

核准日期:

达沙替尼片说明书

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: 达沙替尼片

商品名称: 施达赛, SPRYCEL[®]

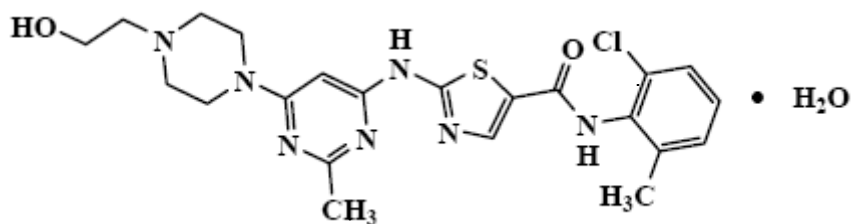
英文名称: Dasatinib Tablets

汉语拼音: Dashatini Pian

【成份】

本品主要成份为达沙替尼, 化学名称为: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-({6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪基-1]-2-甲基嘧啶基-4}氨基)-1,3-噻唑-5-酰胺, 一水合物。

化学结构式:



分子式: $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$

分子量: 488.01 (无水游离基)

506.02 (一水合物)

【性状】

本品为白色或类白色薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药, 或不耐受的费城染色体阳性 (Ph+) 慢性髓细胞白血病 (CML) 慢性期、加速期和急变期 (急粒变和急淋变) 成年患者。

【规格】

(1) 20mg; (2) 50mg; (3) 70mg; (4) 100mg

【用法用量】

应当由具有白血病诊断和治疗经验的医师进行治疗。

Ph+慢性期 CML 的患者推荐起始剂量为达沙替尼 100mg，每日 1 次，口服。服用时间应当一致，早上或晚上均可。

Ph+加速期、急变期（急粒变和急淋变）CML 的患者推荐起始剂量为 70mg，每日 2 次，分别于早晚口服（见【注意事项】）。

片剂不得压碎或切割，必须整片吞服。本品可与食物同服或空腹服用。

治疗持续时间：在临床试验中，本品治疗均持续至疾病进展或患者不再耐受该治疗。尚未对达到完全细胞遗传学缓解（CCyR）后停止治疗的影响进行研究。

为了达到所推荐的剂量，本品共有 20mg、50mg、70mg 和 100mg 薄膜衣片四种规格。推荐根据患者的反应和耐受性情况进行剂量的增加或降低。

剂量递增：

在成年 Ph+ CML 患者的临床试验中，如果患者在推荐的起始剂量治疗下未能达到血液学或细胞遗传学缓解，则慢性期 CML 患者可以将剂量增加至 140mg，每日 1 次，对于进展期（加速期和急变期）CML 患者，可以将剂量增加至 90mg，每日 2 次。

不良反应发生时的剂量调整：

骨髓抑制：

在临床试验中，骨髓抑制可以通过下列手段来处理：中断给药、剂量降低或终止研究治疗。必要时给予血小板和红细胞输注。出现耐药性骨髓抑制（如嗜中性粒细胞减少症状持续超过7天）的可使用造血生长因子。表1总结了进行剂量调整的指南。

表 1：对中性粒细胞减少症和血小板减少症的剂量调整

Ph+慢性期 CML (起始剂量 100mg, 每日 1 次)	ANC $<0.5\times 10^9/L$ 和/或血小板 $<50\times 10^9/L$	1 停止治疗直至 ANC $\geq 1.0\times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 50\times 10^9/L$ 。 2 以最初的起始剂量重新开始治疗。 3 如果血小板 $<25\times 10^9/L$ 和/或再次发生
---------------------------------	---	---

		ANC $<0.5\times 10^9/L$ 并持续 >7 天, 则重复第 1 步, 并减量至 80mg, 每日 1 次(第 2 次事件)重新开始治疗, 或者停药(第 3 次事件)。
Ph+加速期和急变期 CML(起始剂量为 70mg, 每日 2 次)	ANC $<0.5\times 10^9/L$ 和/或血 小板 $<10\times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1 检查血细胞减少是否与白血病相关(骨髓穿刺或活检)。 2 如果血细胞减少与白血病无关, 那么停止治疗直至 ANC$\geq 1.0\times 10^9/L$ 且血小板$\geq 20\times 10^9/L$, 并以最初的起始剂量重新开始治疗。 3 如果再次出现血细胞减少, 重复第 1 步并减量至 50mg, 每日 2 次(第 2 次事件)或 40mg, 每日 2 次(第 3 次事件)重新开始治疗。 4 如果血细胞减少与白血病相关, 那么考虑将剂量增加至 90mg, 每日 2 次。

ANC: 中性粒细胞绝对计数

非血液学不良反应:

如果在达沙替尼用药过程中发生了重度非血液学不良反应, 那么必须停止治疗, 直至事件解决。随后, 治疗可以以适当降低后的剂量重新开始, 剂量降低的程度根据最初事件的严重程度来定。

儿童患者: 由于缺少安全性和疗效数据, 不推荐本品用于儿童和 18 岁以下的青少年(见【药理毒理】“药效学特点”)。

老年患者: 在老年患者中没有观察到具有临床意义的与年龄相关的药代动力学方面的差异。没有必要针对老年患者进行专门的剂量推荐。

肝功能损害: 轻度、中度或重度肝功能损害的患者可以接受推荐的起始剂量。尽管如此, 本品应慎用于肝功能损害的患者(见【注意事项】和【药代动力学】)。

肾功能损害: 尚未在肾功能降低的患者中进行本品的临床试验(试验排除了血清肌酐浓度 >1.5 倍正常上限的患者)。由于达沙替尼及其代谢产物在肾脏的清除率 $<4\%$, 因此, 肾功能不全的患者预期不会出现全身清除率的降低。

【不良反应】

国外安全性数据

下列数据为临床试验中 2,182 例患者对本品的暴露情况的总结(起始剂量为 100mg 每日 1 次, 140mg 每日 1 次, 50mg 每日 2 次或 70mg 每日 2 次, 伴随至少 24 个月的随访期)。

在接受本品治疗的 2,182 例患者中，25% 患者的年龄 ≥ 65 岁，5% 患者的年龄 ≥ 75 岁。中位的治疗持续时间为 15 个月（范围为 0.03 至 36 个月）。

大部分达沙替尼治疗组患者在某个时间出现了不良反应。大部分反应均为轻度至中度。慢性期 CML 患者中有 15%，加速期 CML 患者中有 16%，急粒变 CML 患者中有 15%，急淋变 CML 患者中有 8%，Ph+ ALL 患者中有 8% 由于不良反应中止治疗。在慢性期 CML 患者的 III 期剂量优化研究中，接受 100mg，每日 1 次治疗的患者中因药物不良反应而中止治疗的比例要低于接受 70mg，每日 2 次治疗的患者（分别为 10% 和 16%）；接受 100mg，每日 1 次治疗的患者中断给药和降低剂量的比例也低于接受 70mg，每日 2 次治疗的患者。接受 140mg，每日 1 次治疗的进展期 CML 和 Ph+ ALL 患者中降低剂量和中断给药的发生率也低于接受 70mg，每日 2 次治疗的患者。

大部分伊马替尼不耐受的慢性期 CML 患者能够耐受达沙替尼治疗。在慢性期 CML 的临床研究中，215 例对伊马替尼不耐受的患者中，有 10 例出现了与既往接受伊马替尼治疗时同等程度的 3 级或 4 级的非血液学毒性；这 10 例患者中的 8 例可通过降低药物剂量得到控制，并可以继续接受本品治疗。

最常见的不良反应包括体液潴留（包括胸腔积液）、腹泻、头痛、恶心、皮疹、呼吸困难、出血、疲劳、肌肉骨骼疼痛、感染、呕吐、咳嗽、腹痛和发热。与药物相关的发热性中性粒细胞减少症的发生率为 5%。

不良反应例如胸腔积液、腹水、肺水肿和伴或不伴浅表性水肿的心包积液被统一描述为“体液潴留”。3 级或 4 级的体液潴留的发生率为 10%。3 级或 4 级的胸腔和心包积液的发生率分别为 7% 和 1%。3 级或 4 级的腹水和全身水肿的发生率均 $< 1\%$ 。1% 患者出现了 3 级或 4 级的肺水肿。体液潴留的常规处理方法是支持治疗，包括利尿剂或短期的激素治疗。虽然本品在老年患者中的安全性特征与其在年轻人群中的安全性特征类似，但是年龄 ≥ 65 岁的患者更有可能出现体液潴留和呼吸困难事件，应当对其进行密切的观察（见【**注意事项**】）。

服用本品的患者中报告了与药物相关的出血事件（从瘀斑和鼻衄到 3 级或 4 级的胃肠道出血和 CNS 出血）（见【**注意事项**】）。重度 CNS 出血的发生率 $< 1\%$ 。有 8 例患者为致死性，其中 6 例与 CTC 4 级血小板减少症相关。3 级或 4 级的胃肠道出血的发生率为 4%，通常都需要中断治疗并输血。其它 3 级或 4 级出血的发生率为 2%。大部分出血相关事件

