



柏萊膜衣錠 20 毫克

SPRYCEL Film-coated Tablets 20mg

衛署藥輸字 第 024813 號

本藥須由醫師處方使用

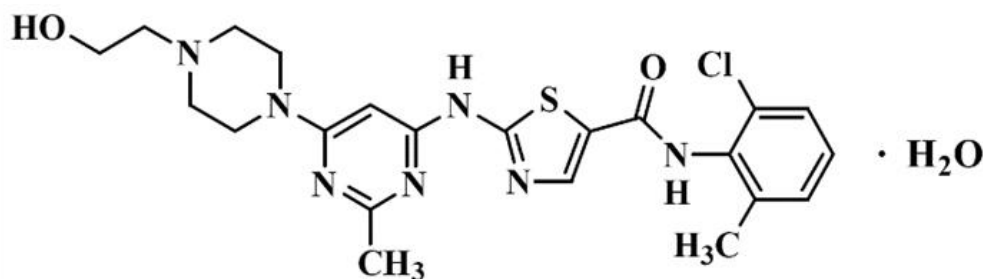
版本日期 2022-10-17

1 性狀

1.1 有效成分及含量

SPRYCEL，主成分dasatinib，有20 mg、50 mg、70 mg 三種含量。

SPRYCEL (dasatinib)為一種激酶抑制劑。Dasatinib的化學名為N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide, monohydrate。分子式是 $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$ ，對應的分子量為506.02 (單水)。無水游離基的分子量為488.01。Dasatinib化學結構如下：



1.2 賦形劑

膜衣錠含有下列非活性成分：單水乳糖、微晶纖維素、交聯甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)及硬脂酸鎂。

錠劑膜衣含有羥丙基甲基纖維素(hypromellose)、二氧化鈦及聚乙二醇。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

SPRYCEL (dasatinib)錠是白色至灰白色的雙凸膜衣錠。

2 適應症

- 治療新診斷的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph+CML)的成人。
- 治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，且對先前含imatinib的治療有抗藥性或無耐受性的成人。
- 亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL)，且對先前含imatinib的治療有抗藥性或無耐受性的成人。

SPRYCEL® (dasatinib)適用於治療下列1歲以上兒童病人：

- 患有慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph+ CML)。
- 併用化療適用於新診斷費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 SPRYCEL的成年病人劑量

SPRYCEL用於治療慢性期慢性骨髓性白血病的建議起始劑量為口服100 mg每日一次。SPRYCEL用於加速期慢性骨髓性白血病、骨髓或淋巴急性期慢性骨髓性白血病、或費城染色體陽性急性淋巴性白血病的建議起始劑量為口服140 mg每日一次。藥錠不可磨碎、切割或咀嚼，必須整粒吞服。SPRYCEL可伴隨或不伴隨食物服用，於早晨或晚上服用均可。

3.1.2 SPRYCEL的CML或Ph+ ALL兒童病人劑量

建議的兒童初始劑量(starting dose)是根據體重如表1所示。建議劑量應經口服給藥，每日一次，可伴隨或不伴隨食物服用。每3個月重新根據體重計算劑量，或視需要增加頻率。藥錠不可磨碎、切割或咀嚼；必須整粒吞服。對於整粒吞服錠劑有困難的兒童病人，另有其他的用藥考量 [參閱特殊族群注意事項 (6.4) 和藥物動力學特性 (11)]。

表1：兒童病人^a的SPRYCEL錠劑劑量

體重(公斤) ^b	每日劑量(mg)
10公斤至未滿20公斤	40 mg
20公斤至未滿30公斤	60 mg
30公斤至未滿45公斤	70 mg
45公斤以上	100 mg

^a Ph+ ALL 兒童病人在確診後，從誘導化療的第15天或之前開始SPRYCEL治療，持續2年。

^b 體重不足10公斤的病人，建議不要使用錠劑。

CML 和 Ph+ ALL 成人病人，以及 CML 兒童病人，劑量逐步調升建議請參閱第3.1.4節。

3.1.3 劑量調整

強效CYP3A4誘發劑：

避免併用強效CYP3A4誘發劑和聖約翰草。如果病人必須併用SPRYCEL與強效CYP3A4誘發劑，應考慮增加SPRYCEL的劑量。如果增加SPRYCEL的劑量，應小心監測病人有否發生毒性 [參閱交互作用(7.1)]。

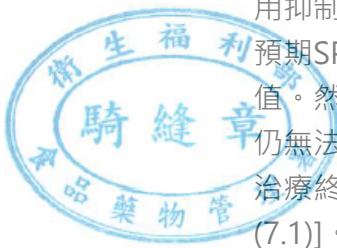
強效CYP3A4抑制劑：

避免併用強效CYP3A4抑制劑和葡萄柚汁。

如果可能的話，建議選擇沒有酵素抑制作用或作用極小的替代併用藥物。如果SPRYCEL必須與強效CYP3A4抑制劑併用，則考慮降低劑量為：

- 每天服用SPRYCEL 140 mg的病人降為每天40mg
- 每天服用SPRYCEL 100 mg的病人降為每天20 mg
- 每天服用SPRYCEL 70 mg的病人降為每天20 mg

每天服用SPRYCEL 60 mg 或40 mg的病人，考慮中斷SPRYCEL直到停用CYP3A4抑制劑。停



用抑制劑後經過約1週的沖洗期，再恢復SPRYCEL的劑量。

預期SPRYCEL劑量降低將可校正曲線下面積(AUC)至未服用CYP3A4抑制劑時觀察到的範圍值。然而，目前尚無服用強效CYP3A4抑制劑病人的劑量調整臨床資料。如果在劑量降低後仍無法耐受SPRYCEL，必須停用強效CYP3A4抑制劑，或中斷SPRYCEL直到CYP3A4抑制劑治療終止。停用抑制劑後，先經約1週的沖洗期，再恢復SPRYCEL的劑量。[參閱交互作用(7.1)]。

3.1.4 CML 和 Ph+ ALL 成人病人以及 CML 兒童病人的劑量逐步調升

對於CML及Ph+ ALL成人病人，以建議起始劑量無法達到血液學或細胞基因學反應時，考慮將劑量提高到140 mg每日一次 (慢性期CML)或180 mg每日一次 (晚期CML及Ph+ ALL)。對於CML 兒童病人，考慮逐步調升劑量到 120 mg 每日一次 (參閱下方表 2)。

當Ph+ ALL 的兒童病人接受 SPRYCEL 時併用化療，不建議逐步調升劑量。

慢性期CML兒童病人使用建議起始劑量無法達到血液學或細胞基因學反應，則建議採用下方表2的劑量逐步調升。

表2：CML兒童病人劑量逐步調升

劑型	劑量(每日最高劑量)	
	起始劑量	逐步調升
錠劑	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

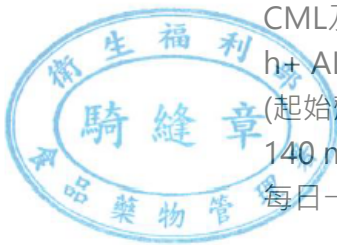
3.1.5 因不良反應調整劑量

骨髓抑制

在臨床試驗中，骨髓抑制係以中斷給藥、降低劑量或停止研究治療等方式處理。造血生長因子曾用於有抵抗性骨髓抑制的病人。成人與兒童病人的劑量調整準則摘述於表3及4。

表3：成人發生嗜中性白血球減少及血小板減少時的劑量調整

慢性期CML (起始劑量 100 mg 每日一次)	ANC*	1. 停用SPRYCEL直到ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 而且血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。
	< 0.5	2. 若在 ≤ 7 天內復原，以原先的起始劑量恢復SPRYCEL治療。
	$\times 10^9/L$	3. 若血小板 $< 25 \times 10^9/L$ 或ANC再度 $< 0.5 \times 10^9/L > 7$ 天，重複步驟1，並以較低的劑量80 mg每日一次恢復SPRYCEL治療(第二次事件)。
	或 血小 板 < 5 $0 \times 10^9/L$	出現第三次事件時，請進一步調降劑量至每日1次50 mg (針對新診斷出來的病人)或停用SPRYCEL (針對之前療法(包括imatinib)出現抗藥性或不耐受的病人)。
加速期CML L、急性期	ANC*	1. 檢查血球減少是否與白血病有關(骨髓穿刺或活檢)。
	< 0.5	2. 如果血球減少與白血病無關，停用SPRYCEL直到ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$



- CML及Ph+ ALL (起始劑量 140 mg 每日一次) $\times 10^9/L$ 而且血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，以原先的起始劑量恢復SPRYCEL治療。
3. 如果血球減少復發，重複步驟1，並以較低的劑量100 mg每日一次(第二次事件)或80 mg每日一次(第三次事件)恢復SPRYCEL治療。
 4. 如果血球減少與白血病有關，考慮將劑量提高到180 mg每日一次。

* ANC：絕對嗜中性白血球數

表4：Ph+ CML兒童病人發生嗜中性白血球減少及血小板減少時的劑量調整

		劑量(每日最高劑量)		
		原先的 起始劑 量	劑量 降低 一級	劑量 降低 兩級
1.如果血球減少超過3週沒有改善，檢查是否與白血病有關(骨髓穿刺或活檢)。	錠劑	40 mg	20 mg	**
2.如果血球減少與白血病無關，停用SPRYCEL直到ANC* $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ，血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，然後以原先的起始劑量或較低的劑量恢復SPRYCEL治療。		60 mg	40 mg	20 mg
3.如果血球減少復發，再次進行骨髓穿刺或活檢，然後以較低的劑量恢復SPRYCEL治療。		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
		g	g	g

* ANC：絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count)

** 錠劑無此劑量規格

慢性期慢性骨髓性白血病(CML)兒童病人在完全血液學反應(CHR)期間，如果復發第三級以上的嗜中性白血球減少或血小板減少，皆必須停用SPRYCEL，之後可以較低的劑量恢復治療。出現中等程度的血球減少及疾病反應時，應視需要暫時減少劑量。

對於Ph+ ALL兒童病人，如果嗜中性白血球減少及/或血小板減少導致延遲下一個治療療程超過14天，應中斷SPRYCEL，並在下一個療程時，以相同劑量恢復治療。如果嗜中性白血球減少及/或血小板減少持續，下一個療程又再延遲7天，應進行骨髓評估，確認細胞組成及芽細胞的百分比。如果骨髓的細胞組成 $< 10\%$ ，應中斷SPRYCEL治療直到ANC $> 500/\mu L (0.5 \times 10^9/L)$ ，此時能以完整劑量恢復治療。如果骨髓的細胞組成 $> 10\%$ ，可考慮恢復SPRYCEL治療。

非血液性不良反應

對於Ph+ CML和ALL成人，以及Ph+ CML兒童病人，使用SPRYCEL (dasatinib) 期間若發生嚴重的非血液性不良反應，必須暫停治療直到事件緩解或改善。此後，可視該事件的嚴重度及復發情況，在適當的時間以較低的劑量恢復治療。[參閱警語與注意事項(5.1.1)]

