最常见不良反应(≥20%)包括骨髓抑制, 液体潴留事件, 腹泻, 头痛, 呼吸困难, 皮疹, 疲劳, 恶心, 和出血。(6.1)

为报告怀疑不良反应, 联系Bristol-Myers Squibb公司电话1-800-721-5072或FDA电话1-800-FDA-1088或www.fda.gov/medwatch

----------药物不良反应----------

(1)CYP3A4抑制剂:可能增加达沙替尼药物水平和应避免。如不能避免同时给药,严密监视和考虑减低SPRYCEL剂量。(2.1, 7.1)

(2)CYP3A4诱导剂:可能减低达沙替尼药物水平。如不能避免同时给药,考虑增加SPRYCEL剂量。(2.1, 7.2)

(3)抗酸药:可能减低达沙替尼药物水平。避免同时给药,如需要,SPRYCEL给药前至少2小时或后2小时给予抗酸药,(7.2)

(4)H2拮抗剂/质子泵抑制剂:可能减低达沙替尼药物水平,考虑抗酸药代替H2拮抗剂或质子泵抑制剂。(7.2)

----------在特殊人群中使用----------

- 肝损伤:在有肝损伤患者中慎用SPRYCEL。(8.6)

完整处方资料红色表示新修改部分

1 适应证和用途

SPRYCEL® (达沙替尼)适用于有以下成年的治疗

(1)新诊断的费城染色体-阳性(Ph+)在慢性期慢性粒细胞白血病(CML)。SPRYCEL的有效性是根据细胞遗传学缓解和重要分子学缓解率[见临床研究(14.1)]。将需要正在进行的试验和进一步资料确定长期结局。

(2)对既往治疗包括伊马替尼耐药或对不能耐受的慢性,加速,或粒性或淋巴原始细胞期Ph+CML。

(3)对既往治疗耐药或不能耐受的费城染色体-

阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)。

2 剂量和给药方法

对慢性期CML推荐的SPRYCEL起始剂量是100 mg口服给药每天1次。对加速期CML，粒性或淋巴原始细胞期CML，或Ph+ALL推荐的SPRYCEL起始剂量是140 mg口服给药每天1次。不要弄碎或切片;应吞服整片。可与或不与进餐服用SPRYCEL，或早晨或傍晚。

在临床研究中，用SPRYCEL治疗是继续直至疾病进展或直至患者再不能耐受。尚未曾研究达到完全细胞遗传学缓解(CCyR)后停止治疗的效应。

2.1 剂量修饰调整

同时给予强CYP3A4诱导剂:同时使用强CYP3A4诱导剂可能减低达沙替尼血浆浓度和应避免(如，地塞米松[dexamethasone]，苯妥英[phenytoin]，卡马西平[carbamazepine]，利福平[rifampin]，利福布丁[rifabutin]，苯巴比妥[Phenobarbital])。圣约翰草[St. John's Wort]可能难以预测地减低达沙替尼血浆浓度和应避免。如患者必须同时给予一种强CYP3A4诱导剂，根据药代动力学研究，应考虑增加SPRYCEL剂量，如SPRYCEL剂量增加，应小心监查患者毒性[见药物不良反应(7.2)]。

同时给予强CYP3A4抑制剂:CYP3A4抑制剂(如，酮康唑[ketoconazole]，伊曲康唑[itraconazole]，克拉霉素[clarithromycin]，阿扎那韦[atazanavir]，印地那韦[indinavir]，萘法唑酮[nefazodone]，那非那韦[nelfinavir]，利托那韦[ritonavir]，沙奎那韦[saquinavir]，泰利霉素[telithromycin]，和伏立康唑[vori

conazole])可能增加达沙替尼血浆浓度。葡萄柚汁可能也增加达沙替尼的血浆浓度和应避免同时使用。

如可能，建议选择一个备用同时服用药物无或最小酶抑制潜能。如SPRYCEL必须与一种强CYP3A4抑制剂给药，应考虑减低剂量。根据药代动力学研究，对服用SPRYCEL 100 mg每天患者服用剂量减低至每天20 mg。对患调整曲线下面积(AUC)至无CYP3A4抑制剂观察到的范围。但是，接受强CYP3A4抑制剂患者的这些调整剂量没有临床资料。如剂量减低后不能耐受，或必须停止强CYP3A4抑制剂，或应停止SPRYCEL直至停止用抑制剂治疗。当强抑制剂被停止，在增加SPRYCEL剂量前应允许有约一周清洗期。[见药物相互作用(7.1).]

2.2 剂量递增

在成年CML和Ph+ALL患者的临床研究中，剂量递增至140 mg每天1次(慢性期CML)或在推荐剂量未达到血液学或细胞遗传学缓解患者中允许给予180 mg每天1次(晚期CML和Ph+ALL)。

2.3 对不良反应调整剂量

骨髓抑制

在临床研究中，用中断给药，减低剂量，或终止研究治疗处置骨髓抑制。有顽固性[耐药]骨髓抑制患者中使用造血生长因子。在表1中总结了剂量修饰的指导。

表1:对中性粒细胞减少和血小板减少调整剂量

慢性期CML (起始剂量100 mg 每天1次)	ANC* <0.5 × 10^9/L 或 血小板<50 × 10^9/L	1.停止SPRYCEL直至ANC ≥1.0 × 10^9/L和血小板≥50 × 10^9/L。 2.如在≤7天恢复用原始起始剂量SPRYCEL治疗。 3.如血小板 <25 × 10^9/L或ANC <0.5 × 10^9/L复发>7天，重复步骤1和在对第2次发作减低剂量至80 mg每天1次恢复SPRYCEL。对第3次发作，进一步减低剂量至50 mg每天1次(对新诊断的患者)或终止SPRYCEL(对既往治疗耐药或不能耐受包括伊马替尼患者)。
加速期CML， 原始细胞期CML 和Ph+ ALL (起始剂量140 mg每天1次)	ANC* <0.5 × 10^9/L 或 血小板<10 × 10^9/L	1.核查血细胞减少是否与白血病(骨髓抽吸或活检)有关。 2.如血细胞减少与白血病无关，停止SPRYCEL直至ANC ≥1.0 × 10^9/L和血小板 ≥20 × 10^9/L和在原起始剂量恢复。 3.如血细胞减少复发，重复步骤1和减低剂量至100 mg每天1次恢复SPRYCEL(第2次发作)或80 mg每天1次(第3次发作)。 4.如血细胞减少与白血病有关，考虑剂量递增至180 mg每天1次