均伴随有 3 级或 4 级的血小板减少症。此外，体外和体内的血小板检测提示，本品的治疗对血小板活化作用具有可逆的影响（见【注意事项】）。

本品治疗会伴有贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症。上述事件在进展期 CML 或 Ph+ ALL 患者中要比慢性期 CML 患者更为常见（见【注意事项】）。

临床试验中推荐在开始本品治疗前，伊马替尼应停用至少 7 天。

在本品临床试验的患者中报告了下列不良反应（实验室检查结果异常除外）（见表 2）。按系统器官分类和发生率列出了以下反应。频率的定义如下：非常常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；不常见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）。在每个频率组内，不良反应按严重程度递减的顺序列出。

表 2：临床研究中报告的不良反应总结

感染和传染	
非常常见	感染（包括细菌性、病毒性、真菌性、非特异性感染）
常见	败血症（包括致死性结果）、肺炎（包括细菌性、病毒性和真菌性肺炎）、上呼吸道感染/炎症、疱疹病毒感染、小肠结肠炎感染
良性、恶性和未指明的肿瘤（包括囊肿和息肉）	
不常见	肿瘤溶解综合症
血液及淋巴系统疾病	
常见	发热性中性粒细胞减少症、全血细胞减少
罕见	红细胞发育不全
免疫系统疾病	
不常见	过敏症（包括结节性红斑）
代谢和营养疾病	
常见	厌食症、食欲障碍、高尿酸血症
罕见	低白蛋白血症
精神疾病	
常见	抑郁、失眠
不常见	焦虑、精神混乱状态、情感不稳定、性欲减退
神经系统疾病	
非常常见	头痛
常见	神经疾病（包括周围神经疾病）、眩晕、味觉障碍、嗜睡

不常见	CNS 出血 ^a 、晕厥、颤动、健忘症
罕见	脑血管意外、短暂性缺血性发作、惊厥
眼部疾病	
常见	视力障碍（包括视觉障碍，视力模糊和视敏度降低）、干眼
不常见	结膜炎
耳及迷路疾病	
常见	耳鸣
不常见	眩晕
心脏疾病	
常见	充血性心衰/心功能不全 ^b 、心包积液、心律失常（包括心动过速）、心悸
不常见	心肌梗死、心电图 QT 间期延长、心包炎、室性心律失常（包括室性心动过速）、心绞痛、心脏扩大
罕见	肺源性心脏病、心肌炎、急性冠脉综合征
血管疾病	
非常常见	出血 ^c
常见	高血压、面红
不常见	低血压、血栓性静脉炎
罕见	网状青斑
呼吸、胸廓和纵膈疾病	
非常常见	胸腔积液、呼吸困难、咳嗽
常见	肺水肿、肺动脉高压、肺浸润、肺炎
不常见	支气管痉挛、哮喘
罕见	急性呼吸窘迫综合征
胃肠道疾病	
非常常见	腹泻、呕吐、恶心、腹痛
常见	胃肠道出血、大肠炎（包括中性粒细胞减少性大肠炎）、胃炎、粘膜炎症（包括粘膜炎/口腔炎）、消化不良、腹胀、便秘、口腔软组织疾病
不常见	胰腺炎、上消化道溃疡、食道炎、腹水、肛裂、吞咽困难
肝胆管疾病	
不常见	肝炎、胆囊炎、胆汁淤积
皮肤和皮下组织疾病	
非常常见	皮疹 ^d

常见	脱发、皮炎（包括湿疹）、瘙痒、痤疮、皮肤干燥、荨麻疹、多汗
不常见	急性发热性嗜中性皮肤病、光过敏、色素沉着、脂膜炎、皮肤溃疡、大疱、指甲疾病、手足红肿疼痛综合症
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
非常常见	肌肉骨骼疼痛
常见	关节痛、肌痛、肌肉炎症、肌无力、肌肉骨骼僵硬
不常见	横纹肌溶解
罕见	肌腱炎
肾脏和尿路疾病	
不常见	肾衰、尿频、蛋白尿
生殖系统和乳腺疾病	
不常见	男子乳腺发育、月经不调
全身疾病和给药部位状况	
非常常见	体液潴留、疲劳、浅表性水肿 ^e 、发热
常见	无力、疼痛、胸痛、全身水肿、寒冷
不常见	不适、温度不耐受
检查	
常见	体重降低、体重增加
不常见	血肌酸磷酸激酶升高
损伤、中毒和手术并发症	
常见	挫伤

^a 包括大脑血肿、大脑出血、硬膜外血肿、颅内出血、出血性卒中、蛛网膜下出血、硬膜下血肿和硬膜下出血

^b 包括心室功能不全、心衰、充血性心衰、心肌病、充血性心肌病、舒张功能不全、射血分数降低和心室衰竭。

^c 不包括胃肠道出血和 CNS 出血；这些不良反应分别是在系统器官分类“胃肠道疾病”和“神经系统疾病”下报告的。

^d 包括药物疹、红斑、多形性红斑、皮肤红变、剥脱性皮炎、全身红斑、生殖器疹、热疹、粟粒疹、皮疹、红斑疹、疱疹、全身皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、瘙痒疹、脓疱疹、水疱疹、皮肤脱落、皮肤刺激和水泡性荨麻疹。

^e 包括耳部肿胀、结膜水肿、眼部水肿、眼部肿胀、眼睑水肿、面部水肿、生殖器肿胀、重力性水肿、唇肿、局部水肿、黄斑水肿、生殖器水肿、口腔水肿、外周水肿、眼眶水肿、阴茎水肿、眶周水肿、

凹陷性水肿、阴囊水肿、面肿和舌水肿。

在慢性期 CML 患者的 III 期剂量优化研究（中位的治疗持续时间为 23 个月）中，接受本品 100mg，每日 1 次治疗的患者中胸腔积液和充血性心衰/心功能不全的发生率要低于接受本品 70mg，每日 2 次治疗的患者（表 3a）。接受 100mg，每日 1 次治疗的患者中骨髓抑制的发生率也较低（见下面的实验室检查结果异常）。

表 3a: 在 III 期剂量优化研究中报告的特定的药物不良反应：慢性期 CML

首选术语	100mg每日1次 n = 165		140mg每日1次 ^a n = 163		50mg每日2次 ^a n = 167		70mg每日2次 ^a n = 167	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
	患者百分比 (%)							
腹泻	27	2	30	4	31	2	27	4
体液潴留	34	4	40	7	37	5	40	10
浅表性水肿	18	0	17	1	19	0	19	1
胸腔积液	18	2	26	5	24	4	24	5
全身性水肿	3	0	5	0	0	0	2	0
充血性心衰 /心功能不全 ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
心包积液	2	1	6	2	5	2	2	1
肺水肿	0	0	0	0	1	1	3	1
肺动脉高压	0	0	1	0	1	0	1	1
出血	11	1	14	1	10	4	16	2
胃肠道出血	2	1	2	0	5	3	4	2

^a 不是本品针对慢性期 CML 的推荐起始剂量（见【用法用量】）。

^b 包括心室功能不全、心衰、充血性心衰、心肌病、充血性心肌病、舒张功能不全、射血分数降低和心室衰竭。

在进展期 CML 和 Ph+ ALL 患者的 III 期剂量优化研究（加速期 CML 患者的中位治疗持续时间为 14 个月，急粒变 CML 患者为 3 个月，急淋变 CML 患者为 4 个月，Ph+ ALL 患者为 3 个月）中，接受本品 140mg，每日 1 次治疗的患者中体液潴留（胸腔积液和心包积液）的发生率要低于接受 70mg，每日 2 次的患者（表 3b）。

表 3b: 在 III 期剂量优化研究中报告的特定的药物不良反应：进展期 CML 和 Ph+ ALL

首选术语	140mg每日1次 n = 304		70mg每日2次 n = 305	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
	患者百分比 (%)			
腹泻	28	3	29	4
体液潴留	33	7	43	11

浅表性水肿	15	<1	19	1
胸腔积液	20	6	34	7
全身性水肿	2	0	3	1
充血性心衰 /心功能不全 ^a	1	0	2	1
心包积液	2	1	6	2
肺水肿	1	1	3	1
腹水	0	0	1	0
肺动脉高压	0	0	1	<1
出血	23	8	27	7
胃肠道出血	8	6	12	6

^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、舒张功能不全、射血分数降低和心室衰竭。

上市后经验：

上市后监测期间报告了下列不良反应。这些不良反应的发生率不详（不能根据现有数据进行评价）。

表 4：上市后报告的不良反应总结

心脏疾病	
不详	心房颤动/心房扑动
血管疾病	
不详	血栓形成/栓塞（包括肺栓塞，深静脉血栓形成）
呼吸、胸廓和纵膈疾病	
不详	间质性肺病
胃肠道疾病	
不详	致命性胃肠道出血