對於 Ph+ ALL 的兒童病人，發生 ≥ 第 3 級非血液學不良反應時應中斷治療 (肝臟功能檢驗異常除外)，排除到 ≤ 第 1 級時，再以較低的劑量恢復治療。如果直接膽紅素升高超過院方正常值上限 (ULN) 的 5 倍，應中斷治療，直到改善至基準值或 ≤ 第 1 級。如果 AST/ALT 升高超過院方 ULN 的 15 倍，應中斷治療，直到改善至基準值或 < 第 1 級。上述肝臟功能檢驗異常如果復發，當重新開始 SPRYCEL 後再次出現不良反應，應減少劑量。劑量調降的建議請見表 5。

表5：兒童病人發生非血液學毒性時的劑量調整

劑量 (每日最高劑量)				
	原先 的起 始劑 量	劑量 降低 一級	劑量 降低 兩級	
1.如果發生第 2 級非血液學毒性，症狀治療後仍未復原，應考慮中斷 SPRYCEL；復原至 ≤ 第 1 級後，以原先的起始劑量恢復治療。對於復發事件，應以較低的劑量恢復 SPRYCEL 治療。	錠劑	40 m g	20 m g	**
2.如果發生第 3 級非血液學毒性，應停止 SPRYCEL 治療，直到復原至 ≤ 第 1 級，再以較低的劑量恢復治療。		60 m g	40 m g	20 m g
3.如果直接膽紅素 >5 ULN 或 AST/ALT >15 ULN，應中斷 SPRYCEL，直到復原至 ≤ 第 1 級，再以原先的起始劑量恢復 SPRYCEL 治療。對於復發事件，應以較低的劑量恢復 SPRYCEL 治療。		70 m g	60 m g	50 m g
		100 mg	80 m g	70 m g

** 錠劑無此劑量規格

3.1.6 治療時間長度

臨床試驗中，慢性期慢性骨髓性白血病(CML)成人和兒童病人接受SPRYCEL治療時，是直到疾病惡化或病人無法耐受為止。達到細胞基因學反應後(包括完全細胞基因學反應[CCyR])或主要分子生物學反應(MMR和MR4.5)，停止治療對於疾病長期結果的影響，目前尚未確立。在臨床試驗中，費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)兒童病人持續使用 SPRYCEL 治療最多持續2年 [參閱用法及用量(3.1.2)和臨床試驗資料(12.4)]。

SPRYCEL是一種抗腫瘤藥物。請遵守適用之特別的處理與廢棄程序。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 骨髓抑制

SPRYCEL治療會伴隨嚴重(NCI CTC第三級或第四級)血小板減少、嗜中性白血球減少和貧血，而晚期CML或Ph+ ALL病人會比慢性期CML病人較早且較頻繁發生這些反應。

對於慢性期CML病人，建議治療開始每2週進行一次全血球計數(CBC)評估，持續12週，之後調整為每3個月評估一次，或在臨床上有需要時檢查。對於晚期CML或Ph+ ALL病人，建議治療開始的最初2個月每週進行一次CBC評估，之後調整為每個月評估一次，或在臨床上有需要時檢查。

對於接受SPRYCEL併用化療的Ph+ ALL兒童病人，每次化療療程開始前和臨床上有需要時進行CBC評估。在化療鞏固療程期間，每兩天進行CBC評估直到復原。

骨髓抑制通常可以回復，一般以暫時停用SPRYCEL及/或降低劑量來處理[參閱用法及用量(3.1.5)與不良反應(8.1)]。

5.1.2 出血相關事件

SPRYCEL可引起嚴重和致命的出血。在所有的CML或Ph + ALL臨床研究中，接受SPRYCEL的病人有<1%發生等級為三或高於三的中樞神經系統出血(包括死亡)。有5.8%成人病人發生第三/四級出血，通常需要中斷治療及輸血。有0.4%成人病人發生第五級出血。最常出血的部位是胃腸道。臨床研究中的出血事件大多與嚴重的血小板減少有關。除了在人類受試者引發血小板減少，dasatinib在體外試驗亦造成血小板功能障礙。

併用抑制血小板功能的藥物或抗凝血劑，可能會增加出血風險。

5.1.3 體液滯留

SPRYCEL可能會導致體液滯留。在新診斷慢性期CML成年病人的隨機分配試驗中(n=258)追蹤5年後，有5%病人通報發生第三級或第四級體液滯留，其中包括3%病人發生第三級或第四級肋膜積水。在新診斷或對imatinib有抗藥性或不耐受性的慢性期CML成年病人中，接受建議劑量SPRYCEL治療的病人(n=548)，有6%發生第三級或第四級體液滯留。在接受建議劑量SPRYCEL治療的晚期CML或Ph+ ALL成年病人中(n=304)，有8%病人通報發生第三級或第四級體液滯留，包括7%病人發生第三級或第四級肋膜積水。在慢性期CML兒童病人中有10.3%的病人通報發生有第一或二級的體液滯留。

發生肋膜積水或其他體液滯留症狀的病人，例如新發生或惡化的呼吸困難(在運動或休息時)、肋膜型胸痛或乾咳，應立即進行胸腔X光或視情況進行其他影像診斷。體液滯留事件通常以支持性療法處置，可能包括利尿劑或短期類固醇治療。嚴重肋膜積水可能需要進行胸腔穿刺及氧氣治療。考慮降低劑量或中斷治療[參閱用法及用量(3.1.5)與不良反應(8.1)]。

5.1.4 心血管事件

SPRYCEL可引起心臟功能障礙。針對新診斷慢性期CML成年病人的隨機分配試驗(n=258)中追蹤5年後，發生過下列心臟不良反應：心臟缺血事件(dasatinib為3.9%；imatinib為1.6%)、心臟相關體液滯留(dasatinib為8.5%；imatinib為3.9%)和傳導系統異常，最常見為心律不整和心悸(dasatinib為7.0%；imatinib為5.0%)。Imatinib發生2例(0.8%)周邊動脈阻塞疾病，而dasatinib發生2例(0.8%)暫時性腦缺血。建議監測病人是否出現心臟功能障礙方面的徵兆與症狀，並給予適當的治療。

5.1.5 肺動脈高壓

SPRYCEL可能會提高成人與兒童病人發生肺動脈高壓(PAH)的風險，可能會於開始治療後的任何時候發生，包括治療超過1年後。其表徵包括呼吸困難、疲倦、組織缺氧以及體液滯留。PAH可能在停用SPRYCEL後緩解。在開始使用SPRYCEL治療前及治療期間，應評估病人心肺疾病的徵兆和症狀。如果證實發生PAH，則應永久停用SPRYCEL。

5.1.6 QT期延長

SPRYCEL可能會增加病人QTc延長的風險，包括有低血鉀症或低血鎂症的病人、先天性長QT症候群病人、使用抗心律不整藥物或其他會延長QT藥物的病人、累積高劑量anthracycline療法的病人。在投予SPRYCEL前及開始治療後，建議要改善治好低血鉀症或低血鎂症。

5.1.7 嚴重皮膚反應

接受SPRYCEL病人，曾通報嚴重黏膜皮膚反應，包括史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)和多形性紅斑。治療期間發生嚴重黏膜皮膚反應的病人，若未找到其他病因，應永久停藥。

5.1.8 腫瘤溶解症

對先前imatinib療法產生抗藥性的病人，曾發生腫瘤溶解症，主要在晚期疾病中發生。由於可能發生腫瘤溶解症，應適當補充水分，並在開始使用SPRYCEL治療前矯正尿酸濃度，及監測電解質濃度。晚期疾病及/或腫瘤負荷較高的病人，發生腫瘤溶解症的風險可能增加，應更密切監測[參閱不良反應(8.2)]。

5.1.9 胚胎 - 胎兒毒性

依據有限人體資料，孕婦使用SPRYCEL可能對胎兒造成傷害。曾通報發生懷孕期間使用SPRYCEL的藥理學不良作用，包括胎兒水腫、胎兒白血球減少和胎兒血小板減少。建議具生育能力女性於接受SPRYCEL治療期間和最後一劑後30天內避免懷孕，包括使用有效避孕措施避孕[參閱使用於特殊族群注意事項(6.1、6.3)]。

5.1.10 影響兒童病人的生長和發育

在SPRYCEL的兒童試驗中，慢性期CML兒童病人在2年以上的治療後，有5位 (5.2%) 病人通報過骨骼生長發育的治療相關不良反應，其中一位程度嚴重(生長遲緩第三級)。這5位病人中也出現骨骺延遲癒合、骨質缺乏症、生長遲緩、男性女乳症[參閱不良反應 (8.2)及特殊族群注意事項 (6.4)]。這五個病例中，一個病例的骨質缺乏症與一個病例的男性女乳症情況已在治療過程中解決。

監測兒童病人的骨骼生長和發育。

5.1.11 B型肝炎病毒復發(Reactivation)

BCR-ABL酪胺酸激酶抑制劑(Tyrosine-Kinase Inhibitor; TKIs)與B型肝炎病毒復發 (HBV reactivation)之間具有關聯性(包括SPRYCEL個案報告在內)。在一些案例中曾報告，使用其他BCR-ABL TKIs過程中發生之HBV復發有導致急性肝衰竭或猛爆性肝炎而造成肝臟移植或致命的後果。

開始使用SPRYCEL前，應考慮已出版的指引進行HBV篩檢。建議HBV血清學檢查呈陽性的病人與具有HBV治療經驗的醫師專家進行諮詢。

在整個治療過程一直到治療停止後的數個月，應密切監控需要BCR-ABL TKIs治療的HBV帶

原病人是否出現有活動性HBV感染的臨床與實驗室病癥。一旦正在接受SPRYCEL的病人發生HBV之復發，建議立即與具有HBV治療經驗的醫師專家進行諮詢。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據有限人體資料，孕婦使用SPRYCEL可能對胎兒造成傷害。母體暴露到SPRYCEL，曾通報的藥理學不良作用，包括胎兒水腫、胎兒白血球減少和胎兒血小板減少。大鼠動物生殖研究已證實，器官形成期、胚胎期和新生幼崽的死亡率很高。數量有限的存活大鼠和兔子胚胎中，觀察到骨骼變形。這些試驗結果在dasatinib的血漿濃度低於人類治療劑量下的血漿濃度發生[參閱資料]。告知孕婦對胎兒的可能風險。

美國一般族群中，臨床認定懷孕的重大生育缺陷之評估背景風險為2%-4%，流產則為15%-20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

曾有dasatinib經由胎盤轉移至胎兒的通報。曾經測量過胎兒血漿及羊水水中的dasatinib的濃度與母體血漿濃度相當。母體暴露於dasatinib時曾通報胎兒水腫、胎兒白血球減少及血小板減少。對胎兒的這些藥物不良反應，類似於成人病人中的不良反應，可能導致胎兒傷害或新生兒死亡[參閱警語與注意事項(5.1.1、5.1.3)]。

資料

人體資料

根據人體經驗，dasatinib於懷孕期間使用時疑似會造成先天性畸形，包括神經管缺陷，以及對胎兒有害的藥物影響。

動物資料

在動物毒理試驗中，當dasatinib在動物體內的血漿濃度低於人類接受dasatinib治療劑量後觀察到的血漿濃度時，已觀察到dasatinib對大鼠和兔子胚胎 - 胎兒的毒性。大鼠有胎死腹中的現象。在大鼠和兔子試驗中，dasatinib的最低測試劑量 (大鼠：2.5 mg/kg/day [15 mg/m²/day]及兔子：0.5 mg/kg/day [6 mg/m²/day]) 會導致胚胎-胎兒毒性。這些劑量在大鼠和兔子造成的母體AUC分別是105 ng • hr/mL和44 ng • hr/mL (人類AUC的0.1倍)。胚胎-胎兒毒性包括多重部位的骨骼畸形(肩胛、肱骨、股骨、橈骨、肋骨、鎖骨)，骨化作用減少(胸骨、胸椎、腰椎、薦椎、前腳指、骨盆、舌骨體)，水腫，及微小肝(microhepatia)。針對大鼠進行的出生前及出生後發育試驗中，從懷孕日(GD) 16到泌乳日(LD) 20、GD 21到LD 20或LD 4到LD 20間投予dasatinib時，在低於病人接受建議仿單劑量後的母體暴露量下，造成大量的幼鼠死亡。