*ANC：嗜中性粒细胞绝对计数

非-血液学不良反应

如随SPRYCEL使用发生一种严重非-

血液学不良反应，必须停止治疗直至事件已解决或改善。此后，适当时在减低剂量可恢复治疗取决于事件初始的严重性。

5 警告和注意事项

5.1 骨髓抑制

用SPRYCEL治疗伴随严重(NCI CTC

3或4级)血小板减少，中性细胞减少，和贫血。晚期CML或Ph+

ALL发生比慢性期CML患者更频。在一项剂量-

优化研究在对既往伊马替尼治疗和慢性期CML耐药或不能耐受患者中报道，用100 mg每天1次治疗患者比用其它给药方案患者报道3或4级骨髓抑制频数较低。

头2个月每周和其后每月，或如临床有指针时进行全血细胞计数。骨髓抑制一般可逆转和通常用暂停SPRYCEL或剂量减低处理[见剂量和给药方法(2.3)和不良反应(6.1)]。

5.2 出血相关事件

在人受试者中除了引起血小板减少，达沙替尼在体外引起血小板功能障碍。在所有临床研究中，接受SPRYCEL患者1%发生严重中枢神经系统(CNS)出血，包括死亡。4%患者发生严重胃肠道出血，包括死亡，并且一般需要中断治疗和输血，2%患者中发生其它严重出血情况。大多数出血事件伴随严重血小板减少。

在初始SPRYCEL临床研究中，如果患者服用抑制血小板功能或抗凝剂的药物，患者被排出参加研究。在随后试验中，如果血小板计数是>50,000 - 75,000/ml，允许与SPRYCEL同时使用抗凝剂，阿司匹林和非甾体抗炎药物(NSAIDs)。如果患者需用抑制血小板功能或抗凝剂谨慎对待。

5.3 液体潴留

SPRYCEL伴随液体潴留。在临床试验中，报道10%患者严重液体潴留。<1%患者各报道腹水和全身水肿

。报道1%患者严重肺水肿。患者发生症状提示胸腔积液例如呼吸困难或干咳应用X-
线评价。严重胸腔积液可能需要胸腔穿刺和氧治疗。液体潴留事件典型地用支持疗法措施处理

that包括利尿药或短疗程皮质甾体。在剂量优化研究中，用每天1次给药比其它给药方案报道液体潴留事件频数较低。

5.4 QT延长

体外资料体提示达沙替尼有延长心室复极(QT间期)潜能。在临床研究中，2440例用SPRYCEL治疗CML患者中15例患者(<1%)报道QTc延长不良反应。22例患者(1%)经受QTcF >500

ms。在5项2期单组研究中，865例用SPRYCEL治疗白血病患者中，最大QTcF从基线平均变化范围7.0 ms至13.4 ms (90% CI上限)。

有或可能发生延长of

QTc患者谨慎给予SPRYCEL。这些包括有低钾血症或低镁血症患者，先天性长QT综合征患者，用抗心律失常药物或产生导致QT延长其它药物，和累积高剂量蒽环类治疗患者。给予SPRYCEL前纠正低钾血症或低镁血症。

5.5 充血性心衰，左室功能不全，和心肌梗死

258例服用SPRYCEL患者5.8%报道心脏不良反应，包括有心肌病，充血性心衰，舒张功能不全，致死性心肌梗死，和左室功能不全患者1.6%。监视患者与心功能不全一致的征象和症状和适当治疗。

5.6 妊娠中使用

妊娠类别D

当给予妊娠妇女SPRYCEL时可能引起胎儿危害。在非临床研究中，在大鼠和兔中，低于人接受治疗剂量达沙替尼观察到的血浆浓度时观察到胚胎-胎畜毒性，包括颅骨畸形。在妊娠妇女中没有SPRYCEL的适当和对照良好研究。应建议生育能力妇女当接受用SPRYCEL治疗避免成为妊娠[见在特殊人群中使用(8.1)]。

6 不良反应

在说明书的其它章节中更详细讨论以下不良反应:

(1)骨髓抑制[见剂量和给药方法(2.3)和警告和注意事项(5.1)]。

(2)出血相关事件[见警告和注意事项(5.2)]。

(3)液体潴留[见警告和注意事项(5.3)]。

(4)QT延长[见警告和注意事项(5.4)]。

(5)充血性心衰，左室功能不全，和心肌梗死[见警告和注意事项(5.5)]。

因为临床试验是在广泛不同条件下进行的，某药在临床试验观察到不良反应率不能与另一药临床试验直接比较而且可能不反映实践中观察到发生率。

下面描述反映在临床研究中暴露于SPRYCEL的资料：包括258例新诊断慢性期CML患者和2182例伊马替尼耐药或不能耐受CML或Ph+ ALL患者。

在新诊断慢性期CML试验中，中位治疗时间是18个月；每天剂量中位均数是99 mg。

在伊马替尼耐药或不能耐受CML或Ph+ ALL临床试验中，患者曾随访最少2年(开始剂量100 mg每天1次，140 mg每天1次，50 mg每天2次，或70 mg每天2次)。慢性期CML和对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受患者中，用SPRYCEL 100 mg每天1次治疗中位时间为24个月(范围1－33个月)。用SPRYCEL 140 mg每天1次治疗中位时间为15个月(范围0.03－36个月)。对加速期CML，3个月(范围0.03－29个月)对粒性原始细胞期CML，和对淋巴原始细胞 CML为3个月(范围0.1－10个月)。

大多数SPRYCEL-治疗患者有时经受不良反应。在新诊断慢性期CML试验中，SPRYCEL-治疗患者6%因不良反应终止药物。对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受患者中，因不良反应的终止率，慢性期CML为15%，加速期CML为16%，粒性原始细胞期CML为15%，淋巴原始细胞期CML为8%，和Ph+ ALL为8%。在对既往伊马替尼治疗和慢性期CML耐药或不能耐受患者的一项剂量-优化研究中，用100

mg每天1次治疗患者比用其它给药方案治疗患者因不良反应终止率较低(分别为10%和16%)。

新诊断慢性期CML患者中报道≥10%的最频报道不良反应包括骨髓抑制，液体潴留事件(胸腔积液，表浅局部水肿，全身水肿)，腹泻，头痛，肌肉骨骼痛，和皮疹。31例患者报道胸腔积液(见表2)。

对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受≥20%患者最频报道的不良反应包括骨髓抑制，液体潴留事件，腹泻，头痛，呼吸困难， 皮疹，疲乏，恶心，和出血。

新诊断慢性期CML患者最频报道的严重不良反应包括胸腔积液(2%)，出血(2%)，充血性心衰(1%)，和发热(1%)。对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受患者最频报道的严重不良反应包括胸腔积液(11%)，肠道出血(4%)，发热性中性细胞减少(4%)，呼吸困难(3%)，肺炎(3%)，发热(3%)，腹泻(3%)，感染(2%)，充血性心衰/心功能不全(2%)，心包积液(1%)。和CNS出血(1%)。

6.1 慢性粒性白血病(CML)

表2中显示新诊断慢性期CML患者至少10%患者报道的不良反应(除外实验室异常)而表3是对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受CML患者.