实验室检查结果异常：

血液系统：

在 CML 患者中均出现血细胞减少（血小板减少症，中性粒细胞减少和贫血）。然而，血细胞减少的发生还主要取决于疾病的阶段。表 5 列出了 3 级和 4 级血液学异常的发生率。

表 5：临床研究中的 CTC 3/4 级血液学实验室检查结果异常

慢性期 (n=1,150)	加速期 (n=502)	急粒变期 (n=280)	急淋变期和 Ph+ ALL (n=250)
患者百分比 (%)			

血液学参数				
中性粒细胞减少症	47	69	80	79
血小板减少症	41	72	82	78
贫血	19	55	75	46

CTC 分级：中性粒细胞减少症（3 级 ≥ 0.5 — $< 1.0 \times 10^9/L$ ，4 级 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）；血小板减少症（3 级 ≥ 25 — $< 50 \times 10^9/L$ ，4 级 $< 25 \times 10^9/L$ ）；贫血（血红蛋白 3 级 ≥ 65 — $< 80g/L$ ，4 级 $< 65g/L$ ）。

在慢性期 CML 患者的 III 期剂量优化研究中，本品 100mg，每日 1 次组中，中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血的发生率要低于本品 70mg，每日 2 次组。

在出现 3 级或 4 级骨髓抑制的患者中，通常可以通过短暂中断用药和/或剂量降低得以恢复。只有 5% 的患者需要中止治疗。多数患者可以继续治疗而没有进一步骨髓抑制的证据。

生物化学：

在慢性期 CML 患者中，3 级或 4 级的转氨酶或胆红素升高的发生率 $< 1\%$ 。在进展期 CML 和 Ph+ ALL 患者中，上述指标升高的发生率增加至 1% 至 7%。通常可以通过降低剂量或中断治疗得以控制。在慢性期 CML 的 III 期剂量优化研究中，患者中 3 级或 4 级转氨酶或胆红素升高的发生率均 $\leq 1\%$ ，在四个治疗组中的发生率接近且均较低。在进展期 CML 和 Ph+ ALL 的 III 期剂量优化研究中，所有治疗组患者中 3 级或 4 级转氨酶或胆红素升高的发生率为 1% 至 4%。

基线水平正常的达沙替尼治疗组患者中大约有 5% 在研究期间出现了 3 级或 4 级的一过性低钙血症。一般而言，这种血钙降低均不伴有临床症状。出现 3 级或 4 级低钙血症的患者常常通过口服补钙即可得以恢复。所有各期的 CML 患者均报告了 3 级或 4 级的低钙血症、低钾血症和低磷血症，但是急粒变或急淋变 CML 和 Ph+ ALL 患者中这些事件的发生率增加。慢性期 CML 患者中 3 级或 4 级的肌酐升高的发生率 $< 1\%$ ，而在进展期 CML 患者中的发生率增加至 1% 至 4%。

心电图：

在 5 项 II 期临床试验中，对按照预先指定的时间点获取的 865 例接受本品 70mg 每日 2 次治疗患者的重复基线和治疗时 ECG 的数据集中进行阅读。使用 Fridericia's 法对 QT 间期进行心率校正。在第 8 天的所有给药后时间点，QTcF 间期自基线的平均改变为 4–6msec，其 95% 置信区间的上限 $< 7msec$ 。在临床试验中接受本品的 2,182 例患者中，14

(<1%) 例患者报告了 QTc 延长的不良反应。21 名患者 (≈1%) 的 QTcF 延长至>500msec (见【注意事项】)。

中国安全性数据

在中国进行的一项开放、单臂、多中心研究中，共有 121 例患者接受了达沙替尼治疗（慢性期 CML 的起始剂量为 100mg QD，加速期 CML/急变期 CML/Ph+ ALL 的起始剂量为 70mg BID），随访时间为 18 个月。多数接受本品治疗的患者出现了不良反应。大多数反应为轻度至中度。不同疾病期的中国患者报告的最常见的非血液学不良反应包括胸腔积液、腹泻、头痛、上呼吸道感染、肺部感染、鼻咽炎、疲乏和发热。报告了与药物相关的出血事件，从鼻衄到 3 或 4 级的胃肠道出血和 CNS 出血（见【注意事项】）。

各疾病期经选择报告的不良反应见表 6。

表 6：中国患者报告的药物不良反应

	慢性期 CML 100mg QD (n = 59)		加速期 CML 70mg BID (n = 25)		急粒变或急淋变 CML/ Ph+ ALL 70mg BID (n = 37)	
	患者百分比 (%)					
	所有级别	3/4 级	所有级别	3/4 级	所有级别	3/4 级
腹泻	6.8	1.7	20.0	8.0	8.1	2.7
体液潴留	15.3	0	24.0	0	21.6	16.2
浅表性水肿	0	0	4	0	0	0
胸腔积液	15.3	1.7	20	0	21.6	13.5
全身性水肿	0	0	4	0	2.7	0
充血性心衰/心功能不全	1.7	0	0	0	2.7	2.7

	慢性期 CML 100mg QD (n = 59)		加速期 CML 70mg BID (n = 25)		急粒变或急淋变 CML/ Ph+ ALL 70mg BID (n = 37)	
心包积液	0	0	4.0	0	2.7	2.7
肺水肿	0	0	0	0	0	0
肺动脉高压	0	0	0	0	0	0
出血						
胃肠道出血	0	0	4.0	4.0	13.5	10.8
血液学参数	3/4 级		3/4 级		3/4 级	
中性粒细胞减少症	52.5		88.0		78.4	
血小板减少症	61.0		80.0		89.2	
贫血	28.9		76.0		83.8	

CTC 分级：中性粒细胞减少症（3 级 ≥ 0.5 — $< 1.0 \times 10^9/L$ ，4 级 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）；血小板减少症（3 级 ≥ 25 — $< 50 \times 10^9/L$ ，4 级 $< 25 \times 10^9/L$ ）；贫血（血红蛋白 3 级 ≥ 65 — $< 80g/L$ ，4 级 $< 65g/L$ ）。

大多数骨髓抑制和体液潴留相关的不良事件可以通过中断给药、减低剂量或支持性治疗而恢复。1 例急变期 CML 患者由于血小板减少症而停止治疗，1 例由于胸腔积液而停止治疗。

【禁忌】

对达沙替尼或任何一种辅料过敏的患者，禁用本品。

【注意事项】

临床相关的相互作用

达沙替尼是细胞色素 P450 (CYP) 3A4 的底物和抑制剂。因此，当与其它主要通过 CYP3A4 代谢或能够调节 CYP3A4 活性的药物同时使用时，有可能会出现相互作用（见【药物相互作用】）。

达沙替尼与能够强效抑制 CYP3A4 的药物（例如酮康唑、曲康唑、红霉素、克拉霉素、利托那韦、泰利霉素）同时使用可增加达沙替尼的暴露。因此，在接受达沙替尼治疗的患者中，不推荐同时应用强效的 CYP3A4 抑制剂（见【药物相互作用】）。

达沙替尼与可以诱导 CYP3A4 的药物（例如地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福平、

苯巴比妥或含有金丝桃素的中草药制剂，也称为圣约翰草）同时使用可大大降低达沙替尼的暴露，这可能会增加治疗失败的风险。因此，接受达沙替尼治疗的患者，应该选择那些对 CYP3A4 酶诱导较少的药物进行联用（见【药物相互作用】）。

达沙替尼与 CYP3A4 底物同时使用可能会增加 CYP3A4 底物的暴露。因此，当达沙替尼与具有较窄治疗指数的 CYP3A4 底物联用时应当谨慎，这些底物包括阿司咪唑、特非那定、西沙必利、匹莫齐特、奎尼丁、苜蓿地尔或麦角生物碱类（麦角胺、双氢麦角胺）（见【药物相互作用】）。

达沙替尼与组胺-2（H₂）拮抗剂（例如法莫替丁）、质子泵抑制剂（例如奥美拉唑）或氢氧化铝/氢氧化镁同时使用可能会降低达沙替尼的暴露。因此，不推荐同时使用 H₂ 拮抗剂和质子泵抑制剂，同时，氢氧化铝/氢氧化镁制剂应在给与达沙替尼前至少 2 小时，或 2 小时后给药（见【药物相互作用】）。

特殊人群

基于一项单剂量药代动力学研究的结果，轻度、中度或重度肝功能损害的患者可以接受推荐的起始剂量（见【用法用量】和【药理毒理】“药效学特点”）。但是本品应慎用于肝功能损害的患者（见【用法用量】）。

重要不良反应

骨髓抑制:

达沙替尼治疗会伴随有贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症发生。进展期 CML 或 Ph+ ALL 患者中，这些事件比慢性期 CML 患者更为常见。前 2 个月内应每周进行一次全血细胞计数，随后每月一次，或在有临床指征时进行。骨髓抑制通常都是可逆的，通过暂时停用达沙替尼或降低剂量即可（见【用法用量】和【不良反应】）。