6.2 哺乳

風險摘要

並無dasatinib分佈到人類乳汁、以及對哺乳兒童的作用或對泌乳的作用之相關資料。然而，dasatinib會分佈在哺乳大鼠的乳汁中。由於SPRYCEL在哺乳兒童中可能會產生嚴重不良反應，使用SPRYCEL治療期間和最後一劑後2週內，不建議哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

避孕

女性

孕婦使用SPRYCEL可能對胎兒造成傷害[參閱特殊族群注意事項(6.1)]。告知有生育能力女性避免

懷孕，包括在SPRYCEL治療期間及最後一劑後30天內，使用有效避孕方法。

不孕

依據動物資料，dasatinib可能會導致女性和男性生殖組織損傷[參閱臨床前安全性資料(10.1)]

6.4 小兒

慢性期Ph+ CML

已證實SPRYCEL單一療法用於新診斷出慢性期CML的兒童病人的安全性與療效[參閱臨床試驗資料(12.3)]。並無1歲以下兒童的資料。5名(5.2%)慢性期CML兒童病人報告發生與骨骼生長發育相關的不良反應[參閱警語與注意事項(5.1.10)]。

Ph+ ALL

已證實SPRYCEL併用化療用於新診斷出Ph+ ALL之1歲以上兒童病人的安全性與療效。一項兒童試驗的證據支持將SPRYCEL用於兒童病人。並無1歲以下兒童的資料。曾報告發生過1例第1級骨質缺乏症。

SPRYCEL在兒童的安全性特性與在試驗中的成人受試者所報告者相似[參閱不良反應(8.1)和臨床試驗資料(12.3, 12.4)]。

兒童病人監視其骨頭生長與發展[參閱警語與注意事項(5.1.10)]。

吞嚥錠劑有困難的兒童病人

在CA180372試驗中，5名2歲到10歲的Ph+ ALL病人接受過至少一劑以果汁攪散的SPRYCEL錠劑。對於兒童病人，攪散錠劑的曝藥量較完整錠劑低36% [參閱藥物動力學特性(11)]。由於現有的臨床資料有限，尚不清楚攪散SPRYCEL錠劑是否會顯著改變其安全性及/或療效。

6.5 老年人

參與SPRYCEL臨床試驗的2712位病人中，有617人(23%)的年齡在65歲以上，123人(5%)的年齡在75歲以上。老年和年輕族群之間，確認完全細胞基因學反應(cCCyR)和MMR並無差異。雖然SPRYCEL用於老年人族群的安全性與年輕族群類似，65歲以上病人較容易發生常見不良反應，如倦怠、肋膜積水、腹瀉、呼吸困難、咳嗽、胃腸道後段出血和食慾降低，且較容易發生較少見不良反應，如腹脹、頭暈、心包滲液、充血性心臟衰竭、高血壓、肺水腫和體重減輕，且應密切監測。

6.6 肝功能不全

曾針對肝功能正常健康自願者、中度(Child-Pugh B級)和重度(Child-Pugh C級)肝功能不全的病人，評估肝功能不全對dasatinib藥動學的影響。相較於肝功能正常健康自願者，肝功能不全病人的劑量標準化藥動學參數較低。

肝功能不全病人無劑量調整的必要[參閱藥物動力學特性(11.7)]。建議肝功能不全病人服用SPRYCEL時應謹慎。

6.7 腎功能不全

迄今尚無在腎功能不全病人進行的SPRYCEL臨床試驗。小於4%的dasatinib及其代謝產物經由腎臟排泄。

7 交互作用

7.1 Dasatinib的影響

強效CYP3A4抑制劑

與強效CYP3A4抑制劑併用可能會增加dasatinib的濃度[參閱藥物動力學特性(11)]。增加

dasatinib的濃度可能會增加產生毒性的風險。避免併用強效CYP3A4抑制劑。若無法避免與CYP3A4抑制劑併用，則考慮減低SPRYCEL的劑量[參閱用法及用量(3.1.5)]。

強效CYP3A4誘發劑

SPRYCEL與強效CYP3A4誘發劑併用可能會降低dasatinib的濃度而減弱療效[參閱藥物動力學特性(11)]。考慮選用酵素誘發能力比較弱的替代藥品。若無法避免SPRYCEL與CYP3A4誘發劑併用，則考慮提高SPRYCEL的劑量。

胃酸抑制劑

SPRYCEL和胃酸抑制劑併用可能降低dasatinib的濃度。Dasatinib的濃度降低可能會降低療效。H₂拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑不要與SPRYCEL合併使用。考慮以制酸劑取代H₂拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑。至少在投予SPRYCEL劑量前2小時或投予2小時後服用制酸劑。避免同時服用SPRYCEL與制酸劑。

8 副作用/不良反應

下列具臨床意義的不良反應在本仿單的其他段落有較詳盡的說明：

- 骨髓抑制[參閱用法及用量(3.1.5)與警語與注意事項(5.1.1)]。
- 出血相關事件[參閱警語與注意事項(5.1.2)]。
- 體液滯留[參閱警語與注意事項(5.1.3)]。
- 心血管事件[參閱警語與注意事項(5.1.4)]。
- 肺動脈高壓[參閱警語與注意事項(5.1.5)]。
- QT間期延長[參閱警語與注意事項(5.1.6)]。
- B型肝炎復發[參閱警語與注意事項(5.1.11)]。
- 嚴重皮膚反應[參閱警語與注意事項(5.1.7)]。
- 腫瘤溶解症[參閱警語與注意事項(5.1.8)]。
- 影響兒童病人的生長和發育[參閱警語與注意事項(5.1.10)]。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於臨床試驗是在許多不同的條件下進行，試驗中特定藥物之不良反應發生率，將無法直接與他種藥物在其臨床試驗中的不良反應率相比較，且可能無法反映出一般診療時的藥物不良反應率。

下列是有關臨床試驗(n=2809) 使用各種測試劑量做為單一療法，使用SPRYCEL獲得的數據，包括新診斷出患有慢性期CML的324位成年病人、2388位對imatinib有抗藥性或不耐受性的慢性期或晚期CML或Ph+ ALL成年病人以及97位慢性期CML兒童病人。總共2712位成年病人的治療期中位數是19.2個月(範圍：0到93.2個月)。在新診斷出患有慢性期CML病人的一項隨機分配試驗中，治療期中位數約為60個月。1618位慢性期CML成年病人的治療期中位數是29個月(範圍：0到92.9個月)。

1094位晚期CML或Ph+ ALL成年病人的治療期中位數是6.2個月(範圍：0到93.2個月)。

在兩個非隨機分配的試驗中，有97位患有慢性期CML的兒童(51位病人是新診斷出來的與46位病人是對之前的imatinib的治療有抗藥性或不耐受性)治療期中位數為51.1個月(範圍：1.9到99.6個月)。

在2712位接受SPRYCEL治療的成年病人中，88%的病人在不同時間點發生不良反應，其中有19%發生導致停止治療的不良反應。

在新診斷出慢性期CML成年病人的隨機分配試驗中，至少追蹤60個月後，有16%的病人因為出現不良反應而停藥。經過至少60個月的追蹤後，累積停藥率為39%。1618位的慢性期CML病人中，329位(20.3%)病人通報發生導致停藥的藥物相關不良反應，1094位晚期CML或Ph+ ALL病人中，191位(17.5%)病人通報發生導致停藥的藥物相關不良反應。

97位兒童受試者中，有1位(1%)發生導致停藥的藥物相關不良反應。

新診斷出患有慢性期CML病人的隨機分配試驗中，追蹤中位數為60個月時， $\geq 10\%$ 病人通報過的不不良反應，列於表6。

在先前對imatinib產生抗藥性或不耐受性的慢性期CML病人之隨機分配劑量最佳化試驗中，於追蹤期中位數約84個月時，接受100 mg每日一次建議劑量治療病人中(n=165)， $\geq 10\%$ 通報過的不不良反應，列於表8。

追蹤期中位數約51.1個月時，兒童病人中 $\geq 10\%$ 通報過的不不良反應，列於表11。

新診斷出患有慢性期CML的病人隨機分配試驗中，有16.7%的成年病人通報發生藥物相關嚴重不良反應(SAR)。 $\geq 5\%$ 的病人通報的嚴重不良反應包括肋膜積水(5%)。

對先前對imatinib產生抗藥性或不耐受性的慢性期CML病人之隨機分配劑量最佳化試驗中，接受100 mg每日一次建議劑量治療的成人病人中，有26.1%的病人通報藥物相關嚴重不良事件(SAR)。 $\geq 5\%$ 的病人通報的嚴重不良反應包括肋膜積水(10%)。

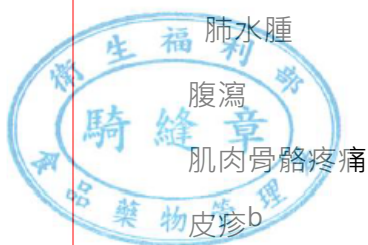
兒童病人中，14.4% 通報過藥物相關嚴重不良事件(SAR)。

慢性骨髓性白血病(CML)

有關新診斷出患有慢性期CML的成人病人中，至少有10%的成年病人通報過的不不良反應(不含實驗室檢驗異常)列於表6，而對之前imatinib療法出現抗藥性或不耐受的CML病人中，至少10%通報過的不不良反應則列於表8和10。

表6：新診斷出患有慢性期CML的成年病人中， $\geq 10\%$ 通報過的不不良反應(至少追蹤60個月)

	全部級數		第3/4級	
	SPRYCEL (n = 258)	Imatinib (n = 258)	SPRYCEL (n = 258)	Imatinib (n = 258)
不良反應	病人百分比(%)			
體液滯留	38	45	5	1
肋膜積水	28	1	3	0
淺表局部性水腫	14	38	0	< 1
肺動脈高壓	5	<1	1	0
全身性水腫	4	7	0	0
心包膜積水	4	1	1	0
充血性心臟衰竭/心臟功能障礙 ^a	2	1	< 1	< 1