表2：新诊断慢性期CML患者报道≥10%的不良反应

	所有级别		3/4级	
	SPRYCEL (n=258)	伊马替尼 (n=258)	SPRYCEL (n=258)	伊马替尼 (n=258)
愿用名词	患者百分率（%）			
液体潴留	23	43	1	1
胸腔积液	12	0	<1	0
表浅局部水肿	10	36	0	<1
全身水肿	3	7	0	0
充血性心衰/23心功能不全[a]	2	1	<1	<1
心包积液	2	<1	<1	0
肺高压	1	0	0	0
肺水肿	<1	0	0	0
腹泻	18	19	<1	1
头痛	12	10	0	0
肌肉骨骼痛	12	16	0	<1
皮疹[b]	11	17	0	1
恶心	9	21	0	0
疲乏	8	11	<1	0
肌肉痛	6	12	0	0
出血[c]	6	5	1	1
肠道出血	2	<1	1	0
其它出血[d]	5	5	0	1
CNS出血	0	<1	0	<1
呕吐	5	10	0	0
肌肉炎症	4	19	0	<1

[a]包括急性心衰，充血性心衰，心肌病，舒张期功能障碍，射血分数减低，和左室功能不全。
[b]包括红斑，多形红斑，皮疹，全身皮疹，皮疹黄斑，丘疹，脓疱疹，表皮剥脱，和水疱疹。
[c] 频数<10%有特殊意义的不良反应。
[d]包括结膜出血，耳出血，瘀斑，鼻出血，眼出血，牙龈出血，血肿，血尿，咯血，腹腔内血肿，瘀点,，巩膜出血，子宫出血，和阴道出血。

表3：CML耐药或不能耐受既往伊马替尼治疗，≥10%患者报道的不良反应

	100 mg 1天1次		140 mg 1天1次					
	慢性 (n=165)		加速 (n=157)		粒性原始细胞 (n=74)		淋巴原始细胞 (n=33)	
愿用名词	所有级	3/4级	所有级	3/4级	所有级	3/4级	所有级	3/4级
	患者百分率(%)							
液体潴留	34	4	35	8	34	7	21	6
表浅局部水肿	18	0	18	1	14	0	3	0
胸腔积液	18	2	21	7	20	7	21	6
全身水肿	3	0	1	0	3	0	0	0
心包积液	2	1	3	1	0	0	0	0
充血性心衰/心功能不全a	0	0	0	0	4	0	0	0
肺水肿	0	0	1	0	4	3	0	0
头痛	33	1	27	1	18	1	15	3
腹泻	27	2	31	3	20	5	18	0
疲乏	24	2	19	2	20	1	9	3
呼吸困难	20	2	20	3	15	3	3	3
肌肉骨骼痛	19	2	11	0	8	1	0	0
恶心	18	1	19	1	23	1	21	3
皮疹b	17	2	15	0	16	1	21	0
肌肉痛	13	0	7	1	7	1	3	0
关节痛	12	1	10	0	5	1	0	0
感染(包括细菌,病毒,真菌和未说明)	12	1	10	6	14	7	9	0
腹痛	12	1	6	0	8	3	3	0
出血	11	1	26	8	19	9	24	9
肠道出血	2	1	8	6	9	7	9	3
CNS出血	0	0	1	1	0	0	3	3
呕吐	7	1	11	1	12	0	15	0
发热	5	1	11	2	18	3	6	0
发热性中性细胞减少	1	1	4	4	12	12	12	12

[a]包括心室功能不全，心衰，充血性心衰，心肌病，充血性心肌病，舒张期功能障碍，射血分数减低,和心室衰竭。
[b]包括药疹，红斑，多形红斑，皮肤红变，剥脱性皮疹，全身红斑，生殖器皮疹，热皮疹，粟丘疹，皮疹，红斑性皮疹，滤泡疹，全身皮疹，皮疹黄斑，斑丘疹，丘疹，皮疹瘙痒，脓疱疹，表皮剥脱，皮肤刺激，水疱性荨麻疹，和水疱疹.

实验室异常

所有患者群中常报道骨髓抑制。晚期CML患者3或4级中性细胞减少，血小板减少，和贫血的频数较高于慢性期CML患者(表4和5)。有正常基线实验室值患者以及有预先存在实验室异常患者均报道骨髓抑制。

经受严重骨髓抑制患者中，在给药中断或减低;永远终止治疗后一般恢复，新诊断慢性期CML患者发生2%和对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受患者为5%[见警告和注意事项(5.1)]。

所有期CML患者中都报道3级或4转氨酶或胆红素的升高和3或4级低钙血症，低钾

血症，和低磷酸盐血症但是有粒性或淋巴原始细胞期CML患者中报道频数增加。

转氨酶或胆红素升高寻常用减低剂量或中断给药处理。SPRYCEL治疗疗程期间发生3或4级低钙血症患者口服补钙常有恢复。

表4中显示新诊断慢性期CML患者中报道的实验室异常。在该患者群没有由于生化实验室参数终止SPRYCEL治疗。

表4：新诊断慢性期CML患者中 CTC 3/4级实验室异常

	SPRYCEL(n=258)	伊马替尼(n=258)
	患者百分率(%)	
血液学参数		
中性细胞减少	22	20
血小板减少	19	10
贫血	11	7
生化参数		
低磷酸盐血症	5	24
低钾血症	0	2
低钙血症	3	2
SGPT(ALT)升高	<1	1
升高SGOT (AST)	<1	1
胆红素升高	1	0
肌酐升高	<1	1