在一项针对慢性期 CML 患者的 III 期剂量优化研究中，接受 70mg，每日 2 次治疗的患者中 3 级或 4 级的骨髓抑制要比接受 100mg，每日 1 次治疗的患者更为常见。

出血相关事件:

在所有临床研究中，重度中枢神经系统（CNS）出血的发生率为<1%。有 8 个病例出现了致死性后果，其中 6 个病例均与通用毒性标准（CTC）的 4 级血小板减少症相关。3 级或 4 级的胃肠道出血的发生率为 4%，通常都需要中断治疗并输血。其它 3 级或 4 级出血的发生率为 2%。大部分出血相关事件均伴随有 3 级或 4 级的血小板减少症（见【不良

反应】)。此外，体外和体内的血小板检测提示，本品治疗对血小板活化作用具有可逆的影响。

服用抑制血小板功能的药物或抗凝剂的患者被从最初的本品临床试验中排除。在随后的试验中，如果患者的血小板计数 $>50,000-75,000/\text{mm}^3$ ，那么允许本品与抗凝剂、乙酰水杨酸和非甾体抗炎药（NSAID）同时使用。如果患者需要服用抑制血小板功能的药物或抗凝剂，那么应当谨慎。

体液潴留:

达沙替尼治疗会伴有体液潴留。在所有临床研究中，3级或4级体液潴留的发生率为10%，其中包括3级或4级胸腔积液和心包积液发生率分别为7%和1%。3级或4级腹水和全身水肿的发生率均 $<1\%$ 。3级或4级肺水肿的发生率为1%。出现提示胸腔积液症状（例如呼吸困难或干咳）的患者应当进行胸部X线的评价。重度的胸腔积液可能需要接受胸腔穿刺和吸氧。体液潴留事件的常规处理方法是支持治疗，包括利尿剂和短期的激素治疗。虽然本品在老年患者中的安全性特点与其在年轻人群中类似，但是年龄 ≥ 65 岁的患者更有可能出现体液潴留和呼吸困难事件，应当对其进行严密的观察。在两项III期的剂量优化研究中，每日1次方案组患者中体液潴留的发生率要低于每日2次方案组（见【不良反应】）。

QT 间期延长:

体外数据表明，达沙替尼有可能会延长心室复极（QT 间期）（见【药理毒理】“临床前安全性数据”）。在II期临床试验中接受达沙替尼治疗的865例白血病患者中，使用Fridericia法校正的QTc间期（QTcF）自基线的平均改变为4-6msec；所有自基线平均改变的95%置信区间的上限均 $<7\text{msec}$ （见【不良反应】）。在临床试验中接受达沙替尼的2,182例患者中，14例（ $<1\%$ ）患者报告了QTc延长的不良反应。21例（ $\leq 1\%$ ）患者的QTcF $>500\text{msec}$ 。达沙替尼应当慎用于出现或可能出现QTc延长的患者。这些患者包括低钾血症或低镁血症的患者、先天性QT延长综合症的患者、正在服用抗心律失常药物或其它可以导致QT延长药物的患者，以及接受累积高剂量葱环类药物治疗的患者。在给予达沙替尼治疗前应当纠正低钾血症或低镁血症。

具有未控制或显著心血管疾病的患者未入选至临床研究中。

充血性心力衰竭、左心功能不全以及心肌梗塞:

接受达沙替尼治疗的258例患者中有5.8%报告心脏不良反应，其中包括1.6%的患者报

告心肌病、充血性心力衰竭、舒张功能不全、致死性心肌梗塞以及左心功能不全。对于那些伴有心功能不全体征或症状的患者需进行监测并给予适当治疗。

乳糖

100mg 日剂量的本品含有 135mg 乳糖一水合物，140mg 日剂量的本品含有 189mg 乳糖一水合物。患有罕见的遗传性半乳糖耐受不良、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应服用本品。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未进行研究来评价达沙替尼对驾驶和操作机器能力的影响。应当告知患者在接受达沙替尼治疗期间可能会出现一些不良反应，例如眩晕或视力模糊。因此，推荐在驾驶汽车或操作机器时应当谨慎。

处置注意事项

本品含有一个片芯，外周包裹薄膜衣以避免卫生从业人员接触活性物质。然而，若药片被不小心压碎或破裂，卫生从业人员应当戴上一次性的化疗手套进行适当处置以使皮肤暴露的风险降至最低。

任何未使用的药品或废料均应在符合当地规定的情况下进行处置。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚无充分的达沙替尼用于妊娠妇女的数据。动物研究已经证实了该药的生殖毒性（见【药理毒理】）。达沙替尼对人体的潜在危险尚不明确。除非有明确的需要，否则本品不应用于妊娠妇女。如果在妊娠期间服用该药，那么患者必须被告知其对胎儿的潜在危险。

非临床研究中，在低于在人体内进行达沙替尼治疗时所观察到的血药浓度下，在大鼠和家兔中观察到胚胎-胎仔毒性。观察到大鼠出现胎儿死亡。在大鼠和家兔接受的达沙替尼最低检测剂量（大鼠：2.5 mg/kg/天 [15 mg/m²/天] 和家兔：0.5 mg/kg/天 [6 mg/m²/天]）下，能够导致胚胎-胎仔毒性。这些给药剂量在大鼠和家兔产生的母体AUC分别是105 ng•hr/mL（0.3倍于人类女性接受70 mg每日2次之后获得的AUC）和44 ng•hr/mL（0.1倍于人类AUC）。胚胎-胎仔毒性包括多部位的骨骼畸形（肩胛骨、肱骨、股骨、桡骨、肋骨、

锁骨），骨化程度降低（胸骨；胸椎、腰椎和骶椎；前趾骨；骨盆和舌骨体），水肿和小肝。

哺乳

目前有关达沙替尼通过人类或动物乳汁排泄的信息尚不足且有限。有关达沙替尼的物理化学数据和现有的药效学/毒理学数据表明该药可以分泌进入乳汁，并且无法排除其对哺乳婴幼儿的危险。本品治疗期间，应停止母乳喂养。

生殖力

达沙替尼对精子的作用尚不详，因此，性活跃的男性和女性在治疗期间应当采取有效的避孕措施。

【儿童用药】

由于缺少安全性和疗效数据，不推荐本品用于儿童和 18 岁以下的青少年（见【药理毒理】“药效学特点”）。

【老年用药】

在老年患者中没有观察到具有临床意义的与年龄相关的药代动力学方面的差异。没有必要针对老年患者进行专门的剂量推荐。虽然本品在老年患者中的安全性特征与其在年轻人群中的安全性特征类似，但是年龄 ≥ 65 岁的患者更有可能出现体液潴留和呼吸困难事件，应当对其进行密切的观察。

【药物相互作用】

可能增加达沙替尼血浆浓度的活性成分

体外研究表明，达沙替尼是 CYP3A4 的底物。达沙替尼与强效抑制 CYP3A4 的药物（例如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、克拉霉素、利托那韦、泰利霉素）同时使用可增加达沙替尼的暴露。因此，在接受达沙替尼治疗的患者中，不推荐经全身给予强效的 CYP3A4 抑制剂。

根据体外实验的结果，在临床相关的浓度下，达沙替尼与血浆蛋白的结合率大约是 96%。尚未进行研究来评价达沙替尼与其它蛋白质结合药物的相互作用。发生置换的可能

性及其临床意义尚不详。

可能降低达沙替尼血浆浓度的活性成分

当达沙替尼在每晚给予 600mg 的利福平（强效 CYP3A4 诱导剂），连续给药 8 天后，达沙替尼的 AUC 降低了 82%。其它能够诱导 CYP3A4 活性的药物（例如地塞米松、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或含金丝桃素的中草药制剂例如圣约翰草）可能也会增加达沙替尼代谢并降低达沙替尼的血浆浓度。因此，不推荐强效 CYP3A4 诱导剂与达沙替尼同时使用。在适合接受利福平或其它 CYP3A4 诱导剂的患者中，应当使用其它酶诱导作用较低的药物。

组胺 2 拮抗剂和质子泵抑制剂:

长期使用 H₂ 拮抗剂或质子泵抑制剂（例如法莫替丁和奥美拉唑）抑制胃酸分泌很有可能会降低达沙替尼的暴露。在一项针对健康受试者的单次给药研究中，在单次给予本品前 10 小时给予法莫替丁可使达沙替尼暴露降低 61%。在接受本品治疗的患者中，应当考虑使用抗酸药替换 H₂ 拮抗剂或质子泵抑制剂（见【注意事项】）。

抗酸药:

非临床数据证实，达沙替尼的溶解度依赖于 pH 值。在健康受试者中，氢氧化铝/氢氧化镁抗酸药与本品同时使用可使单次给予本品的 AUC 降低 55%，C_{max} 降低 58%。然而，当在单次给予本品前 2 小时给予抗酸药时，未观察到达沙替尼的浓度或暴露发生相关的变化。因此，抗酸药可在本品给药前 2 小时或给药后 2 小时服用（见【注意事项】）。

血浆浓度可被达沙替尼改变的活性成分

达沙替尼与 CYP3A4 底物同时使用可能会增加 CYP3A4 底物的暴露。在一项针对健康受试者的研究中，单次给予 100mg 的达沙替尼可以使辛伐他汀（已知的一种 CYP3A4 底物）的 AUC 和 C_{max} 分别增加 20% 和 37%。不能排除多次给予达沙替尼后会增加这种作用的可能性。因此，当达沙替尼与已知具有较窄治疗指数的 CYP3A4 底物同时使用时应当谨慎，这些底物包括阿司咪唑、特非那定、西沙必利、匹莫齐特、奎尼丁、苻普地尔或麦角生物碱类（麦角胺，双氢麦角胺）（见【注意事项】）。

体外研究数据表明，达沙替尼具有与 CYP2C8 底物（如格列酮类）相互作用的潜在风险。

【药物过量】

临床研究中本品过量仅限于个案病例。2 例患者报告了用药过量（280mg/天，持续 1 周），这两个病例均出现显著的血小板计数降低。由于达沙替尼会伴有 3 级或 4 级的骨髓抑制（见【注意事项】），摄入超过推荐剂量药物的患者应当密切监测其骨髓抑制情况，并给予适当的支持性治疗。

动物急性用药过量与心脏毒性相关。心脏毒性证据包括啮齿类动物接受 ≥ 100 mg/kg（ 600 mg/m²）单次给药后出现的心室肌坏死和瓣膜/心室/心房出血。猴接受 ≥ 10 mg/kg（ 120 mg/m²）单次给药后出现的收缩压和舒张压升高的趋势。

【临床试验】

国外临床研究结果

共有 2,182 例患者在临床试验中接受了评价；其中 25% 患者 ≥ 65 岁，5% 患者 ≥ 75 岁。尚未在儿童患者中评价达沙替尼的安全性和疗效。

I 期临床试验

在 I 期研究的 84 例最初接受治疗并随访达 27 个月的患者中，所有各期 CML 和 Ph+ ALL 患者均观察到血液学和细胞遗传学缓解。所有各期 CML 和 Ph+ ALL 患者的缓解都是持久的。

CML 的 II 期临床试验：

在伊马替尼耐药或不耐受的慢性期、加速期或急粒变 CML 患者中进行了 4 项单臂、非对照、开放的 II 期临床试验，以确定达沙替尼在这些患者中的安全性和疗效。对初始伊马替尼 400 或 600mg 治疗后失败的慢性期患者进行了 1 项随机对照试验（未进行正式的统计比较）。起始剂量为达沙替尼 70mg，每日 2 次。为了改善活性或控制毒性，允许进行剂量调整（见【用法用量】）。

根据血液学和细胞遗传学缓解率来判定达沙替尼的疗效。同时提供缓解持续时间和估算存活率进一步达沙替尼的临床益处。

慢性期 CML：

在伊马替尼耐药或不耐受的患者中进行了 2 项临床试验；这些试验中的主要疗效终点为主要细胞遗传学缓解（MCyR）。

1、在初始 400 或 600mg 伊马替尼治疗无效的患者中进行了一项开放、随机的多中心研究。患者随机 (2:1) 接受达沙替尼 (70mg, 每日 2 次) 或伊马替尼 (400mg, 每日 2 次)。如果患者出现了无法通过剂量调整进行处理的疾病进展或不耐受的证据, 那么允许其交叉至另一个治疗组。主要终点为 12 周时的 MCyR。150 例患者有结果数据: 其中 101 例被随机至达沙替尼组, 49 例被随机至伊马替尼组 (均为伊马替尼耐药)。达沙替尼组患者自诊断至随机的中位时间为 64 个月, 伊马替尼组为 52 个月。所有受试者之前均接受了多种治疗。所有患者人群中有 93% 达到了对伊马替尼的完全血液学缓解 (CHR)。达沙替尼组和伊马替尼组分别有 28% 和 29% 患者曾达到过对伊马替尼的 MCyR。达沙替尼组 (目前为止有 44% 患者的治疗时间 > 24 个月) 的中位治疗持续时间为 23 个月, 伊马替尼组 (目前为止有 10% 患者的治疗时间 > 24 个月) 为 3 个月。93% 达沙替尼组患者和 82% 伊马替尼组患者在交叉前已经达到了 CHR。

第 3 个月时, 达沙替尼组中 MCyR 率 (36%) 要高于伊马替尼组 (29%)。值得注意的是, 达沙替尼组中有 22% 为完全细胞遗传学缓解 (CCyR), 而伊马替尼组为 8%。随着治疗和随访时间的延长 (中位时间为 24 个月), 达沙替尼治疗组患者在交叉前有 53% 达到了 MCyR (44% 达到了 CCyR), 而伊马替尼治疗组为 33% 达到 MCyR (18% 达到了 CCyR)。在入选研究前已经接受伊马替尼 400mg 治疗的患者中, 达沙替尼组有 61% 患者达到了 MCyR, 而伊马替尼组有 50%。

根据 Kaplan-Meier 估计值, 达沙替尼组维持 MCyR 达 1 年的患者比例为 92% (95% CI: [85%-100%]) (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]), 伊马替尼组为 74% (95% CI: [49%-100%]) (CCyR 100%)。达沙替尼组维持 MCyR 达 18 个月的患者比例为 90% (95% CI: [82%-98%]) (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]), 伊马替尼组为 74% (95% CI: [49%-100%]) (CCyR 100%)。

根据 Kaplan-Meier 估计值, 达沙替尼组 1 年无进展生存 (PFS) 的患者比例为 91% (95% CI: [85%-97%]), 而伊马替尼组为 73% (95% CI: [54%-91%])。达沙替尼组 2 年 PFS 的患者比例为 86% (95% CI: [78%-93%]), 而伊马替尼组为 65% (95% CI: [43%-87%])。

达沙替尼组共有 43% 患者、伊马替尼组有 82% 患者出现了治疗失败, 治疗失败的定义为疾病进展或交叉至另一种治疗 (未缓解, 研究药物不耐受等)。

交叉前主要分子学缓解 (定义为外周血样本中经 RQ-PCR 提示 BCR-ABL/对照转录本

≤0.1%) 率在达沙替尼组为 29%，而伊马替尼组为 12%。

2、在伊马替尼耐药或不耐受的患者（即伊马替尼治疗期间出现显著毒性以致无法进行进一步治疗的患者）中进行的一项开放、单臂、多中心研究。

共有 387 例患者接受了达沙替尼 70mg，每日 2 次（288 例为耐药，99 例为不耐受）治疗。自诊断至开始治疗的中位时间为 61 个月。大部分（53%）患者之前已经接受了超过 3 年的伊马替尼治疗。大部分（72%）耐药的已经接受了 >600mg 的伊马替尼。除了伊马替尼，35% 患者既往接受了细胞毒性化疗，65% 已经接受了干扰素治疗，10% 已经接受了干细胞移植。38% 患者在基线时具有已知可以导致伊马替尼耐药的突变。接受达沙替尼治疗的中位持续时间为 24 个月，其中 51% 患者目前为止接受治疗的时间 >24 个月。表 7 报告了疗效结果。伊马替尼耐药患者中有 55% 达到了 MCyR，伊马替尼不耐受患者中有 82% 达到了 MCyR。在至少 24 个月的随访期内，240 例达到 MCyR 的患者中有 21 例出现了疾病进展，未达到中位的 MCyR 持续时间。

根据 Kaplan-Meier 估计值，维持 MCyR 达 1 年的患者比例为 95%（95% CI: [92%-98%]），而维持 MCyR 达 2 年的患者比例为 88%（95% CI: [83%-93%]）。维持 CCyR 达 1 年的患者比例为 97%（95% CI: [94%-99%]），而维持 2 年的比例为 90%（95% CI: [86%-95%]）。伊马替尼耐药且在伊马替尼治疗时未达到 MCyR 的患者（n=188）有 42% 在经达沙替尼治疗时达到了 MCyR。

入选至本试验的患者中，有 38% 患者出现了 45 种不同的 BCR-ABL 突变。具有多种与伊马替尼耐药相关的 BCR-ABL 突变（T315I 除外）的患者达到了完全血液学缓解或 MCyR。无论患者有任何基线 BCR-ABL 突变、P 环突变或无突变，其 2 年时的 MCyR 率是接近的（分别为 63%，61% 和 62%）。

在伊马替尼耐药患者中，所估计的 1 年时 PFS 的发生率为 88%（95% CI: [84%-92%]），2 年时 PFS 为 75%（95% CI: [69%-81%]）。在伊马替尼不耐受的患者中，所估计的 1 年时 PFS 的发生率为 98%（95% CI: [95%-100%]），2 年时为 94%（95% CI: [88%-99%]）。