肺水腫	1	0	0	0
腹瀉	22	23	1	1
肌肉骨骼疼痛	14	17	0	< 1
皮疹 ^b	14	18	0	2
頭痛	14	11	0	0
腹痛	11	8	0	1
疲倦	11	12	< 1	0
噁心	10	25	0	0
肌痛	7	12	0	0
關節痛	7	10	0	< 1
出血 ^c	8	8	1	1
胃腸道出血	2	2	1	0
其他出血 ^d	6	6	0	< 1
中樞神經系統出血	< 1	< 1	0	< 1
嘔吐	5	12	0	0
肌肉痙攣	5	21	0	< 1

a 包括急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、心肌病變、舒張功能障礙、射出率降低以及左心室功能障礙。

b 包括紅斑、多形性紅斑、皮疹、全身性皮疹、斑疹、丘疹、膿疱疹、脫皮與小疱疹。

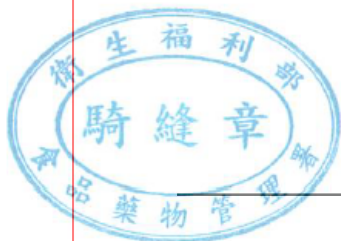
c 發生率 < 10% 的重要不良反應。

d 包括結膜出血、耳朵出血、皮下瘀血、鼻出血、眼睛出血、牙齦出血、血腫、血尿、咳血、腹內血腫、瘀斑、鞏膜出血、子宮出血與陰道出血。

在新診斷出患有慢性期CML並接受SPRYCEL治療病人的隨機分配試驗中，至少追蹤1年和5年的病人中，≥10%通報之不良反應累積發生率的比較，列於表7。

表7：SPRYCEL治療組(n=258)，新診斷出患有慢性期CML成年病人中，通報過的不良反應

不良反應	至少追蹤1年		至少追蹤5年	
	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級
病人百分比(%)				
體液滯留	19	1	38	5
肋膜積水	10	0	28	3



不良反應

	至少追蹤1年		至少追蹤5年	
	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級
病人百分比(%)				
淺表局部性水腫	9	0	14	0
肺動脈高壓	1	0	5	1
全身性水腫	2	0	4	0
心包膜積水	1	<1	4	1
充血性心臟衰竭/心臟功能障礙 ^a	2	<1	2	<1
肺水腫	<1	0	1	0
腹瀉	17	<1	22	1
肌肉骨骼疼痛	11	0	14	0
皮疹 ^b	11	0	14	0
頭痛	12	0	14	0
腹痛	7	0	11	0
疲倦	8	<1	11	<1
噁心	8	0	10	0

^a 包括急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、心肌病變、舒張功能障礙、射出率降低以及左心室功能障礙。

^b 包括紅斑、多形性紅斑、皮疹、全身性皮疹、斑疹、丘疹、膿疱疹、脫皮與小疱疹。

第60個月時，dasatinib治療組病人中發生26例死亡(10.1%)，imatinib治療組病人中則發生26例

死亡(10.1%)；每組各有1例死亡經試驗主持人評估其死因與試驗治療相關。

表8：對之前Imatinib療法出現抗藥性或不耐受的慢性期CML成年病人中，≥10%通報過的不良反應(至少追蹤84個月)

不良反應	100 mg每日一次	
	慢性 (n=165)	
	全部級數	第3/4級
	病人百分比(%)	
體液滯留	48	7
淺表局部性水腫	22	0
肋膜積水	28	5
全身性水腫	4	0
心包膜積水	3	1
肺動脈高壓	2	1
頭痛	33	1
腹瀉	28	2
疲倦	26	4
呼吸困難	24	2
肌肉骨骼疼痛	22	2
噁心	18	1
皮疹 ^a	18	2
肌痛	13	0



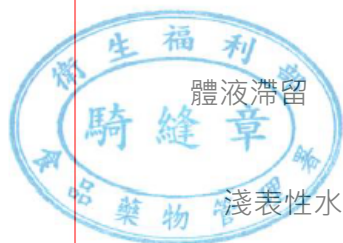
不良反應	100 mg 每日一次	
	慢性 (n=165)	
	全部級數	第3/4級
病人百分比(%)		
關節痛	13	1
感染(包括細菌性、病毒性、黴菌性及不明感染)	13	1
腹痛	12	1
出血	12	1
胃腸道出血	2	1
搔癢	12	1
疼痛	11	1
便秘	10	1

^a 包括藥物疹、紅斑、多形性紅斑、皮膚紅變、脫皮性皮疹、全身性紅斑、生殖器疹、熱疹、粟粒疹、皮疹、紅斑性皮疹、濾泡性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿疱疹、脫皮、皮膚刺激、蕁麻疹與小疱疹。

對imatinib產生抗藥性或不耐受的慢性期CML病人之隨機分配劑量最佳化試驗中，接受100 mg 每日一次建議起始劑量治療的病人，曾通報過之特定不良反應的累積發生率，列於表9。

表9：劑量最佳化試驗中通報的特定不良反應(對Imatinib不耐受性或抗藥性的慢性期CML成年病人)^a

	至少追蹤 2年		至少追蹤 5年		至少追蹤 7年	
	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級
病人百分比(%)						
腹瀉	27	2	28	2	28	2



體液滯留

淺表性水腫

肋膜積水

全身性水腫

心包膜積水

肺動脈高血壓

出血

胃腸道出血

34

4

42

6

48

7

18

0

21

0

22

0

18

2

24

4

28

5

3

0

4

0

4

0

2

1

2

1

3

1

0

0

0

0

2

1

11

1

11

1

12

1

2

1

2

1

2

1

^a 在建議起始劑量100 mg每日一次(n=165)族群中通報之隨機分配劑量最佳化試驗結果。

表10：對之前Imatinib療法出現抗藥性或不耐受的晚期CML成年病人中，≥10%通報過的不良反應

	140 mg每日一次					
	加速期 (n=157)		骨髓急性期 (n=74)		淋巴急性期 (n=33)	
	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級
	病人百分比(%)					
體液滯留	35	8	34	7	21	6
淺表局部性水腫	18	1	14	0	3	0
肋膜積水	21	7	20	7	21	6
全身性水腫	1	0	3	0	0	0
心包膜積水	3	1	0	0	0	0



	140 mg每日一次					
	加速期 (n=157)		骨髓急性期 (n=74)		淋巴急性期 (n=33)	
	全部級數	第3/4 級	全部級數	第3/4 級	全部級 數	第3/4級
	病人百分比(%)					
充血性心臟衰竭/心臟功能障礙 ^a	0	0	4	0	0	0
肺水腫	1	0	4	3	0	0
頭痛	27	1	18	1	15	3
腹瀉	31	3	20	5	18	0
疲倦	19	2	20	1	9	3
呼吸困難	20	3	15	3	3	3
肌肉骨骼疼痛	11	0	8	1	0	0
噁心	19	1	23	1	21	3
皮疹 ^b	15	0	16	1	21	0
關節痛	10	0	5	1	0	0
感染(包括細菌性、病毒性、黴菌性及不明感染)	10	6	14	7	9	0
出血	26	8	19	9	24	9
胃腸道出血	8	6	9	7	9	3
中樞神經系統(CNS)出血	1	1	0	0	3	3



140 mg每日一次

	加速期 (n=157)		骨髓急性期 (n=74)		淋巴急性期 (n=33)	
	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級	全部級數	第3/4級
病人百分比(%)						
嘔吐	11	1	12	0	15	0
發燒	11	2	18	3	6	0
嗜中性白血球減少合併發燒	4	4	12	12	12	12

a 包括心室功能障礙、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、心肌病變、充血性心肌病變、舒張功能障礙、射出率降低以及心室衰竭。

b 包括藥物疹、紅斑、多形性紅斑、皮膚紅變、脫皮性皮疹、全身性紅斑、生殖器疹、熱疹、粟粒疹、皮疹、紅斑性皮疹、瀰泡性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿疱疹、脫皮、皮膚刺激、蕁麻疹與小泡疹。

表11：Dasatinib治療的慢性期CML兒童病人中，≥10%通報過的不良反應(n=97)

不良反應	全部級數	第3/4級
	病人百分比(%)	
頭痛	28	3
噁心	20	0
腹瀉	21	0
皮疹	19	0
嘔吐	13	0
四肢疼痛	19	1
腹痛	16	0
疲倦	10	0
關節痛	10	1

5 名 (5.2%) 慢性期 CML 兒童病人報告發生與骨骼生長發育相關的不良反應 [參閱警語與注意事項 (5.1.10)]。

實驗室檢驗異常

骨髓抑制在所有的病人群都常被通報。第三級或第四級嗜中性白血球減少、血小板減少及貧血在晚期CML病人的發生頻率比在慢性期CML病人為高(表12與13)。骨髓抑制在基期實驗室檢驗值正常的病人及實驗室檢驗值原先就不正常的病人中均有通報。

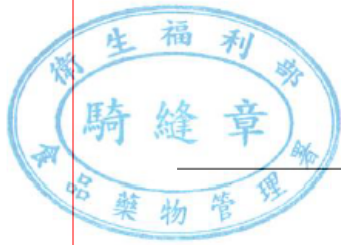
出現嚴重骨髓抑制的病人在中斷或調降劑量後大致都有復原；在新診斷出罹患慢性期CML成人病人中，有2%病人永遠停止治療，而對之前imatinib療法出現抗藥性或不耐受性的成人病人中則有5%永遠停止治療。[參閱警語與注意事項(5.1.1)]。

第三級或第四級轉胺基酶或膽紅素升高，以及第三級或第四級低血鈣症、低血鉀症及低血磷症在各期CML病人均有通報，但在骨髓或淋巴急性期CML病人其發生頻率增加。對轉胺基酶或膽紅素升高的處置通常是降低劑量或中斷給藥。在SPRYCEL治療期間發生第三級或第四級低血鈣症的病人口服鈣補充劑之後往往就能恢復正常。

新診斷出患有慢性期CML成年病人通報之實驗室檢驗值異常列於表12。此病人族群中，並無病人因為生化實驗室參數而停止使用SPRYCEL治療。

表12：新診斷出患有慢性期CML的成年病人中，CTC第3/4級實驗室檢驗值異常 表(至少追蹤60個月)

	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
病人百分比(%)		
血液學參數		
嗜中性白血球減少	29	24
血小板減少	22	14
貧血	13	9
生物化學參數		
低血磷症	7	31
低血鉀症	0	3
低血鈣症	4	3
SGPT (ALT)升高	<1	2
SGOT (AST)升高	<1	1
膽紅素升高	1	0



SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
病人百分比(%)	

肌酸酐升高

1

1

CTC分級：嗜中性白血球減少(第三級 $\geq 0.5 < 1.0 \times 10^9/L$ ，第四級 $< 0.5 \times 10^9/L$)；血小板減少(第三級 $\geq 25 < 50 \times 10^9/L$ ，第四級 $< 25 \times 10^9/L$)；貧血(血紅素第三級 $\geq 65 < 80 \text{ g/L}$ ，第四級 $< 65 \text{ g/L}$)；肌酸酐升高(第三級 $> 3 - 6$ 倍正常值上限(ULN)，第四級 > 6 倍ULN)；膽紅素升高(第三級 $> 3 - 10$ 倍ULN，第四級 > 10 倍ULN)；SGOT或SGPT升高(第三級 $> 5 - 20 \times \text{ULN}$ ，第四級 > 20 倍ULN)；低血鈣症(第三級 $< 7.0 - 6.0 \text{ mg/dL}$ ，第四級 $< 6.0 \text{ mg/dL}$)；低血磷症(第三級 $< 2.0 - 1.0 \text{ mg/dL}$ ，第四級 $< 1.0 \text{ mg/dL}$)；低血鉀症(第三級 $< 3.0 - 2.5 \text{ mmol/L}$ ，第四級 $< 2.5 \text{ mmol/L}$)。