CTC级别：中性细胞减少(3级 ≥0.5–<1.0 × 10^9/L，4级 <0.5 × 10^9/L)；血小板减少(3级 ≥25–<50 × 10^9/L，4级<25 × 10^9/L)；贫血(血红蛋白3级 ≥65–<80 g/L，4级 <65 g/L)；肌酐升高(3级 >3–6 × 正常范围上限(ULN)，4级 >6 × ULN)；胆红素升高(3级 >3–10 × ULN，4级 >10 × ULN)； SGOT或SGPT升高(3级 >5–20 × ULN，4级 >20 × ULN)；低钙血症(3级 <7.0–6.0 mg/dL，4级 <6.0 mg/dL)；低磷酸盐血症(3级 <2.0–1.0 mg/dL，4级 <1.0 mg/dL)；低钾血症(3级 <3.0–2.5 mmol/L，4级 <2.5 mmol/L)。

表5中按病期显示对伊马替尼耐药或不能耐受CML患者接受推荐开始剂量SPRYCEL报道实验室异常。

表5：在CML临床研究中：对既往伊马替尼治疗耐药或不能耐受CTC 3/4级实验室异常

	慢性期CML	晚期CML 140 mg 1天1次		
	100 mg1天1次 (n=165)	加速期 (n=157)	粒性原始细胞期 (n=74)	淋巴原始细胞期 (n=33)
	患者百分率 (%)			
血液学参数				
中性细胞减少	36	58	77	79
血小板减少	23	63	78	85
贫血	13	47	74	52
生化参数				
低磷酸盐血症	10	13	12	18
低钾血症	2	7	11	15
低钙血症	<1	4	9	12
SGPT(ALT)升高	0	2	5	3
SGOT(AST)升高	<1	0	4	3
胆红素升高	<1	1	3	6
肌酐升高	0	2	8	0

CTC级别：中性细胞减少(3级 ≥0.5–<1.0 × 10^9/L，4级 <0.5 × 10^9/L)；血小板减少 (3级 ≥25–<50 × 10^9/L，4级 <25 × 10^9/L)；贫血(血红蛋白3级 ≥65–<80 g/L，4级 <65 g/L)；肌酐升高(3级 >3–6 × 正常范围上限(ULN)，4级 >6 × ULN)；胆红素升高；(3级 >3–10 × ULN，4级 >10 × ULN)； SGOT或SGPT升高(3级 >5–20 × ULN，4级 >20 × ULN)；低钙血症(3级 <7.0–6.0 mg/dL，4级 <6.0 mg/dL)；低磷酸盐血症(3级 <2.0–1.0 mg/dL，4级 <1.0 mg/dL)；低钾血症(3级 <3.0–2.5 mmol/L，4级 <2.5 mmol/L).

6.2 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ ALL)

在临床研究中总共135例Ph+ ALL患者用SPRYCEL治疗。治疗中位时间是3个月(范围0.03 - 31个月)。Ph+ ALL患者的安全性谱形与淋巴原始细胞期CML患者相似。最频报道的不良反应包括液体潴留事件例如胸腔积液(24%)和浅表水肿(19%)，和胃肠道疾患例如腹泻(31%)，恶心(24%)，和呕吐(16%)。出血(19%)，发热(17%)，皮疹(16%)，和呼吸困难(16%)也频报道。最频报道的严重不良反应包括胸腔积液(11%)，肠道出血(7%)，发热性中性细胞减少(6%)，感染(5%)，发热(4%)，肺炎(3%)，腹泻(3%)。恶心(2%)，呕吐(2%)，和结肠炎(2%)。

6.3 从临床试验另外资料

在SPRYCEL临床研究中患者报道以下不良反应，按频数1% - <10%，0.1% - <1%，或<0.1%。根据临床关联性包括这些事件。

胃肠道疾患：1% - <10% -

粘膜炎症（包括粘膜炎/口腔炎），呼吸困难。腹胀，便秘，胃炎，结肠炎（包括

中性粒细胞减少结肠炎），口软组织疾患；0.1% - <1% -

腹水，吞咽困难，肛裂，上胃肠道溃疡，食道炎，胰腺炎；<0.1% -

蛋白质丢失胃肠病。

一般疾患和给药部位情况：1% - <10% - 虚弱，疼痛，胸痛，寒战；0.1% - <1% -

无力，温度不耐受性。

皮肤和皮下组织疾患：1% - <10% -

瘙痒，脱发，痤疮，干皮肤，多汗症，荨麻疹，皮炎（包括湿疹）；0.1% - <1% -

色素疾患，皮肤溃疡，大疱性情况，光敏感，指甲疾患，急性发热性中性皮肤病，

脂膜炎，掌-足红肿热痛综合征。

呼吸，胸，和纵隔疾患：1% - <10% - 咳嗽。肺浸润，肺炎，肺高压；0.1% - <1% -

哮喘，支气管炎；<0.1% - 急性呼吸窘迫综合征。

神经系统疾患：1% - <10% -

神经病变（包括周围神经病变），眩晕，味觉障碍，嗜睡；0.1% - <1% -

健忘症，震颤，晕厥；<0.1% - 抽搐，脑血管意外，短暂缺血发作，视神经炎。

血和淋巴系统疾患：1% - <10% - 全血细胞减少；<0.1% - 纯红细胞再生障碍。

肌肉骨骼和结缔组织疾患：1% - <10% - 肌肉无力；0.1% - <1% -

肌肉骨骼僵硬，横纹肌溶解；<0.1% - 肌炎。

调查研究：1%－<10% －体重增加；0.1%－<1% － 血磷酸肌酸增加。

感染和虫染：1%－<10% －
肺炎（包括细菌性，病毒，和真菌），上呼吸道感染/炎症，疱疹病毒感染，小肠结肠炎感染；0.1%－<1% － 脓毒血症（包括致命结局）。

代谢和营养疾患：1%－<10% － 厌食，食欲紊乱；0.1%－<1% －
高尿酸血症，低白蛋白血症。

心脏疾患：1%－<10% － 心律失常（包括心动过速），心悸；0.1%－ <1% －
心绞痛，心脏肥大，心包炎，心室心律失常（包括心室心动过速）；<0.1% －
肺源性心脏病，心肌炎，急性冠状动脉综合征。