24 个月时的主要分子学缓解率为 45%（伊马替尼耐药患者中为 35%，伊马替尼不耐受患者中为 74%）。

加速期 CML:

在伊马替尼耐药或不耐受的患者中进行了一项开放、单臂、多中心研究。共有 174 例

患者接受了达沙替尼 70mg，每日 2 次治疗（161 例伊马替尼耐药，13 例伊马替尼不耐受）。自诊断至开始治疗的中位时间为 82 个月。达沙替尼治疗的中位持续时间为 14 个月，其中 31% 患者目前为止接受了 >24 个月的治疗。24 个月时的主要分子学缓解率（在 41 例达到 CCyR 的患者中进行评价）为 46%。表 7 报告了更多的疗效结果。

急粒变 CML:

在伊马替尼耐药或不耐受的患者中进行了一项开放、单臂、多中心研究。共有 109 例患者接受了达沙替尼 70mg，每日 2 次治疗（99 例伊马替尼耐药，10 例伊马替尼不耐受）。自诊断至开始治疗的中位时间为 48 个月。达沙替尼治疗的中位持续时间为 3.5 个月，其中 12% 患者目前为止接受了 >24 个月的治疗。24 个月时的主要分子学缓解率（在 19 例达到 CCyR 的患者中进行评价）为 68%。表 7 报告了更多的疗效结果。

急淋变 CML 和 Ph+ ALL:

在伊马替尼治疗耐药或不耐受的急淋变 CML 或 Ph+ ALL 患者中进行了一项开放、单臂、多中心研究。共有 48 例急淋变 CML 患者接受了达沙替尼 70mg，每日 2 次治疗（42 例伊马替尼耐药，6 例伊马替尼不耐受）。自诊断至开始治疗的中位时间为 28 个月。达沙替尼治疗的中位持续时间为 3 个月，其中 2% 患者目前为止接受了 >24 个月的治疗。24 个月时的主要分子学缓解率（所有 22 例接受治疗达到 CCyR 的患者）为 50%。此外，46 例 Ph+ ALL 患者接受了达沙替尼 70mg，每日 2 次治疗（44 例伊马替尼耐药，2 例伊马替尼不耐受）。自诊断至开始治疗的中位时间为 18 个月。达沙替尼治疗的中位持续时间为 3 个月，其中 7% 患者目前为止接受了 >24 个月的治疗。24 个月时的主要分子学缓解率（所有 25 例接受治疗达到 CCyR 的患者）为 52%。表 7 报告了更多的疗效结果。值得注意的是，达沙替尼治疗可快速达到主要血液学缓解（MaHR）（大部分急淋变 CML 患者和 Ph+ ALL 患者分别在达沙替尼首次给药后 35 天内和 55 天内达到 MaHR）。

表 7: 本品 II 期单臂临床研究中的疗效^a

	慢性期 (n=387)	加速期 (n=174)	急粒变期 (n=109)	急淋变期 (n=48)	Ph+ ALL (n=46)
血液学缓解率^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
MaHR持续时间 (%; Kaplan-Meier估计值)					
1 年	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)

2 年	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
细胞遗传学缓解^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
生存率 (%; Kaplan-Meier 估计值)					
无进展生存					
1 年	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 年	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
总体生存					
1 年	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 年	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

本表格描述的数据来源于以 70mg 每日 2 次为起始剂量的研究。推荐起始剂量见【用法用量】。

^a 粗体的数字为主要终点的结果。

^b 血液学缓解标准 (4 周后所有经证实的缓解): 主要血液学缓解 (MaHR) = 完全血液学缓解 (CHR) + 无白血病证据 (NEL)。

CHR (慢性期 CML): WBC ≤ ULN, 血小板 < 450,000/mm³, 外周血中无原始细胞或早幼粒细胞, 外周血中中幼粒细胞加晚幼粒细胞 < 5%, 外周血中嗜碱性粒细胞 < 20%, 无髓外浸润。

CHR (进展期 CML/Ph+ ALL): WBC ≤ 规定的 ULN, ANC ≥ 1,000/mm³, 血小板 ≥ 100,000/mm³, 外周血中无原始细胞或早幼粒细胞, 骨髓原始细胞 ≤ 5%, 外周血中中幼粒细胞加晚幼粒细胞 < 5%, 外周血中嗜碱性粒细胞 < 20%, 无髓外浸润。

NEL: 除了 ANC ≥ 500/mm³ 且 < 1,000/mm³, 或血小板 ≥ 20,000/mm³ 且 ≤ 100,000/mm³ 之外, 与 CHR 标准相同。

^c 细胞遗传学缓解标准: 完全 (中期分裂相中 Ph+ 0%) 或部分 (>0%-35%)。MCyR (0%-35%) 包括完全缓解和部分缓解。

n/a=不适用 CI=置信区间 ULN=正常上限。

尚未对达沙替尼治疗后接受骨髓移植患者的结果进行完整的评价。

III 期临床试验

进行了 2 项随机、开放研究来评价达沙替尼每日 1 次给药与达沙替尼每日 2 次给药的疗效。以下数据基于开始达沙替尼治疗之后最少 24 个月的随访结果。

1、在慢性期 CML 研究中, 主要终点是伊马替尼耐药患者中的 MCyR。主要的次要终点是伊马替尼耐药患者中基于总日剂量水平下的 MCyR。其它的次要终点包括 MCyR 的持续时间、PFS 和总体生存率。共有 670 例患者 (497 例伊马替尼耐药) 被随机至达沙替尼 100mg, 每日 1 次组, 140mg 每日 1 次组, 50mg 每日 2 次组或 70mg 每日 2 次组。中位的

治疗持续时间为 22 个月（范围<1-31 个月）。

所有达沙替尼治疗组均有效，其中每日 1 次方案组在主要疗效终点上具有相当于（非劣效于）每日 2 次方案组的疗效（MCyR 上的差异为 1.9%；95%置信区间[-6.8%-10.6%]）。研究的主要次要终点还表明，100mg 总日剂量组与 140mg 总日剂量组具有相似的疗效（非劣效性）（MCyR 上的差异为-0.2%；95%置信区间[-8.9%-8.5%]）。表 8 列出了疗效结果。

表 8：III 期剂量优化研究中本品的疗效：慢性期 CML

	100mg每日1次 n=167	50mg每日2次 ^a n=168	140mg每日1次 ^a n=167	70mg每日2次 ^a n=168
所有患者				
伊马替尼耐药患者	n=124	n=124	n=123	n=126
血液学缓解率^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
细胞遗传学缓解^c (%) (95% CI)				
MCyR				
所有患者	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
伊马替尼耐药患者	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
所有患者	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
伊马替尼耐药患者	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
主要分子学缓解^d (%) (95% CI)				
所有患者	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
伊马替尼耐药患者	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)
生存率(% [95% CI]; Kaplan-Meier 估计值)				
无进展				
1年				
所有患者	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
伊马替尼耐药患者	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2年				
所有患者	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
伊马替尼耐药患者	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
总生存率				
1年				
所有患者	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
伊马替尼耐药患者	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2年				
所有患者	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
伊马替尼耐药患者	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)

^a 不是本品针对慢性期 CML 的推荐起始剂量（见【用法用量】）。

^b 血液学缓解标准（4 周后所有经证实的缓解）：CHR（慢性期 CML）：WBC≤规定的 ULN，血小板<450,000/mm³，外周血中无原始细胞或早幼粒细胞，外周血中中幼粒细胞加晚幼粒细胞<5%，外周血中嗜碱性粒细胞<20%，无髓外浸润。

- ^c 细胞遗传学缓解标准：完全（中期分裂相中 Ph+ 0%）或部分（>0%-35%）。MCyR（0%-35%）包括完全缓解和部分缓解。
- ^d 主要分子学缓解标准：定义为外周血样本中经 RQ-PCR 检测 BCR-ABL/对照转录本 ≤0.1%。在达到 CCyR 的一个患者亚组中分析了分子学缓解。

根据 Kaplan-Meier 估计值，达沙替尼 100mg，每日 1 次组患者中维持 MCyR 达 18 个月的患者比例为 93%（95% CI: [88%-98%]），而达沙替尼 70mg，每日 2 次组为 88%（95% CI: [81%-95%]）。

在伊马替尼不耐受的患者中也进行了疗效性评价。在该人群接受 100mg，每日 1 次方案的患者中，有 77% 患者达到了 MCyR，67% 患者达到了 CCyR，64% 患者达到了主要分子学缓解。根据 Kaplan-Meier 估计值，所有伊马替尼不耐受患者（100%）均维持 MCyR 达 1 年的时间，92% 的患者（95% CI: [80%-100%]）维持 MCyR 达 18 个月。本人群中所估计的 1 年无进展生存率为 97%（95% CI: [92%-100%]），2 年无进展生存率为 87%（95% CI: [76%-99%]）。所估计的 1 年和 2 年总体生存率分别为 100% 和 95%（95% CI: [88%-100%]）。