對imatinib出現抗藥性或不耐受的CML病人，接受SPRYCEL的建議起始劑量治療後，通報之實驗室檢驗異常，依疾病分期列於表13。

表13：CML臨床試驗中，CTC第 3/4級實驗室檢驗異常表 - 對之前imatinib療法出現抗藥性或不耐受的成年病人

慢性期CML		晚期CML		
		140 mg每日一次		
100 mg每日一次(n=165)		加速期 (n=157)	骨髓急性期 (n=74)	淋巴急性期(n=33)
病人百分比(%)				
血液學參數*				
嗜中性白血球減少	36	58	77	79
血小板減少	24	63	78	85
貧血	13	47	74	52
生化參數				
低血磷症	10	13	12	18
低血鉀症	2	7	11	15
低血鈣症	< 1	4	9	12
SGPT (ALT)升高	0	2	5	3
SGOT (AST)升高	< 1	0	4	3



	慢性期CML	晚期CML		
		140 mg每日一次		
	100 mg每日一次(n=165)	加速期 (n=157)	骨髓急性期 (n=74)	淋巴急性期(n=33)
膽紅素升高	< 1	1	3	6
肌酸酐升高	0	2	8	0

CTC分級：嗜中性白血球減少(第三級 $\geq 0.5 < 1.0 \times 10^9/L$ ，第四級 $< 0.5 \times 10^9/L$)；血小板減少(第三級 $\geq 25 < 50 \times 10^9/L$ ，第四級 $< 25 \times 10^9/L$)；貧血(血紅素 $\geq 65 - < 80 \text{ g/L}$ ，第四級 $< 65 \text{ g/L}$)；肌酸酐升高(第三級 $> 3 - 6$ 倍正常值上限(ULN)，第四級 > 6 倍ULN)；膽紅素升高(第三級 $> 3 - 10$ 倍ULN，第四級 $> 10 \times$ 倍ULN)；SGOT或SGPT升高(第三級 $> 5 - 20$ 倍ULN，第四級 > 20 倍ULN)；低血鈣症(第三級 $< 7.0 - 6.0 \text{ mg/dL}$ ，第四級 $< 6.0 \text{ mg/dL}$)；低血磷症(第三級 $< 2.0 - 1.0 \text{ mg/dL}$ ，第四級 $< 1.0 \text{ mg/dL}$)；低血鉀症(第三級 $< 3.0 - 2.5 \text{ mmol/L}$ ，第四級 $< 2.5 \text{ mmol/L}$)。

*接受100 mg每日一次劑量的慢性期CML病人，其血液學參數代表至少追蹤60個月的資料。

患有慢性期CML且對之前imatinib療法出現抗藥性或不耐受的成人病人中，第2年和第5年的累積第3或4級全血球減少的比例相近，包括嗜中性白血球減少(36%及36%)、血小板減少(23%及24%)以及貧血(13%及13%)。

在兒童CML試驗中，實驗室檢驗值異常的比例與成人已知數據一致。

成人費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)

共有135位Ph+ ALL成人病人於臨床試驗中接受SPRYCEL治療。治療期中位數是3個月(範圍：0.03 ~ 31個月)。Ph+ ALL病人安全性類似於淋巴急性期CML病人。最常報告的不良反應包括體液滯留事件，例如肋膜積水(24%)和淺表性水腫(19%)，以及胃腸障礙，像是腹瀉(31%)、噁心(24%)和嘔吐(16%)。出血(19%)、發熱(17%)、皮疹(16%)和呼吸困難(16%)亦常被通報。 $\geq 5\%$ 病人通報的嚴重不良反應包括肋膜積水(11%)、胃腸道出血(7%)、發熱性嗜中性球低下發燒(6%)和感染(5%)。

兒童費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)

一項81名新診斷出Ph+ ALL的兒童病人的多群體試驗，已確認SPRYCEL連續併用多藥物化療的安全性[參閱臨床試驗資料(12.4)]。治療期間中位數為24個月(範圍2至27個月)。

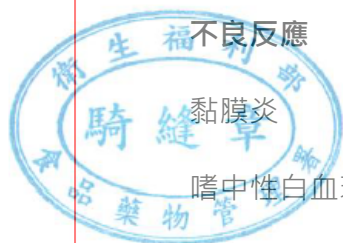
3名病人(4%)發生致命不良反應，全部皆為感染造成。8名(10%)病人發生不良反應，導致中斷治療，包括真菌性敗血症、移植抗宿主疾病情況下之肝臟毒性、血小板減少、CMV感染、肺炎、噁心、腸炎和藥物過敏。

最常見的嚴重不良反應(發生率 $\geq 10\%$)為發熱、嗜中性白血球減少伴隨發燒、黏膜炎、腹瀉、敗血症、低血壓、感染(細菌、病毒、真菌)、過敏、嘔吐、腎功能不全、腹痛、肌肉骨骼疼痛。

試驗中常見不良反應(發生率 $\geq 20\%$)的發生率列於表14：

表14：CA180372 試驗中接受SPRYCEL併用化療治療的Ph+ ALL兒童病人， $\geq 20\%$ 通報過的不良反應(N=81)

病人百分比(%)



不良反應

黏膜炎

嗜中性白血球減少合併發燒

發熱

腹瀉

噁心

嘔吐

肌肉骨骼疼痛

腹痛

咳嗽

頭痛

皮疹

倦怠

便秘

心律不整

高血壓

水腫

病毒感染

低血壓

食慾降低

過敏

上呼吸道感染

呼吸困難

流鼻血

周邊神經病變

所有等級

第 3/4 級

93

60

86

86

85

17

84

31

84

11

83

17

83

25

78

17

78

1

77

15

68

7

59

3

57

1

47

12

47

10

47

6

40

12

40

26

38

22

36

20

36

10

35

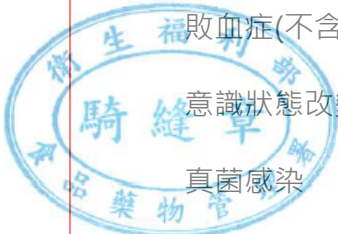
10

31

6

31

7



敗血症(不含真菌性)	無	31
意識狀態改變	30	4
真菌感染	30	11
肺炎(不含真菌性)	28	25
搔癢	28	-
梭菌感染(不含敗血症)	25	14
泌尿道感染	24	14
菌血症(不含真菌性)	22	20
紅斑	22	6
發冷	21	-
肋膜積液	21	9
鼻竇炎	21	10
脫水	20	9
腎功能不全	20	9
視力減退	20	-

試驗中 (N=81) 試驗主持人認定與 SPRYCEL 相關的常見不良反應及其發生率 (發生頻率 $\geq 10\%$ ，分別為全部級數和第 3/4 級)，包括嗜中性白血球減少合併發燒 (23%, 23%)、噁心 (21%, 4%)、嘔吐 (19%, 4%)、黏膜炎 (17%, 6%)、肌肉骨骼疼痛 (17%, 2%)、腹痛 (16%, 5%)、腹瀉 (16%, 7%)、皮疹 (15%, 0%)、倦怠 (12%, 0%)、發熱 (12%, 6%)、頭痛 (12%, 5%)。

使用SPRYCEL合併化療治療的Ph+ ALL兒童病人中，CTCAE第3/4級實驗室檢驗異常比例列於表 15。

表15：CA180372 試驗中接受 SPRYCEL 併用化療的 Ph+ ALL 兒童病人 (N=81)， $\geq 10\%$ 通報過的 CTCAE 第 3/4 級實驗室檢驗值異常

	病人百分比 (%)
血液學參數	
嗜中性白血球減少	96
血小板減少	88



	病人百分比 (%)
	82
SGPT (ALT) 升高	47
低血鉀症	40
SGOT (AST) 升高	26
低血鈣症	19
低血鈉症	19
膽紅素升高	11
低血磷症	11

毒性分級依據 CTCAE 第 4 版。

8.2 臨床試驗經驗

下列為使用SPRYCEL治療CML的成人及兒童病人，和治療Ph+ ALL的成人病人 (n=2809) 臨床試驗中，通報頻率 $\geq 10\%$ 、 $1\% \sim < 10\%$ 、 $0.1\% \sim < 1\%$ 或 $< 0.1\%$ 的不良反應。這些反應係根據臨床重要性而被包含在內。

胃腸障礙： $1\% \sim < 10\%$ - 黏膜發炎(包括黏膜炎/口炎)、消化不良、腹部膨脹、便秘、胃炎、結腸炎(包括嗜中性白血球減少性結腸炎)、口腔軟組織異常； $0.1\% \sim < 1\%$ - 腹水、吞嚥困難、肛裂、上胃腸道潰瘍、食道炎、胰臟炎、胃食道逆流症； $< 0.1\%$ - 蛋白質流失腸病變、腸阻塞、急性胰臟炎和肛門瘻管。

全身性的障礙與給藥部位狀況： $\geq 10\%$ - 周邊水腫、臉部水腫； $1\% \sim < 10\%$ - 無力、胸痛、發冷； $0.1\% \sim < 1\%$ - 不適、其他淺表性水腫、週邊腫脹； $< 0.1\%$ - 步態障礙。

皮膚與皮下組織障礙： $1\% \sim < 10\%$ - 禿髮、痤瘡、皮膚乾燥、多汗、蕁麻疹、皮膚炎(包括濕疹)； $0.1\% \sim < 1\%$ - 色素沈著異常、皮膚潰瘍、大水泡、光敏感反應、指甲異常、嗜中性皮膚病、脂膜炎(panniculitis)、脂端紅腫症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE))、毛髮疾病； $< 0.1\%$ - 過敏性血管炎、皮膚纖維化。

呼吸、胸腔與縱隔障礙： $1\% \sim < 10\%$ - 肺浸潤、肺發炎、咳嗽； $0.1\% \sim < 1\%$ - 氣喘、支氣管痙攣、發音困難、肺動脈高壓； $< 0.1\%$ - 急性呼吸窘迫症候群、肺栓塞。

神經系統障礙： $1\% \sim < 10\%$ - 神經病變(包括周邊神經病變)、頭暈、味覺異常、嗜眠； $0.1\% \sim < 1\%$ - 健忘、顫抖、昏厥、平衡障礙； $< 0.1\%$ - 痙攣、腦血管意外、暫時性腦缺血、視神經炎、第

七對腦神經麻痺、失智、運動失調。

血液與淋巴系統障礙：0.1% ~ < 1% - 淋巴結病、淋巴球減少；< 0.1% - 單純紅血球再生不良。

肌肉骨骼與結締組織障礙：1% ~ < 10% - 肌肉無力、肌肉骨骼僵硬；0.1% ~ < 1% - 橫紋肌溶解、肌腱炎、肌肉發炎、骨骼壞死、關節炎；< 0.1% - 骨骺延遲癒合(兒童試驗中有1%~<10%通報過)、生長遲緩(兒童試驗中有1%~<10%通報過)。

檢驗：1% ~ < 10% - 體重增加、體重減輕；0.1% ~ < 1% - 血中肌酸磷酸激酶增加、麩胺醯轉移酶增加。

感染與侵染：1% ~ < 10% - 肺炎(包括細菌性、病毒性以及黴菌性)、上呼吸道感染/發炎、疱疹病毒感染、小腸結腸炎感染、敗血症(包括致命性結果[0.2%])。

代謝與營養障礙：1% ~ < 10% - 食慾降低、高尿酸血症；0.1% ~ < 1% - 低白蛋白血症、腫瘤溶解症、脫水、高膽固醇血症；< 0.1% - 糖尿病。