眼疾患：1%－<10% －
视力障碍（包括视力紊乱，视力模糊，和视力下降），干眼；0.1% －<1% －
结膜炎。

血管疾患：1%－<10% － 脸红，高血压；0.1%－<1% －
低血压，血栓性静脉炎；<0.1% － 网状青斑。

精神疾患：1%－<10% － 失眠，抑郁；0.1%－<1% －
焦虑，影响不稳定性，混乱状态，性欲减低。

生殖系统和乳腺疾患：0.1%－<1% － 男性女性乳房，月经不规则。

损伤，中毒，和手术并发症：1%－<10% －挫伤。

耳和迷路疾患：1%－<10% － 耳鸣； 0.1%－<1% － 眩晕。

肝胆疾患:0.1%-<1% - 胆汁淤积,胆囊炎,肝炎。

肾和泌尿疾患:0.1%-<1% - 尿频,肾衰,蛋白尿。

肿瘤良性,恶性,和未说明: 0.1%-<1% - 肿瘤溶解综合征.

免疫系统疾患:0.1%-<1% - 超敏感性(包括红斑结节)。

6.4 上市后经验

批准SPRYCEL使用后曾确定下列另外不良反应。因为这些反应来自不确定大小人群自愿报告,不可能可靠估计其频数或确定与药物暴露因果相互关系。

心脏疾患:心房纤颤/心房扑动

血管疾患:血栓形成/栓塞(包括肺栓塞,身静脉血栓形成)

呼吸,胸,和纵隔疾患:间质性肺疾病

7 药物相互作用

7.1 可能增加达沙替尼血浆浓度的药物

CYP3A4抑制剂:

达沙替尼是CYP3A4的一种底物。在一项18例实体瘤患者研究,20-mg SPRYCEL每天1次与200 mg of
酮康唑每天2次共同给药分别增加达沙替尼Cmax和AUC四-和五-倍,

SPRYCEL和抑制CYP3A4药物同时使用可能增加达沙替尼暴露和应避免。在接受SPRYCEL治疗患者,如不能避免全身给予强CYP3A4抑制剂应密监视毒性和应考虑减低SPRYCEL剂量[见剂量和给药方法(2.1)]。

7.2 可能降低达沙替尼血浆浓度药物

CYP3A4诱导剂:当给予早晨剂量SPRYCEL接着8天连续傍晚给予600 mg利福平，一种强CYP3A4诱导剂，达沙替尼的平均Cmax和AUC分别减低81%和82%。应考虑酶诱导潜能较低药物。如SPRYCEL必须与CYP3A4诱导剂给药应考虑增加SPRYCEL[见剂量和给药方法(2.1)]。

抗酸药:非临床资料证实达沙替尼的溶解度是pH依赖性。在一项24例健康受试者研究中，在次50-mg剂量SPRYCEL前2小时给予30 mL氢氧化铝/氢氧化镁，沙替尼AUC伴随无相关变化;但是，达沙替尼Cmax增加26%。当相同受试者30 mL的氢氧化铝/氢氧化镁与50-mg剂量SPRYCEL同时给药观察到达沙替尼AUC减低55%和Cmax减低%。应避免SPRYCEL与抗酸药同时给药。如需要抗酸药治疗，抗酸药剂量应至少在SPRYCEL给药前2小时或2小时后给予。

H2拮抗剂/质子泵抑制剂:H2拮抗剂或质子泵抑制剂(如，法莫替丁[famotidine]和奥美拉唑[omeprazole])长期抑制胃酸分泌很可能减低达沙替尼暴露。在一项24例健康受试者研究中，法莫替丁后10小时给予单次50-mg剂量SPRYCEL，达沙替尼AUC和Cmax分别减低61%和63%。在一项14例健康受试者研究中，在给予40-mg奥美拉唑剂量22小时后，稳态时给予单次100-mg剂量SPRYCEL达沙替尼AUC和Cmax分别减低43%和42%。建议不要同时使用H2拮抗剂或质子泵抑制剂与SPRYCEL。抗酸药的使用(SPRYCEL给药前至少2小时或其后2小时)接受SPRYCEL治疗患者中应考虑替代H2拮抗剂或质子泵抑制剂。

7.3 药物血浆浓度可能被达沙替尼改变

CYP3A4底物:一项54例健康受试者单剂量研究的资料表明辛伐他汀[simvastatin

], 一种CYP3A4底物, 当辛伐他汀与单次100-

mg剂量SPRYCEL联合给药时, 辛伐他汀的平均Cmax和AUC分别增加37%和20%。所以, 接受SPRYCEL患者应慎用已知有治疗指数窄的CYP3A4底物, 例如阿芬太尼[alfentanil], 阿司咪唑[astemizole], 特非那定[terfenadine],, 西沙必利[cisapride], 环孢霉素[cyclosporine], 芬太尼[fentanyl], 匹莫齐特[pimozide], 奎尼丁[quinidine], 西罗莫司[sirolimus], 他克莫司[tacrolimus], 麦角生物碱类[ergot alkaloids](麦角胺[ergotamine], 二氢麦角胺[dihydroergotamine])。

8 在特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别D

当给予妊娠妇女SPRYCEL可致胎儿危害。在妊娠妇女中无SPRYCEL的适当和对照良好研究。应建议有生育能力妇女对胎儿的潜在危害和避免成为妊娠。如妊娠期间使用SPRYCEL, 或如当用SPRYCEL时患者成为妊娠, 应忠告患者对胎儿的潜在危害。

在在大鼠和兔非临床研究中, 在血浆浓度低于人接受达沙替尼治疗剂量观察到的浓度观察到胚胎-

胎畜毒性。大鼠中观察到胎鼠死亡。在大鼠和兔二者中最低受试达沙替尼剂量(大鼠:2.5 mg/kg/day[15 mg/平方米/day]和兔:0.5 mg/kg/day[6 mg/平方米/day])导致胚胎-

胎畜毒性。在大鼠和兔中这些剂量分别产生母体AUC为105 ng•hr/mL(为女性在剂量70 mg每天2次人AUC的0.3-倍)和44 ng•hr/mL(人AUC的0.1-倍)。胚胎-

胎畜毒性包括在多个部位骨骼畸形(肩胛骨, 肱骨, 股骨, 桡骨, 肋骨, 锁骨), 骨化减低(胸骨;