2、在针对进展期 CML 和 Ph+ ALL 的研究中，主要研究终点为 MaHR。共有 611 例患者随机接受达沙替尼 140mg，每日 1 次或 70mg，每日 2 次治疗。中位的治疗持续时间大约为 6 个月（范围为 0.03-31 个月）。

每日 1 次方案在主要疗效终点上与每日 2 次方案相当（非劣效性）（MaHR 的差异为 0.8%；95% 置信区间[-7.1%-8.7%]）。表 9 列出了缓解率。

表 9：III 期剂量优化研究中本品的疗效：进展期 CML 和 Ph+ ALL

	140 mg 每日1次				70 mg 每日2次			
	加速期 (n=158)	急粒变 (n=75)	急淋变 (n=33)	Ph+ ALL (n=40)	加速期 (n=159)	急粒变 (n=74)	急淋变 (n=28)	Ph+ ALL (n=44)
MaHR^a	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95%CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^a	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95%CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^a	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95%CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^b	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95%CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%

(95%CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)
^a 血液学缓解标准（4周后所有经证实的缓解）：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 ≤规定的 ULN, ANC ≥1,000/mm ³ , 血小板 ≥100,000/mm ³ , 外周血中无原始细胞或早幼粒细胞, 骨髓原始细胞 ≤5%, 外周血中中幼粒细胞加晚幼粒细胞 <5%, 外周血中嗜碱性粒细胞 <20%, 无髓外浸润。								
NEL: 除 ANC ≥500/mm ³ 且 <1,000/mm ³ , 或血小板 ≥20,000/mm ³ 且 ≤100,000/mm ³ 之外, 与 CHR 标准相同。								
^b MCyR 包含完全（0% Ph+中期）和部分（>0%-35%）缓解。								
CI=置信区间 ULN=正常上限。								

任一组中的加速期 CML 患者均未达到中位的 MaHR 持续时间；140mg 每日 1 次组和 70mg 每日 2 次组中位 PFS 分别为 25 个月和 26 个月；140mg 每日 1 次组未达到中位总体生存期，70mg 每日 2 次组为 31 个月。

在急粒变 CML 患者中，140mg 每日 1 次组和 70mg 每日 2 次组中位 MaHR 持续时间分别为 8 个月和 9 个月；两组的中位 PFS 均为 4 个月；两组的中位总体生存期均为 8 个月。在急淋变 CML 患者中，140mg 每日 1 次组和 70mg 每日 2 次组中位的 MaHR 持续时间分别为 5 个月和 8 个月；两组的中位 PFS 均为 5 个月，两组的中位总体生存期分别为 11 个月和 9 个月。对于服用 140mg 每日 1 次剂量组和 70mg 每日 2 次剂量组的 Ph+ ALL 患者，中位的 MaHR 持续时间分别为 5 个月和 12 个月；中位的 PFS 分别为 4 个月和 3 个月，中位的总体生存期分别为 7 个月和 9 个月。

中国临床研究结果

在一项开放、单臂、多中心研究中评估了达沙替尼口服起始剂量为 100mg QD 用于慢性期 CML 和起始剂量为 70mg BID 用于进展期 CML（加速期、急粒变和急淋变）或 Ph+ ALL 对中国患者的安全性和疗效。所有患者既往均接受过伊马替尼治疗，且对伊马替尼治疗耐药或不耐受。为了提高疗效或控制毒性，允许进行剂量调整（见【用法用量】）。

在慢性期患者中，主要疗效终点是主要细胞遗传学缓解（MCyR）。在进展期 CML 或 Ph+ ALL 患者中，主要研究终点是 CHR 和 OHR。此外，还报告了进展期 CML 或 Ph+

ALL 患者中的主要血液学缓解 (MaHR) 率。研究共入选 140 例患者，其中 121 例患者 (59 例慢性期 CML 患者，25 例加速期 CML 患者，35 例急变期 CML 患者，2 例 Ph+ ALL 患者) 至少接受了 1 个达沙替尼给药剂量。由于入选的伊马替尼不耐受患者数量较少 (N=9, 6.7%)，因此该患者组的结果没有单独列出，而与伊马替尼耐药患者的结果合并。

慢性期 CML:

共 59 例患者接受了达沙替尼 100mg QD 治疗。自诊断至开始治疗的中位时间为 46.3 个月 (范围: 5.42-214.6)。在 78.0% 患者中，伊马替尼的最高剂量为 400-600mg/日。除伊马替尼之外，81.4% 患者之前接受过羟基脲或阿那格雷治疗，52.5% 患者之前接受过干扰素治疗。中位治疗持续时间为 19.32 个月 (范围为 1.64-29.70 个月)。日平均剂量中值为 97.0mg/日，范围为 39.0-140.0mg/日。在 12 个月的随访期内，MCyR 率为 50.8%，CCyR 率为 44.1%。达到 MCyR 的中位时间为 12.1 周。疗效结果见表 9。在至少 12 个月的随访期内，30 例达到 MCyR 的患者中无 1 例患者出现疾病进展。大多数 (55 例[93.2%]) 慢性期 CML 患者在 18 个月随访期内无疾病进展。

加速期 CML:

共 25 例加速期 CML 患者接受了达沙替尼 70mg BID 治疗。自诊断至开始治疗的中位时间为 72.0 个月 (范围: 18.04-140.71)。在 60.0% 患者中，伊马替尼的最高剂量为 400-600mg/日。在 40% 患者中，伊马替尼的最高剂量大于 600mg/日。除伊马替尼之外，88% 患者之前接受过羟基脲或阿那格雷治疗，76% 患者之前接受过干扰素治疗，52% 患者之前接受过除伊马替尼、羟基脲或阿那格雷或干扰素之外的化疗。中位治疗持续时间为 20.99 个月 (范围为 3.35-29.60 个月)。日平均剂量中值为 116mg/日，范围为 75-195mg/日。在 18 个月的随访期内，CHR 率为 52.0%，OHR 率为 92.0%，MaHR 率为 84.0%。40.0% 患者达到了 MCyR，28% 患者达到了 CCyR。达到 CHR 的中位时间为 16.0 周，达到 MaHR 的中位时间为 12 周。疗效结果见表 9。在 18 个月的随访期内，11 例达到 CHR 的患者中有 2 例患者在此研究期内失去了 CHR。大多数 (16 例[64.0%]) 加速期 CML 患者在 18 个月随访期内无疾病进展。

急淋变或急粒变 CML 和 Ph+ ALL:

共 37 例急变期 CML/Ph+ ALL 患者接受了达沙替尼 70mg BID 治疗。自诊断至开始治疗的中位时间为 30.4 个月 (范围: 4.04-276.96)。在 67.6% 患者中，伊马替尼的最高剂量

为 400-600mg/日。在 29.7%患者中，伊马替尼的最高剂量大于 600mg/日。除伊马替尼之外，81.1%患者之前接受过羟基脲或阿那格雷治疗，43.2%患者之前接受过干扰素治疗，62.2%患者之前接受过除伊马替尼、羟基脲或阿那格雷或干扰素之外的化疗。中位治疗持续时间为 3.06 个月（范围为 0.30-26.84 个月）。日平均剂量中值为 137mg/日，范围为 41-179mg/日。在 18 个月的随访期内，CHR 率为 16.2%，OHR 率为 35.1%，MaHR 率为 29.7%。21.6%患者达到了 MCyR，16.2%患者达到了 CCyR。达到 CHR 或 MaHR 的中位时间为 12 周。疗效结果见表 10。在最短 18 个月的随访期内，6 例达到 CHR 的患者中有 1 例患者在此研究期内失去了 CHR。急变期 CML 和 Ph+ ALL 患者的中位 PFS 为 4.3 个月（2.6-7.4 个月）。

表 10: 基于中国患者的单臂临床研究疗效^a

	慢性期 (n = 59)	加速期 (n = 25)	急变期 CML/Ph+ ALL (n = 37)
血液学缓解率^b (%)			
CHR n (%) [95% CI]	91.5% [81.3 - 97.2]	52.0% [31.3 - 72.2]	16.2% [6.2 - 32.0]
MaHR [95% CI]	n/a	84.0% [63.9 - 95.5]	29.7% [15.9 - 47.0]
OHR [95% CI]	n/a	92.0% [74.0 - 99.0]	35.1% [20.2 - 52.5]
细胞遗传学缓解^c (%)			
MCyR (95% CI)	50.8% [37.5 - 64.1]	40% [21.1 - 61.3]	21.6% [9.8 - 38.2]