心臟障礙：1% ~ < 10% - 心律不整(包括心搏過速)、心悸；0.1% ~ < 1% - 心絞痛、心臟肥大、心包炎、心室性心律不整(包括心室性心搏過速)、心電圖T波段異常、肌鈣蛋白(troponin)增加；< 0.1% - 肺原性心臟病、心肌炎、急性冠狀動脈症候群、心臟停止、心電圖PR間期延長、冠狀動脈疾病、胸膜心包炎。

眼睛障礙：1% ~ < 10% - 視覺障礙(包括視力障礙、視力模糊和視力變差)、眼睛乾澀；0.1% ~ < 1% - 結膜炎；視力受損、淚液分泌增加，< 0.1%畏光。

血管障礙：1% ~ < 10% - 潮紅、高血壓；0.1% ~ < 1% - 低血壓、血栓性靜脈炎、血栓；< 0.1% - 網狀青斑、深層靜脈血栓、栓塞。

精神障礙：1% ~ < 10% - 失眠、抑鬱；0.1% ~ < 1% - 焦慮、情感不穩定、精神紊亂的狀態、性慾減退。

懷孕、產褥期和周產狀況：< 0.1% - 流產。

生殖系統及乳房障礙：0.1%~<1% - 男性女乳症、月經失調。

傷害、中毒與術後併發症：1% ~ < 10% - 挫傷。

耳與迷路障礙：1% ~ < 10% - 耳鳴；0.1% ~ < 1% - 眩暈、聽力喪失。

肝膽障礙：0.1% ~ < 1% - 膽汁鬱滯、膽囊炎、肝炎。

腎與泌尿障礙：0.1% ~ < 1% - 頻尿、腎衰竭、蛋白尿；< 0.1% - 腎功能受損。

免疫系統障礙：0.1% ~ < 1% - 過敏(包括結節性紅斑)。

內分泌障礙：0.1% ~ < 1% - 甲狀腺機能低下；<0.1% - 甲狀腺亢進、甲狀腺炎。

8.3 上市後經驗

SPRYCEL取得許可後使用期間曾經觀察到下列額外的不良反應。由於這些反應是由未知規模的族群自願通報的，故不太可能準確地估計發生率或找出該反應與藥物暴露的因果關係。

傳染症與感染症：B型肝炎復發

心臟障礙：心房纖顫/心房撲動

呼吸、胸腔與縱隔障礙：間質性肺病

皮膚與皮下組織障礙：史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)

腎臟及泌尿道疾病：腎病症候群

血液及淋巴系統疾患：血栓性微血管病

9 過量

臨床試驗中SPRYCEL過量的經驗只限於零星的案例。曾有兩位病人連續1週每日服用最高280 mg的藥物過量案例通報，這兩人都發生嚴重的骨髓抑制與出血。因為SPRYCEL與嚴重的骨髓抑制有關[參閱警語與注意事項(5.1.1)與不良反應(8.1)]，對於服食藥量超過建議劑量的病人，應密切監測有否出現骨髓抑制，並給予適當的支持性治療。

急性過量時會使動物出現心臟毒性。嚙齒類動物在 $\geq 100 \text{ mg/kg}$ (600 mg/m^2)的單一劑量下，心臟毒性跡象包括心室壞死及瓣膜/心室/心房出血。猴子在 $\geq 10 \text{ mg/kg}$ (120 mg/m^2)的單一劑量下有收縮壓與舒張壓升高的傾向。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Dasatinib在十億分之一莫耳濃度(nanomolar)時會抑制下列激酶：BCR-ABL、SRC家族(SRC、LCK、YES、FYN)、c-KIT、EPHA2及PDGFR β 。根據模型研究預測dasatinib會和ABL激酶的多種型態結合。

在體外，dasatinib對表現imatinib mesylate敏感性或抵抗性疾病變異型的白血病細胞有效。

Dasatinib抑制過度表現BCR-ABL的慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)細胞的成長。在測定條件下，dasatinib能克服因BCR-ABL激酶區域突變、涉及SRC家族激酶(LYN, HCK)的替代訊息傳遞路徑活化及多重抗藥性基因過度表現所造成的imatinib抗藥性。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

在臨床試驗中接受SPRYCEL各種測試劑量治療的2440位病人中，16位(<1%)有QTc延長的不良

反應報告。22位病人(1%)經歷過QTcF>500 ms。在五個第二期試驗中接受SPRYCEL70 mg每天兩次治療的865位白血病患者，QCTcF以基礎值計之最大平均變化(90%的CI上限值)的範圍是7ms至13.4 ms。

從五個第二期試驗病人(70 mg BID)與第一期試驗健康受試者(100mg 單一劑量)資料所做的分析顯示，Fridericia corrected QTc期(以接受dasatinib治療劑量的受試者之基礎值計)最大增加3至6ms，相關之95%信賴區間上<10 msec。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、損害生育能力

在一項2年期的致癌性試驗中，對大鼠投予口服劑量每日0.3、1和3 mg/kg之dasatinib。最高劑量達到的血漿藥物暴露(曲線下面積[AUC])水平，約相當於人類使用100 mg每日一次暴露水平的60%。Dasatinib會引發較高的鱗狀細胞癌、子宮和子宮頸內乳頭狀瘤(高劑量女性)，以及前列腺腺瘤(低劑量男性)的綜合發生率，並達到統計顯著性。

Dasatinib在以中國倉鼠卵巢細胞進行的體外試驗中，不論有沒有代謝性活化，都會使染色體斷裂。Dasatinib在體外細菌細胞測試(Ames試驗)中沒有致突變性，在體內大鼠微核試驗中沒有基因毒性。

血漿藥物暴露(AUC)與100 mg每日一次治療後的人類暴露量相似時，dasatinib並未影響雄鼠及雌鼠的交配或生殖力。在重複劑量試驗中，投予dasatinib導致精囊變小與分泌減少，以及前列腺、精囊與睪丸不成熟。投予dasatinib會使猴子的子宮發炎與礦化(mineralization)，使啮齒類動物發生囊性卵巢及卵巢肥大。

11 藥物動力學特性

Dasatinib的藥物動力學顯示dasatinib 在每日15 mg (最低核准建議劑量的0.15倍)至240 mg(最高核准建議劑量的1.7倍)的劑量範圍內，濃度曲線下面積(AUC)與劑量成正比，且排除特性呈線性。以100 mg每日一次給藥，穩定期最大濃度(C_{max})是82.2ng/mL (CV% 69%)，血中藥物濃度-時間曲線下的區域(AUC)是397 ng/mL (CV% 55%)。經發現dasatinib的廓清率為非時變性(time-invariant)。將錠劑以果汁攪散用於健康成人受試者時，相較於完整錠劑，C_{max}的調整後幾何平均比為0.97 (90% CI: 0.85, 1.10)，AUC 為0.84 (90% CI: 0.78, 0.91)。

11.1 吸收

Dasatinib口服給藥後觀察到的血中濃度最大值(C_{max})是介於0.5小時及6小時(T_{max})。

食物效應

高脂飲食使dasatinib 100 mg 單一劑量給藥後的平均AUC增加14%。高脂飲食的總熱量是985 kcal。高脂飲食來自脂肪、碳水化合物與蛋白質的熱量分別是52%、34%及14%。

11.2 分佈

擬似分佈體積為2505公升，(CV% 93%)。在體外，dasatinib及其活性代謝產物各有近96%和93%與人類血漿蛋白結合，在100 ng/mL ~ 500 ng/mL的範圍沒有濃度依賴性。

Dasatinib在體外是 P-gp介質。

11.3 排除

Dasatinib平均最終半衰期是3小時至5小時。平均擬似口服廓清率是363.8 L/hr (CV% 81.3%)

11.4 代謝



Dasatinib在人體主要由酵素3A4代謝。CYP3A4是負責形成活性代謝物的主要酵素。第三型含黃素單氧酶(flavin-containing monooxygenase · FMO-3)及尿核苷二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(uridine diphosphate-glucuronosyltransferase · UGT)等酵素也與dasatinib代謝產物的形成有關。

和dasatinib等效的活性代謝產物的暴露量約為dasatinib AUC的5%，這表明dasatinib的活性代謝產物不太可能在此藥品觀察到的藥理作用扮演要角。Dasatinib還伴有其他幾種無活性的氧化代謝產物。

排泄

本藥主要經糞便排除。在口服一劑放射標記dasatinib之後10天內，從尿液回收約4%和糞便回收約85%的投予放射活性。尿液和糞便中的原型dasatinib分別是投予劑量的0.1%和19%，其餘的劑量成為代謝產物。

11.5 特殊族群

年齡(15至 86 歲)、性別與腎損傷(肌酸酐廓清率21.6 mL/min 至 342.3 mL/min，以Cockcroft Gault估計)與dasatinib的藥動學在臨床上無關聯性。

11.6 兒童病人的藥物動力學

Dasatinib的藥物動力學曾評估43位白血病或固態腫瘤的兒童病人。

曾在43位口服劑量為60至120 mg/m²每日一次 (伴隨與不伴隨食物服用)兒童病人評估dasatinib的藥物動力學。藥物動力學顯示暴露量增加與劑量成比例。觀察到平均T_{max} 是在0.5 小時與6小時之間，以及平均半衰期是在2小時至5 小時之間。這43個病人的體重標準化廓清率幾何平均值(CV%)是5.98 (41.5%) L/h/kg。接受60 mg/m²劑量療法的兒童病人，穩定期血中dasatinib平均濃度模型模擬幾何平均值 (CV%)是14.7 (64.6%) ng/mL (對於2 至<6 歲)、16.3 (97.5%) ng/mL (對於6至<12 歲)以及18.2 (67.7%) ng/mL (對於 12歲或更年長)[參閱用法及用量 (3.1.2)]。Dasatinib 在兒童病人的廓清率與分佈量隨體重而變化。Dasatinib 未曾在< 1歲病人做過研究。

攪散錠劑用於兒童病人的生體可用率，估計比完整錠劑低 36%。

11.7 肝功能不全的病人

相較於肝功能正常的受試者，輕度肝功能不全 (Child Pugh B)的病人平均C_{max} 下降47%且AUC下降8%。相較於肝功能正常的受試者，重度肝功能不全(Child Pugh C) 的病人平均C_{max}下降43% 且平均AUC下降28%。

藥物交互作用研究

Cytochrome P450 酵素

口服20 mg單一劑量併用ketoconazole (strong CYP3A4 抑制劑) 每天兩次， dasatinib的平均C_{max}增加四倍且dasatinib平均AUC增加五倍。

併用rifampin (強效CYP3A4誘發劑) 每天一次， dasatinib 的C_{max} 減少81%且dasatinib平均AUC減少82%。

Dasatinib是具有時間相依性的CYP3A4抑制劑。Dasatinib不會抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6或2E1。Dasatinib不會誘發CYP酵素。

胃酸抑制劑

單一劑量SPRYCEL投藥兩小時前服用30 mL 的氫氧化鋁/氫氧化鎂並未引起dasatinib之AUC的

相關變化，但是dasatinib平均C_{max} 增加26%。

30 mL的氫氧化鋁/氫氧化鎂和單一劑量 SPRYCEL同時投藥與dasatinib的AUC 降低55% 及平均dasatinib 的C_{max} 降低58%有關。