胸，腰和骶骨脊椎骨;前抓指骨;盆腔;和舌骨体)，水肿，和小肝[microhepatia]。

8.3 哺乳母亲

不知道SPRYCEL是否排泄至人乳。因为许多药物被排泄至人乳和因为哺乳婴儿来自SPRYCEL潜在的严重不良反应，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定在小于18岁患者中SPRYCEL的安全性和疗效。

8.5 老年人使用

在新诊断慢性期CML研究中，25例患者(10%)是65岁和以上而7例患者(3%)是75岁和以上。在SPRYCEL的临床研究中对伊马替尼治疗耐药或不能耐受共2182例患者，其中547例(25%)是65岁和以上和105例(5%)是75岁和以上。老年和较年轻患者间未观察到疗效差别。年龄65岁以下患者比较，年龄65岁和以上患者是更可能经受毒性。

8.6 肝受损

在有正常肝功能健康志愿者和有中度(Child-Pugh类型B)和严重(Child-Pugh类型C)肝受损患者中评价肝受损对达沙替尼的药代动力学的影响。与有正常肝功能健康志愿者比较，在有肝受损患者中剂量归一化药代动力学参数降低。有肝受损患者无需调整剂量[见临床药理学(12.3)]。建议有肝受损患者当给予SPRYCE时谨慎小心。

8.7 肾受损

当前没有在肾功能受损患者中用SPRYCEL的临床研究。低于4%的达沙替尼及其代

谢物通过肾排泄。

10 药物过量

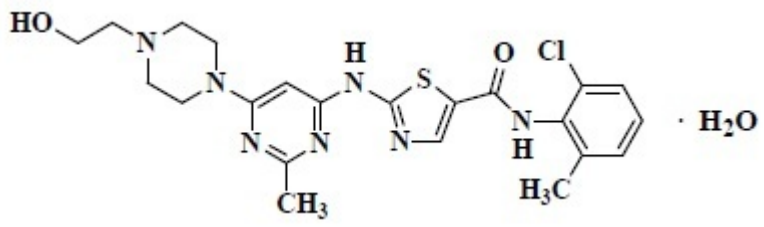
在临床研究中用 SPRYCEL过量的经验限于个别病例。报道在两例患者每天280 mg共一周药物过量而两例均发生严重骨髓抑制和出血。因为SPRYCEL伴随严重骨髓抑制[见警告和注意事项(5.1)和不良反应(6.1)], 摄入超过推荐剂量患者应密切监视骨髓抑制和给予适当支持治疗。

在动物中急性过量伴随心脏毒性. 心脏毒性的证据包括在啮齿类中单剂量 ≥100 mg/kg (600 mg/平方米)心室坏死和瓣膜/心室/心房出血。在猴中单剂量 ≥10 mg/kg (120 mg/平方米)有收缩和舒张血压增高的趋势。

11 一般描述

SPRYCEL(达沙替尼dasatinib)是一种激酶抑制剂。达沙替尼化学名是N-(2chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2- hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide,
一水化物。分子式为C22H26ClN7O2S •

H2O, 其相应分子量为506.02(一水化物)。无水游离碱有分子量488.01。达沙替尼有以下化学结构:



达沙替尼是白色至淡白色粉。原料药不溶于水和微溶于乙醇和甲醇。SPRYCEL片是白至淡白色, 双凸, 薄膜片含达沙替尼,
与下列无活性成分:乳糖一水化物, 微晶纤维素,

交联羧甲基纤维素钠, 羟丙基纤维素, 和硬脂酸镁。片包衣由羟丙甲纤维素, 二

氧化钛，和聚乙二醇组成。

12 临床药理学

12.1作用机制

达沙替尼，在纳克分子浓度抑制下列激酶:BCR-ABL，SRC家族(SRC，LCK，YES，FYN)，c-KIT，EPHA2，和PDGFRβ。根据模型研究，预计达沙替尼与ABL激酶的多种构象结合。

在体外，达沙替尼在甲磺酸伊马替尼敏感和耐药病的血病细胞株代表变种有活性。达沙替尼抑制过表达BCR-ABL的慢性粒性白血病(CML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞株的生长。在分析条件下，达沙替尼能克服来自BCR-ABL激酶结构区突变导致伊马替尼耐药性，激活SRC家族激酶(LYN，HCK)另外涉及信号通路，和多药抗药基因过表达。

12.3 药代动力学

吸收

口服给药后观察到达沙替尼最大血浆浓度(Cmax)在0.5和6小时间(Tmax)。跨越剂量15 mg至240 mg/day范围达沙替尼表现出AUC与剂量成正比例增加和线性消除特征。达沙替尼平均总末端半衰期是3－5小时。

一项54例健康受试者给予单次100-mg剂量达沙替尼在一高脂肪餐后30分钟研究结果数据导致达沙替尼的平均AUC增加14%。观察到食物效应无临床意义。

分布

在患者中，达沙替尼有表观分布容积2505

L，提示药物被广泛地分布于血管外间隙。在体外达沙替尼及其活性代谢物与人血浆蛋白结合分别约为96%和93%，跨越100 - 500 ng/mL范围无浓度依赖性。

代谢

在人中达沙替尼被广泛代谢，主要被细胞色素P450酶3A4。CYP3A4是负责形成活性代谢物的主要酶。达沙替尼代谢物的形成也涉及含黄素加单氧酶[monooxygenase]3(FMO-3)和尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移(UGT)酶。

活性代谢物的暴露，它与达沙替尼同等效力，代表达沙替尼AUC约5%。这表明达沙替尼的活性代谢物在药物观察到药理学中很可能不起主要作用。达沙替尼还有几种无活性氧化代谢物。

达沙替尼是一种CYP3A4的弱时间依赖性抑制剂。在临床上关联浓度，达沙替尼不抑制CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，或2E1。达沙替尼不是人CYP酶的诱导剂。

消除

主要通过粪消除。单次口服剂量[14C]-标记达沙替尼后，在10天内在尿和粪中分别回收约4%和85%给予的放射性。未变化达沙替尼在尿和粪中，分别占给药剂量的0.1%和19%，与剩余剂量是代谢物代谢物。