^a 粗体数字是主要终点的结果。

^b 细胞遗传学缓解的标准：主要血液学缓解（MaHR）=完全血液学缓解(CHR) + 无白血病证据（NEL）。

CHR（慢性期 CML）：白细胞≤规定的 ULN，血小板 $<450,000/\text{mm}^3$ ，外周血中无原始细胞或早幼粒细胞，外周血中幼粒细胞+晚幼粒细胞 $<5\%$ ，外周血中嗜碱性粒细胞 $<20\%$ ，髓外组织未受波及。

CHR(进展期 CML/Ph+ ALL)：白细胞≤规定的 ULN，ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ ，血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ，外周血中无原始细胞或早幼粒细胞，骨髓原始细胞 $\leq 5\%$ ，外周血中幼粒细胞+晚幼粒细胞 $<5\%$ ，外周血中嗜碱性粒细胞 $<20\%$ ，髓外组织未受波及。

NEL：与 CHR 的标准相同，但 ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ 并且 $<1,000/\text{mm}^3$ ，或血小板 $\geq 20,000/\text{mm}^3$ 并且 $\leq 100,000/\text{mm}^3$ 。

^c 细胞遗传学缓解的标准：完全（0% Ph+中期）或者部分（ $>0\%-35\%$ ）。MCyR（0%-35%）包括完全和部分缓解。

n/a=不适用 CI=置信区间。

【药理毒理】

药效学特点

药物治疗学分组：蛋白激酶抑制剂，ATC 编码：L01XE06

达沙替尼抑制 BCR-ABL 激酶和 SRC 家族激酶以及许多其它选择性的致癌激酶，包括 c-KIT、ephrin（EPH）受体激酶和 PDGF β 受体。达沙替尼是一种强效的、次纳摩尔（subnanomolar）的 BCR-ABL 激酶抑制剂，其在 0.6-0.8nM 的浓度下具有较强的活性。它与 BCR-ABL 酶的非活性及有活性构型均可结合。

体外研究中，达沙替尼在表达各种伊马替尼敏感和耐药疾病的白血病细胞系中具有活性。这些非临床研究的结果表明，达沙替尼可以克服由下列原因导致的伊马替尼耐药：BCR-ABL 过表达、BCR-ABL 激酶区域突变、激活包括 SRC 家族激酶（LYN，HCK）在内的其他信号通道，以及多药耐药基因过表达。此外，达沙替尼可在次纳摩尔浓度下抑制 SRC 家族激酶。

在使用鼠 CML 模型所单独进行的体内试验中，达沙替尼能够防止慢性期 CML 向急变期的进展，同时延长了荷瘤小鼠（源于生长在不同部位的患者 CML 细胞系，包括中枢

神经系统)的生存期。

临床前安全性数据

在一系列基于小鼠、大鼠、猴和家兔进行的体外和体内试验中对达沙替尼的非临床安全性特点进行了评价。

主要毒性发生在胃肠道、造血系统和淋巴系统。在大鼠和猴中发生的胃肠道毒性为剂量限制性毒性，原因是肠道始终是一个靶器官。在大鼠中，伴随着骨髓的变化，红细胞指标出现了最少至轻度的降低；类似的变化还出现在猴中，但是发生率更低。发生在大鼠中的淋巴毒性包括淋巴结、脾脏和胸腺的淋巴耗竭，以及淋巴器官重量降低。胃肠道、造血系统和淋巴系统的改变在停止治疗后都是可逆的。

在治疗最多 9 个月的猴中发生的肾脏改变仅限于基础的肾脏矿化作用的增加。在一项针对猴的急性、单次口服给药研究中观察到皮肤出血，但是在针对猴或大鼠的重复给药研究中未观察到该现象。在大鼠中，达沙替尼可在体外抑制血小板聚集并在体内延长表皮出血时间，但是不会导致自发性出血。

在应用 hERG 和浦肯野纤维法进行的体外达沙替尼活性分析表明，该药可能会延长心室复极 (QT 间期)。然而，一项基于猴 (清醒状态下接受遥测) 的单次给药研究中，QT 间期或 ECG 波形未发生变化。

达沙替尼在体外细菌细胞分析 (Ames 试验) 中不具有致突变性，同时，在一项体内大鼠微核研究中也不具有遗传毒性。达沙替尼在体外对分裂的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞具有致畸性。

尚未研究达沙替尼对男性和女性生育力的影响。然而，在多个种属中完成的重复剂量毒性研究结果提示，达沙替尼可能会潜在地损害生殖功能和生育力。在雄性动物中获得的作用证据包括精囊体积减小，分泌下降以及前列腺、精囊和睾丸不成熟。达沙替尼给药引起猴子子宫炎症和矿化，以及啮齿类动物的卵巢囊肿和卵巢肥大。

在一项常规的大鼠生殖力和早期胚胎发育研究中，达沙替尼并未影响雄性和雌性大鼠的生殖力，但是在接近人体临床暴露的剂量水平下导致了胚胎死亡。在胚胎胎儿发育研究中，达沙替尼同样也导致了胚胎死亡，同时伴有大鼠产仔数的降低以及大鼠和家兔中胎儿骨骼的改变。这些效应均发生在不会导致母体毒性的剂量水平下，表明达沙替尼在着床至器官形成这段时间内是一种选择性的生殖毒物。

在小鼠中，达沙替尼可以导致免疫抑制，该效应与剂量相关，且通过剂量降低和/或给药方案的改变可以有效地处理。在一项针对小鼠成纤维细胞的体外中性红摄取光毒性试验中，达沙替尼具有光毒性的可能。雌性裸鼠单次口服达沙替尼，使其暴露达到最多 3 倍于人接受推荐的治疗剂量（根据 AUC）后的暴露时，被认为在体内不具有光毒性。

尚未进行针对达沙替尼的致癌性研究。

【药代动力学】

基于 229 例健康成年受试者和 106 例患者（包括 22 例中国患者）评价了达沙替尼的药代动力学。

吸收:

达沙替尼经口服后可被快速吸收，在 0.5-3 小时内达到峰值浓度。口服后，在 25mg 至 120mg，每日 2 次的剂量范围内，平均暴露（AUC_τ）的增加大约与剂量的增加呈正比。患者中达沙替尼的总体平均终末半衰期大约为 5-6 小时。

来自健康受试者的数据表明，在高脂饮食 30 分钟后单次给予 100mg 的达沙替尼可使达沙替尼的平均 AUC 增加 14%。服用达沙替尼 30 分钟前给予低脂饮食可使达沙替尼的平均 AUC 增加 21%。所观察到的食物作用并不能代表与临床相关的暴露的改变。

分布:

在患者中，达沙替尼具有较大的表观分布容积（2,505L），表明该药物可以广泛地分布于血管外。体外试验表明，达沙替尼在临床相关的浓度下与血浆蛋白结合率大约为 96%。

代谢:

达沙替尼在人体被广泛地代谢，有多个酶参与了代谢产物的形成。在接受 100mg 的 [¹⁴C] 标记的达沙替尼的健康受试者中，原形达沙替尼占血浆中循环放射性的 29%。血浆浓度和在体外测定的活性表明，达沙替尼的代谢产物不太可能在所观察到的药物药理学活性中发挥主要作用。CYP3A4 是主要负责达沙替尼代谢的酶。

达沙替尼是 CYP3A4 的一种较弱的时间依赖性抑制剂。在临床相关的浓度下，达沙替尼不能抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 或 2E1。达沙替尼不是人类 CYP 酶的诱导剂。

清除:

该药主要通过粪便清除，大部分是以代谢产物的形式。单次口服^[14C]标记的达沙替尼后，大约 89% 剂量在 10 天内清除，其中分别有 4% 和 85% 放射性从尿液和粪便中回收。原形的达沙替尼分别占尿液和粪便中剂量的 0.1% 和 19%，其余的剂量为代谢产物。

肝肾功能损害:

一项达沙替尼单剂量药代动力学研究本品对肝功能损害的影响，该研究比较了 8 名中度肝损害受试者接受 50mg 剂量，5 名重度肝损害受试者接受 20mg 剂量，其剂量相当于健康受试者接受 70mg 剂量。对于相当于调整剂量为 70mg 的中度肝损害受试者，其达沙替尼平均 C_{max} 和的 AUC 与正常肝功能受试者相比，分别减少了 47% 和 8%。对于相当于调整剂量为 70mg 的重度肝损害受试者，其达沙替尼平均 C_{max} 和的 AUC 与正常肝功能受试者相比，分别减少了 43% 和 28%（见【用法用量】和【注意事项】）。

达沙替尼及其代谢产物很少通过肾脏清除。

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

HDPE 塑料瓶包装；铝/铝泡罩包装

【有效期】

36 个月

【执行标准】

待定

【批准文号】

待定

【生产企业】

企业名称：Bristol-Myers Squibb Company

生产地址：4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana IN 47620, USA（美国）

中国境内请联系：

百时美施贵宝（中国）投资有限公司

地址：

邮编：

电话：021-23218100

传真：021-53862127

医学咨询电话：800 820 8790（周一至周五上午 9 点—下午 5 点）

网址：www.bms.com.cn