於famotidine (H₂ 拮抗劑)給藥後10小時候給予SPRYCEL單一劑量， dasatinib的AUC降低61% 以及dasatinib的平均C_{max} 降低63%

40 mg劑量的 omeprazole (質子幫浦抑制劑)投藥後22小時後給予單一劑量100 mg劑量的SPRYCEL，穩定期的dasatinib平均AUC 降低43%且dasatinib平均 C_{max} 降低42%。

轉運子

Dasatinib在體外不是P-gp抑制劑。

12 臨床試驗資料

12.1 成人新診斷的慢性期CML

DASISION (dasatinib 相對於imatinib在未曾治療過的慢性骨髓性白血病病人的研究) (NCT00481247)是一項針對新診斷出患有慢性期CML的成人病人進行開放性、多中心、跨國的隨機分配試驗。一共有519位病人接受隨機分配，接受每日1次100 mg的SPRYCEL或每日1次400 mg的imatinib治療。試驗中納入具有心臟疾病病史的病人(除了6個月內發生過心肌梗塞、3個月內發生過充血性心臟衰竭、顯著心律不整或QTc延長的病人以外)。主要療效指標為12個月內確認的完全細胞基因學反應(CCyR)。確認的CCyR的定義為連續2次觀察到CCyR (彼此至少間隔28天)。

SPRYCEL組病人的年齡中位數為46歲，而imatinib組病人的年齡中位數為49歲，且分別有10%與11%的病人年齡≥ 65歲。兩組的男性病人比例都略高於女性病人(59%與41%)。所有病人中有53%為白人，39%為亞洲人。SPRYCEL和imatinib治療組在基期的Hasford分數分佈類似(分別為，低風險：33%和34%；中度風險：48%和47%；高風險：19%和19%)。在追蹤至少12個月後，隨機分配到SPRYCEL組的病人中有85%仍繼續參與試驗，隨機分配到imatinib組的病人則有81%繼續參與試驗。

在追蹤至少24個月後，隨機分配到SPRYCEL組的病人中有77%仍繼續參與試驗，隨機分配到imatinib組的病人則有75%繼續參與試驗；而在至少60個月的追蹤期間，分別有61%及62%的病人在試驗結束時仍繼續接受治療。

療效結果歸納於表16。

表16：隨機分配新診斷慢性期CML病人試驗中的療效結果

	SPRYCEL (n=259)	Imatinib (n=260)
確認的CCyR ^a		
12個月內(95% CI)	76.8% (71.2–81.8)	66.2% (60.1–71.9)
P值	0.007*	
主要分子反應 ^b		
12個月(95% CI)	52.1% (45.9– 58.3)	33.8% (28.1-39.9)
P值	<0.0001	

^a 確認的CCyR定義是至少間隔28天的連續2次檢查皆達到CCyR。

^b 主要分子反應(任何時候)定義為周邊血液檢體以RQ-PCR檢測得到BCR-ABL比率 $\leq 0.1\%$ ，依國際尺度標準化。這些數值為至少追蹤特定時間後的累積比例。

* 依Hasford分數校正，表示在預定的名目顯著水準下達到統計顯著性。

CI = 信賴區間。

SPRYCEL組相對於imatinib組，24個月、36個月和60個月內的確認CCyR，分別為80%相對於74%、83%相對於77%和83%相對於79%。SPRYCEL組相對於imatinib組，第24個月和第36個月的MMR，分別為65%相對於50%，和69%相對於56%。

追蹤60個月後，在215位SPRYCEL治療反應者中確認CCyR的時間中位數為3.1個月，在204位imatinib治療反應者中則為5.8個月。追蹤60個月後，在198位SPRYCEL治療反應者中達到MMR的時間中位數為9.3個月，而在167位imatinib治療反應者中則為15個月。

第60個月時，dasatinib組中有8位病人(3%)惡化為加速期或急性期危象，而imatinib組中有15位病人(6%)惡化為加速期或急性期危象。

SPRYCEL和imatinib治療病人的估計60個月存活率，分別為90.9% (CI: 86.6%–93.8%)和89.6% (CI: 85.2%–92.8%)。依據試驗收錄最後一名病人後5年的資料，已知dasatinib和imatinib治療組分別有83%和77%病人存活，已知兩組均有10%死亡，而dasatinib和imatinib治療組分別有7%和13%的存活狀態不明。

追蹤第60個月時，SPRYCEL組內由Hasford分數決定的每個風險分群之任意時間MMR發生率，為90% (低風險)、71% (中度風險)和67% (高風險)。Imatinib組內由Hasford分數決定的每個風險分群之任意時間MMR發生率，為69% (低風險)、65% (中度風險)和54% (高風險)。

針對新診斷試驗中停止dasatinib或imatinib治療的病人，取其血液檢體進行BCR-ABL定序。在dasatinib治療病人中偵測到的突變為T315I、F317I/L及V299L。

根據體外資料，dasatinib似乎無法有效對抗T315I突變。

12.2 成人對imatinib有抗藥性或不耐受的CML或Ph+ ALL

針對CML或Ph+ ALL成人病人且其疾病對imatinib具抗性或無法耐受imatinib者，研究

SPRYCEL的療效和安全性：1158位慢性期CML病人、858位加速期、骨髓急性期或淋巴急性期CML病人和130位Ph+ ALL病人。在臨床試驗的慢性期CML中，對imatinib具抗藥性的定義為無法達到完全血液學反應(CHR; 3個月後)、重大細胞基因學反應(MCyR; 6個月後)或完全細胞基因學反應(CCyR; 12個月後)；或先前的分子反應(伴隨Ph+轉變期增加 $\geq 10\%$)、細胞基因學反應或血液學反應消失。Imatinib不耐受性定義為包括無法忍受imatinib每日400 mg或更高的劑量，或者因毒性而停用imatinib。

下列敘述來自距初始診斷中位數約5年的病人，於開始SPRYCEL療法後，後續追蹤至少2年的結果。在所有試驗中，48%病人為女性，81%為白人，15%為黑人或亞洲人，25%為65歲以上，5%為75歲以上。大多數病人有很長的病史，先前接受過廣泛的治療，包括imatinib、細胞毒性化學治療、干擾素及幹細胞移植等。整體來看，80%病人有imatinib抗藥性疾病，20%病人無法耐受imatinib。大約有60%病人Imatinib的最高用量為400-600 mg/日，40%病人劑量大於每日600 mg。

在慢性期CML，主要療效指標(終點)是主要細胞基因學反應(MCyR)，其定義為Ph+造血細胞消除(完全細胞基因學反應，CCyR)或大幅減少(至少減少65%，部分細胞基因學反應)。在加速期

、骨髓急性期及淋巴急性期CML以及Ph+ ALL，主要療效指標是主要血液學反應(MaHR)，其定義為完全血液學反應(CHR)或無白血病之跡象(NEL)。

慢性期CML

劑量最佳化試驗：針對慢性期CML成人病人，評估SPRYCEL每日用藥一次相較於SPRYCEL每日用藥兩次之療效和安全性的一項隨機分配、開放性試驗(NCT00123474)。此項試驗排除有顯著心臟病(包括6個月內發生過心肌梗塞、3個月內發生過充血性心衰竭、顯著心律不整或QTc延長)的病人。主要療效指標是在對imatinib有抗藥性的CML病人中的MCyR。共有670位病人隨機接受SPRYCEL 100 mg每日一次、140 mg每日一次、50 mg每日二次或70 mg每日二次治療，其中497位病人有imatinib抗藥性疾病。治療期中位數是22個月。

所有SPRYCEL治療組均達到療效；在主要療效指標方面，證實每日一次療法和每日二次療法的療效相當(不劣性)(MCyR差異1.9%；95% CI [-6.8% ~ 10.6%])；然而，證實100 mg每日一次療法可改善安全性和耐受性。

接受建議起始劑量100 mg每日一次的慢性期CML成人病人，其療效結果列於表17和18。

表17：SPRYCEL用於治療對imatinib有抗藥性或不耐受的慢性期CML成人病人時的療效(至少追蹤24個月)^a

全部病人	100 mg每日一次 (n=167)
血液學反應率% (95% CI)	
完全血液學反應	92% (86–95)
細胞基因學反應^b % (95% CI)	
主要細胞染色體反應 ^b	63% (56–71)
完全細胞基因學反應(95% CI)	50% (42–58)

^a 完全血液學反應(CHR)(所有的反應在4週後確認)：白血球≤機構的正常值上限(ULN)，血小板 < 450,000/mm³，周邊血液中無芽細胞或前骨髓細胞，周邊血液中 < 5%骨髓細胞加變形骨髓細胞，周邊血液中嗜鹼性白血球 < 20%，且未波及骨髓以外的組織。

^b 主要細胞基因學反應(M CyR)以合併完全(0% Ph+轉變期)和部分(> 0% ~ 35%)反應的數據計算。

表18：SPRYCEL在劑量最佳化試驗中的長期MMR：對imatinib有抗藥性或不耐受的慢性期CML成人病人^a

	最短追蹤期間		
	2年	5年	7年
主要分子反應^b % (n/N)			
全部隨機分配病人	34% (57/167)	43% (71/167)	44% (73/167)
Imatinib抗藥性病人	33% (41/124)	40% (50/124)	41% (51/124)
Imatinib不耐受病人	37% (16/43)	49% (21/43)	51% (22/43)

a 報告為建議起始劑量100 mg每日一次的結果。

b 主要分子反應(任何時候)：定義為周邊血檢體以RQ-PCR檢測得到BCR-ABL比率 $\leq 0.1\%$ 。依國際尺度標準化。這些數值至少追蹤特定時間後的累積比例。

根據最後一位病人納入試驗7年後的資料，已知有44%的病人仍存活、有31%已死亡，並有25%的存活狀態未明。

到第7年為止，100 mg每日一次治療組中，有9位治療中的病人轉變為加速期或急性期疾病。

晚期CML和Ph+ ALL

劑量最佳化試驗：針對晚期CML病人(加速期CML、骨髓急性期CML或淋巴急性期CML)，評估SPRYCEL每日用藥一次相較於SPRYCEL每日用藥兩次之療效和安全性的一項隨機分配、開放性試驗(NCT00123487)。主要療效指標為MaHR。共611位病人接受隨機分配至SPRYCEL 140 mg每日一次治療組或70 mg每日兩次治療組。兩組治療維持期中位數約為6個月。在主要療效評估指標方面，已證實每日一次療法和每日兩次的療法的療效相當(非劣性)；證實140 mg每日一次療法可改善安全性和耐受性。

140 mg每日一次治療組病人反應率，列於表19。

表19：SPRYCEL對Imatinib有抗藥性或不耐受的晚期CML和Ph+ ALL的療效(2年結果)

	140 mg每日一次			
	加速期 (n=158)	骨髓急性期 (n=75)	淋巴急性期 (n=33)	Ph+ ALL (n=40)
主要血液學反應 ^a (95% CI)	66% (59–74)	28% (18–40)	42% (26–61)	38% (23–54)
完全血液學反應 ^a (95% CI)	47% (40–56)	17% (10–28)	21% (9–39)	33% (19–49)
無白血病的跡象 ^a (95% CI)	19% (13–26)	11% (5–20)	21% (9–39)	5% (1–17)
主要細胞基因學反應 ^b (95% CI)	39% (31–47)	28% (18–40)	52% (34–69)	70% (54–83)
完全細胞基因學反應 (95% CI)	32% (25–40)	17% (10–28)	39% (23–58)	50% (34–66)