年龄和性别的影响

人口统计指标的药代动力学分析表明年龄和性别对达沙替尼的药代动力学无临床上相关的影响。

肝受损

在8例例患者中度(Child-Pugh类型B)和7例有严重(Child-Pugh类型C)肝受损患者中，分别评价达沙替尼剂量50 mg和20 mg。还评价匹配的正常肝功能(n=15)对照和接受达沙替尼剂量70 mg。与正常肝功能受试者比较，中度肝受损患者剂量归一化的Cmax和AUC分别减低47%和8%。与正常对照比较，严重肝受损患者剂量归一化Cmax减低43%和AUC减低28%。
Cmax和AUC的这些差别无临床关联的差别。有肝受损患者中无需调整剂量。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生， 生育力受损

未用达沙替尼进行致癌性研究研究。

当在体外中国仓鼠卵巢细胞试验达沙替尼是致染色体断裂的，有和无代谢活化。

当在体外细菌细胞试验(Ames试验)

达沙替尼不是致突变剂和在体内大鼠微核研究没有遗传毒性。

未曾研究达沙替尼对雄性和雌性生育力的影响。但是，在多种动物种属中重复给药毒性研究的结果表明达沙替尼对生殖功能和生育力损伤的潜能。在雄性动物中包括减低精囊大小和未成熟前列腺，精囊，和睾丸分泌的明显效应。在猴中达沙替尼给药导致子宫炎症和矿物质化，和啮齿类囊性卵巢和卵巢肿大。

14 临床研究

14.1 新诊断的慢性期CML

进行一项在有新诊断的慢性期CML成年患者中开放，多中心，国际，随机化试验。

总共519例患者被随机化至接受或SPRYCEL 100 mg每天1次或伊马替尼400 mg每天1次。主要终点为12个月内确证的完全细胞遗传学缓解(CCyR)发生率。确

证的完全细胞遗传学缓解(CCyR)被定义为注意到连续2次(至少间隔28天)的完全细胞遗传学缓解(CCyR)。

SPRYCEL组中位年龄是46岁和伊马替尼组为49岁，≥65岁患者分别为10%和11%。两组中男性均比女性患者略多(59%相比41%)。全部患者的53%是高加索人，和39%是亚裔。在基线时，在SPRYCEL和伊马替尼治疗组Hasford积分的分布相似(低危:分别33%和34%;中危:48%和47%;高危:19%和19%)。

对SPRYCEL治疗的中位时间是14个月和对伊马替尼是14个月。随12个月随访的最小，85%患者随机化至SPRYCEL和81%患者随机化至伊马替尼仍然在研究。

疗效结果总结在表6内。

表6：新诊断的慢性期CML患者中疗效结果

	SPRYCEL (n=259)	伊马替尼 (n=260)	p-值
	反应率(95% CI)		
12个月内证实CCyR[a]	76.8% (71.2–81.8)	66.2% (60.1–71.9)	p=0.007*
重要分子学反应[b]	52.1% (45.9–58.3)	33.8% (28.1–39.9)	p<0.0001*

[a] 确证的完全细胞遗传学缓解(CCyR)被定义为间隔至少28天注意到连续2次完全细胞遗传学缓解。

[b]重要分子学缓解(在任何时间)被定义为外周血样品中对国际标度标准化的实时定量PCR(RQ-PC调整的对Hasford积分系统和表明在一个预先定义的显著性名义水平统计意义。

CI = 可信区间。

至确证的CCyR的中位时间为3.1个月在199例SPRYCEL反应者和在177例伊马替尼反应者中为5.6个月。至在135例SPRYCEL反应者MMR中位时间为6.3个月和在88例伊马替尼反应者9.2个月。

5例用达沙替尼组患者进展至或加速期或原始细胞危象而用伊马替尼组9例患者进展至或加速期或原始细胞危象。

14.2 伊马替尼耐药或不能耐受CML或Ph+ALL

在疾病对伊马替尼耐药或不能耐受的CML或Ph+ALL成年患者中研究SPRYCEL的疗效和安全性:

1158例慢性期CML患者，858例加速期，粒性原始细胞期，或淋巴原始细胞期CML患者，和130例Ph+
ALL患者。在一项对伊马替尼耐药慢性期CML临床研究中，耐药被定义为未达到完全血液学缓解(CHR; 3个月后)，主要细胞学缓解(MCyR;
6个月后)，或完全细胞学缓解(CCyR;12个月后)；或丧失既往分子学缓解(有同时Ph+
中期增加≥10%)，细胞遗传学缓解，或血液学缓解。不能耐受伊马替尼被定义为不能耐受400 mg或更高剂量伊马替尼每天或因为毒性终止伊马替尼。

下面所述是根据从初始诊断中位时间约5年患者开始SPRYCEL治疗最少2年随访后的结果。跨越所有研究，48%患者是女性，81%是白种人，15%是黑人或亚裔，25%是65岁或以上，和5%是75岁或以上。大多数患者有用广泛既往治疗长病史，包括伊马替尼，细胞毒化疗，干扰素，和干细胞移植。总之，80%患者有伊马替尼-耐药病和20%患者对伊马替尼不能耐受。在约60%患者曾用最大伊马替尼剂量00 - 600 mg/day和40%患者剂量>600 mg/day。

在慢性期CML中主要疗效终点是MCyR，被定义为消除(CCyR)或实质上减少Ph+造血细胞(至少65%，部分细胞遗传学缓解)。主要疗效终点在加速期，粒性原始细胞期，淋巴原始细胞期CML，和Ph+
ALL是主要血液学缓解(MaHR)，被定义为或CHR或无白血病证据(NEL)。

慢性期CML

剂量-

优化研究:慢性期CML患者中进行一项随机化，开放研究评价比较SPRYCEL每天给药1次与SPRYCEL每天给药2次的疗效和安全性。研究排除有显著心脏病，包括6个月内心肌梗死，3个月内充血性心衰，明显心律失常，或QTc延长患者。伊马替尼-

耐药CML患者主要疗效终点MCyR。总共670例患者，其中497例有伊马替尼-耐药病被随机化至SPRYCEL 100 mg每天1次。140 mg每天1次，50 mg每天2次，或70 mg每天2次组。治疗中位时间为22个月。

跨越所有SPRYCEL治疗组达到疗效用每天1次给药方案与每天2次方案对主要疗效终点证实可比性疗效(不劣于性) (MCyR差别1.9% 95% CI [-6.8% - 10.6%])。表7展示慢性期CML患者接受推荐开始计量100 mg每天1次的疗效结果，该患者群另外疗效结果在表后叙述。慢性期CML所有患者结果，不管剂量(开始剂量100 mg每天1次，140 mg每天1次，50 mg每天2次，或70 mg每天2次)，是与用100 mg每天1次治疗患者疗效一致。