^a 血液學反應標準(所有的反應在4週後確認)：主要血液學反應(MaHR) = 完全血液學反應(CHR) + 無白血病的跡象(NEL)。

CHR：白血球 $\leq$ 機構的正常值上限(ULN)，ANC $\geq 1,000/\text{mm}^3$ ，血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ，周邊血液中無芽細胞或前骨髓細胞，骨髓芽細胞 $\leq 5\%$ ，周邊血液中 $< 5\%$ 骨髓細胞加變形骨髓細胞，周邊血液中嗜鹼白血球 $< 20\%$ ，且未波及骨髓以外的組織。

NEL：與CHR的標準相同，但ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ 且 $< 1,000/\text{mm}^3$ ，或血小板 $\geq 20,000/\text{mm}^3$ 且 $\leq 100,000/\text{mm}^3$ 。

^b MCyR以合併完全(0% Ph+ 轉變期)和部分($> 0\% \sim 35\%$)反應的數據計算。

CI = 信賴區間 ULN = 正常值上限。

在接受SPRYCEL 140 mg每日一次治療組中，加速期CML病人的MaHR中位數為1.9個月(最短 - 最長：0.7-14.5)，骨髓急性期CML病人為1.9個月(最短 - 最長：0.9-6.2)，而淋巴急性期CML病人為1.8個月(最短 - 最長：0.9-2.8)。

在骨髓急性期CML病人中，140 mg每日一次治療組和70 mg每日兩次治療組達到MaHR者其MaHR期間的中位數，分別為8.1個月(最短 - 最長：2.7-21.1)與9.0個月(最短 - 最長：1.8-23.1)。在淋巴急性期CML病人中，140 mg每日一次治療組和70 mg每日兩次治療組達到MaHR者，其MaHR期間的中位數，分別為4.7個月(最短 - 最長：3.0-9.0)與7.9個月(最短 - 最長：1.6-22.1)。接受SPRYCEL 140 mg每日一次治療的Ph+ ALL病人，其MaHR期間的中位數為4.6個月(最短 - 最長：1.4-10.2)。接受SPRYCEL 140 mg每日一次和70 mg每日兩次治療的Ph+ ALL病人，其無惡化存活期中位數分別為4.0個月(最短 - 最長：0.4-11.1)與3.1個月(最短 - 最長：0.3-20.8)。

12.3 CML兒童病人

SPRYCEL的療效在兩項兒童試驗的97位慢性期CML的病人受到評估。在這兩項兒童試驗(開放性、非隨機、劑量探索試驗<NCT00306202>與開放性、非隨機分配單臂試驗<

NCT00777036>)受到治療的這97位慢性期CML的病人中，51位病人(僅來自單臂試驗)新診斷出患有慢性期CML，46位病人(17位來自劑量探索試驗，29位來自單臂試驗)曾對先前的imatinib治療出現抗藥性或不耐受。91位兒童病人接受SPRYCEL錠劑60 mg/m²治療每日一次(體表面積[BSA]大的病人，最高劑量為100 mg每日一次)。病人持續接受治療，直到疾病惡化或無法耐受毒性。

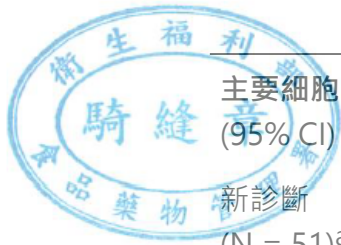
46位對imatinib有抗性或無法耐受的病人人口學特徵基礎值為年齡中位數是13.5歲(範圍是2至20歲)、78.3%是白人、15.2%是亞洲人、4.4%是黑人、2.2%是其他人種，以及52%是女性。51位新診斷出的病人特徵基礎值為年齡中位數是12.8歲(範圍是1.9至17.8歲)、60.8%是白人、31.4%是亞洲人、5.9%是黑人、2%是其他人種，以及49%是女性。

對imatinib有抗性或無法耐受的病人以及新診斷出的病人之追蹤期的中位數分別是5.2年(範圍是0.5至9.3年)以及4.5年(範圍是1.3至6.4年)。這兩個兒童試驗的療效結果總結於表20。

表20顯示對CCyR、MCyR與MMR的反應跨越整個試驗時間(3至24個月)呈增加趨勢。無論在對imatinib有抗性或無法耐受的病人以及新診斷出的病人都可看到對所有主要試驗指標(endpoints)反應呈增加趨勢。

表20：SPRYCEL對慢性期CML兒童病人的累積反應隨時間的最小追蹤期的療效

	3個月	6個月	12個月	24個月
完全細胞基因學反應 (CCyR)				
(95% CI)				
新診斷 (N = 51) ^a	43.1% (29.3, 57.8)	66.7% (52.1, 79.2)	96.1% (86.5, 99.5)	96.1% (86.5, 99.5)
曾接受imatinib (N = 46) ^b	45.7% (30.9, 61.0)	71.7% (56.5, 84.0)	78.3% (63.6, 89.1)	82.6% (68.6, 92.2)



	3個月	6個月	12個月	24個月
主要細胞基因學反應 (MCyR) (95% CI)				
新診斷 (N = 51) ^a	60.8% (46.1, 74.2)	90.2% (78.6, 96.7)	98.0% (89.6, 100)	98.0% (89.6, 100)
曾接受imatinib (N = 46) ^b	60.9% (45.4, 74.9)	82.6% (68.6, 92.2)	89.1% (76.4, 96.4)	89.1% (76.4, 96.4)
主要分子生物學反應 (MMR) (95% CI)				
新診斷 (N = 51) ^a	7.8% (2.2, 18.9)	31.4% (19.1, 45.9)	56.9% (42.2, 70.7)	74.5% (60.4, 85.7)
曾接受imatinib (N = 46) ^b	15.2% (6.3, 28.9)	26.1% (14.3, 41.1)	39.1% (25.1, 54.6)	52.2% (36.9, 67.1)

^a 第二期兒童試驗中，新診斷出患有慢性期CML的病人，接受口服錠劑配方。

^b 第一期和第二期兒童試驗中，對imatinib出現抗藥性或不耐受的慢性期CML病人，接受口服錠劑配方。

關於追蹤期中位數為4.5年之新診斷出的病人，CCyR、MCyR、MMR之持續時間中位數是無法估計的，因為超過半數之反應中的病人在資料收集切點日的時候沒有惡化。反應持續時間的範圍為(CCyR 是2.5+至66.5+個月)、(MCyR是1.4至66.5+個月)、(在24個月達到MMR的受試者是5.4+至72.5+月以及在任一時間達到MMR的受試者是0.03+至72.5+個月)，其中 '+' 是表示設限觀察值。

關於追蹤期中位數為5.2年之對imatinib 有抗性或無法耐受的病人，CCyR、MCyR及MMR之持續時間中位數是無法估計的，因為超過半數之反應中的病人在資料收集切點日的時候沒有惡化。反應持續時間的範圍為(CCyR 是2.4至86.9+個月)、(MCyR是2.4至86.9+個月) 以及 (MMR是2.6+至73.6+個月)，其中 '+' 是表示設限觀察值。

對所有imatinib 有抗性或無法耐受的慢性期CML病人之MCyR 反應持續時間中位數是2.9個月(95% CI: 2.8個月，3.5個月)。對所有imatinib有抗性或無法耐受的慢性期CML病人之CCyR反應持續時間中位數是3.3個月(95% CI: 2.8個月，4.7個月)。對所有imatinib有抗性或無法耐受的慢性期CML病人之MMR反應持續時間中位數是8.3個月(95% CI: 5.0個月11.8個月)。

未接受過治療之新診斷出慢性期CML的病病人之MCyR反應持續時間中位數是3.0個月(95% CI: 2.8個月，4.3個月)。未接受過治療之新診斷出慢性期CML的病病人之CCyR反應持續時間中位數是5.5個月(95% CI: 3.0個月，5.7個月)。未接受過治療之新診斷出慢性期 CML的病病人之MMR反應持續時間中位數是 8.9個月(95% CI: 6.2個月，11.7個月)。

在第二期兒童試驗，一位新診斷出的病人與兩位對所有imatinib 有抗性或無法耐受的病人惡化到芽球期(blast phase) CML。

12.4 Ph+ ALL兒童病人



SPRYCEL併用化療的療效，已在新診斷出B細胞前驅Ph+ ALL兒童病人的一項多中心、多群體CA180372試驗 (NCT01460160) 之單一群體 (群體1) 中進行評估。群體1的78名病人接受每日劑量60 mg/m²的SPRYCEL併用化療持續24個月。骨幹化療療法為AIEOP-BFM ALL 2,000多藥物化療程序。病人的年齡中位數是 10.4 歲 (範圍 2.6 至 17.9 歲)，其中 20 人 (25%) 為 2 至 6 歲、37 人 (46%) 7 至 12 歲、24 人 (30%) 13 至 17 歲。82% 的病人為白種人，55% 為男性。32 名病人 (41%) 診斷時的白血球計數 (WBC) ≥50,000 mcl，17 名病人 (22%) 患有侵犯骨髓外組織的疾病。

確立療效的基礎為 3 年無事件存活率 (EFS)，定義為開始 SPRYCEL 到第三高風險區結束時缺乏完全反應、復發、繼發性惡性腫瘤或任何原因死亡的時間。CA180372 試驗病人的 3 年 EFS 二元發生率為 64.1% (95% CI: 52.4, 74.7)。誘導結束時，有 75 名病人 (96%) 的骨髓淋巴芽細胞 <5%，鞏固結束時 76 名病人 (97%) 達到此結果。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

SPRYCEL® (dasatinib)膜衣錠的包裝列於表21。

含量	描述	鋁箔裝:每盒數量
20 mg	白色至灰白色的圓形雙凸膜衣錠，一面有「BMS」凹陷圖案，另一面有「527」的字樣	56
50 mg	白色至灰白色的橢圓形雙凸膜衣錠，一面有「BMS」凹陷圖案，另一面有「528」的字樣	56
70 mg	白色至灰白色的圓形雙凸膜衣錠，一面有「BMS」凹陷圖案，另一面有「524」的字樣	56

13.2 效期

如外盒所示。

13.3 儲存條件

SPRYCEL®藥錠應保存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

SPRYCEL是抗癌藥物。請遵循特殊的操作與處置程序。

懷孕的人應避免暴露於碎裂或破裂的藥錠。

SPRYCEL (dasatinib)膜衣錠由一個核心錠及外面包覆膜衣所組成，此能防止健康照護專業人員暴露於活性藥物之下。當要拿不慎碎裂或破裂的藥錠時，建議使用乳膠或丁腈手套進行適處置以將皮膚暴露的危險降到最低。

15 其他

CCDS 18Dec 2017/USPI Dec 2018

製造廠

製造廠名稱

Patheon Inc.

111.10.17

製造廠地址

分包裝廠名稱

分包裝廠地址



藥商

地址

電話

名稱

2100 Syntex Court Mississauga Ontario L5N 7K9 Canada

Catalent Anagni S.R.L.

Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina,
N.41, Anagni (FR), 03012, Italy

台北市松山區健康路156號4樓、5樓

(02)2756-1234

台灣必治妥施貴寶股份有限公司