表7：SPRYCEL在伊马替尼耐药或不能耐受慢性期CML中疗效

	100 mg 1天1次 (n=167)
CHR[a] % (95% CI)	92% (86–95)
MCyR[b]% (95% CI)	63% (56–71)
CCyR % (95% CI)	50% (42–58)

[a] CHR(在四周后证实缓解)：WBC ≤ 机构ULN，血小板 <450,000/mm^3，在外周血中无原始母细胞或早幼粒细胞，外周血中幼粒细胞加晚幼粒细胞<5%，外周血嗜碱性<20%，和无涉及髓外造血。
[b] MCyR完全(Ph+ 中期0%)和部分(>0%–35%)缓解两者结合。

SPRYCEL 100 mg每天1次组，至MCyR中位时间为2.9个月(95%CI：[2.8 - 3.0])。根据Kaplan-Meier 估算值，已达到MCyR患者的93%(95% CI：[88% - 98%])保持缓解18个月。在2年时，所有被100 mg每天1次治疗患者的无进展生存和总生存率估计值分别为80% (95% CI：[73% - 87%])和91% (95% CI：[86% - 96%])。

晚期CML和Ph+ ALL

剂量-

优化研究:一项随机化开放研究在晚期CML(加速期CML，粒性原始细胞期CML，或淋巴原始细胞期CML)患者中每天给药1次与SPRYCEL每天给药2次进行比较评价SPRYCEL的疗效和安全性。主要疗效终点是MaHR。总共611例患者被随机化至或SPRY

CEL 140 mg每天1次或70

mg每天2次组。对两治疗组治疗中位时间约6个月。证实每天1次给药方案与每天2

次给药方案对主要疗效终点有可类比的疗效(不劣于)。

在一项随机化研究(开始剂量140 mg每天1次或70

mg每天2次)和一项单组研究(开始剂量70 mg每天2次)，还在Ph+

ALL患者中研究SPRYCEL的疗效和安全性。主要疗效终点为MaHR。这些研究总共纳

入130例患者。中位治疗时间为 3个月.

表8中展示缓解率。

表8：在伊马替尼耐药或不能耐受晚期CML和Ph+ ALL中SPRYCEL的疗效

	140 mg 每天1次			
	加速 (n=158)	粒性原始细胞 (n=75)	淋巴原始细胞 (n=33)	Ph+ ALL (n=40)
MaHR[a] (95% CI)	66% (59–74)	28% (18–40)	42% (26–61)	38% (23–54)
CHR[a] (95% CI)	47% (40–56)	17% (10–28)	21% (9–39)	33% (19–49)
NELa (95% CI)	19% (13–26)	11% (5–20)	21% (9–39)	5% (1–17)
MCyR[b] (95% CI)	39% (31–47)	28% (18–40)	52% (34–69)	70% (54–83)
CCyR (95% CI)	32% (25–40)	17% (10–28)	39% (23–58)	50% (34–66)

[a] 血液学缓解标准(4周后证实所有缓解)：主要血液学缓解：(MaHR) =完全血液学缓解(CHR) + 无白血病证据(NEL)。CHR：WBC ≤ 机构的ULN, ANC ≥1000/mm^3，血小板 ≥100,000/mm^3，外周血中无原始母细胞或早幼粒细胞，骨髓原始母细胞≤5%，外周血中幼粒细胞加晚幼粒细胞<5%，外周血嗜碱性<20%，和无髓外造血。NEL：与CHR标准相同但ANC ≥500/mm和<1000/mm，或血小板≥20,000/mm^{3}和≤100,000/mm^3。

[b] MCyR：完全(Ph+ 中期) 0%和部分 (>0%–35%)缓解二者结合。

CI = 可信区间；ULN = 正常范围上限.

在SPRYCEL 140

mg每天1次组中，对加速期CML患者至MaHR中位时间是1.9个月，对粒性原始细胞

期CML患者为1.9个月，和对淋巴原始细胞期CML患者为1.8个月。

在粒性原始细胞期CML患者中，140 mg每天1次组和70

mg每天2次组MaHR的中位时间分别为8个月和9个月。淋巴原始细胞期CML患者中，

对140 mg每天1次组和70

mg每天2次组MaHR的中位时间分别为5个月和8个月。在用SPRYCEL 140

mg每天1次治疗Ph+ ALL患者中，MaHR的中位时间是4.6个月。用SPRYCEL 140

mg每天1次和70 mg每天2次治疗Ph+

ALL患者的无进展生存中位时间分别为4.0个月和3.5个月。

15 参考文献

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004- 165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999, http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. (2006) 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO (eds). 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd ed). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 如何供应/贮藏和处置

16.1 如何供应

表9描述可得到的SPRYCEL®(dasatinib)片.

表9: SPRYCEL零售品

NDC号	规格	一般描述	每瓶片
0003-0527-11	20 mg	白至淡白，双凸，圆，薄膜片一侧凹入"BMS"和另一侧"527"	60
0003-0528-11	50 mg	白至淡白，双凸，卵圆，薄膜片一侧凹入"BMS"和另一侧"528"	60
0003-0524-11	70 mg	白至淡白，双凸，圆，薄膜片一侧凹入"BMS"和另一侧"524"	60
0003-0855-22	80 mg	白至淡白，双凸，三角，薄膜片一侧凹有"BMS"和"80" (BMS盖80)另一"855"	30
0003-0852-22	100 mg	白至淡白，双凸，卵圆，薄膜片一侧凹有"BMS 100"和另一侧"852"	30
0003-0857-22	140 mg	白至淡白双凸圆薄膜片一侧凹有"BMS"和"140" (BMS盖140)和另侧"857"	30

16.2贮藏

SPRYCEL® 片应贮存在25° C(77° F)；外出允许15° -30° C间(59° -86° F)[见USP控制室温]。

16.3处置和遗弃

应考虑抗癌药适当处置和遗弃。关于这个问题有几个已发布的指导原则[见文献(15)].

SPRYCEL(达沙替尼)片核心片的组成(含活性原料药),周围被薄膜包衣防止药房和临床人员暴露于活性原料药。但是,如药片被无意压碎或破裂,药学和临床人员应用一次用化疗手套。妊娠人员应避免暴露于压碎或破裂片。