本廠資料 Pfizer Inc. Taiwan Ltd.

柏萊膜衣錠 20 毫克、50 毫克、70 毫克
SPRYCEL® Film-coated Tablets 20mg, 50mg, 70mg
(dasatinib)

1395235

柏萊膜衣錠

20 毫克、50 毫克、70 毫克

SPRYCEL® Film-coated Tablets 20mg, 50mg, 70mg (dasatinib)

1 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。
- 治療先前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) 適用於治療下列人種以上兩種族人：

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

2 用法用量

2.1 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、骨髓母細胞性急性骨髓性骨髓性白血病、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。藥錠不可壓碎、切割或碾磨。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。

2.2 SPRYCEL 的 CML 或 Ph+ ALL 兄童病人劑量

建議的開始劑量 (starting dose) 是根據體重如表 1 所示。建議劑量應根據反應和耐受性，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，或視需要增加藥量。

藥錠不可壓碎、切割或碾磨。必須整粒吞服。對於整粒吞服發現有困難的兄童病人，另有其他的用藥考量 *[參閱完整處方資訊 (8.4) 和臨床藥理學 (11.3)]*。

表 1：兄童病人*的 SPRYCEL 起始劑量

體重 (公斤)†	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

* Ph+ ALL 兄童病人在疗程診後，從誘導化療的第 15 天或之前開始 SPRYCEL 治療，持續 2 年。
† 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 兄童病人、劑量逐步調升建議請參閱第 2.4 節。

2.3 劑量調整

強效 CYP3A4 誘發劑
藥物併用強效 CYP3A4 誘發劑和藥物動力學，如果病人必須併用 SPRYCEL 與強效 CYP3A4 誘發劑，應考慮選用 SPRYCEL 的劑量，如果選用 SPRYCEL 的劑量，應小心監測病人有否發生毒性 *[參閱藥品交互作用 (7.2)]*。

強效 CYP3A4 抑制劑
藥免併用強效 CYP3A4 抑制劑和藥動動力學，如果可能的話，建議選擇沒有藥素抑制作用或作用較小的替代併用藥物，如果 SPRYCEL 必須與強效 CYP3A4 抑制劑併用，則考慮降低劑量。

- 每天服用 SPRYCEL 140 mg 的病人降為每天 40 mg
- 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 週的洗淡期，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 週的洗淡期，再恢復 SPRYCEL 的劑量，*[參閱藥品交互作用 (7.2)]*。

2.4 CML 和 Ph+ ALL 成人病人以及 CML 兄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遺傳學反應時，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 兄童病人，考慮逐步調升劑量到 120 mg 每日一次 (參閱下方表 2)。

當 Ph+ ALL 的兄童病人接受 SPRYCEL 併用化療，不建議逐步調升劑量。慢性期 CML 兄童病人使用建議起始劑量無法達到血液學或細胞遺傳學反應，則建議採用下方表 2 的劑量逐步調升。

表 2：CML 兄童病人劑量逐步調升

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

2.5 因不良反應調整劑量

骨髓抑制
在臨床試驗中，骨髓抑制以中性顆粒球、降低血小板數量或停止研究治療等方式處理。造血生長因子審閱於有抗抗性骨髓抑制的病人，或人與兄童病人的劑量調整準則請參閱表 3 及 4。

表 3：成人*與生育毒性白血球減少及血小板減少*的劑量調整

慢性期 CML (起始劑量 100 mg 每日一次)	ANC† < 0.5 × 10^9/L 或 血小板 < 50 × 10^9/L	1. 停用 SPRYCEL 直到 ANC ≥ 1.0 × 10^9/L 而且血小板 > 50 × 10^9/L。 2. 若在 4 了天內復原，以原先的起始劑量 80 mg 每日一次恢復 SPRYCEL 治療。
	ANC† < 0.5 × 10^9/L 或 血小板 < 25 × 10^9/L	1. 若血小板 < 25 × 10^9/L 或 ANC 再度 < 0.5 × 10^9/L > 7 天，重複步驟 1，並以較低的劑量 60 mg 每日一次恢復 SPRYCEL 治療 (第二次事件)。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 (針對之前患有 *[已知 imatinib]* 出現抗藥性或不耐受的病人)。
加速期 CML、急性期 CML 及 Ph+ ALL (起始劑量 140 mg 每日一次)	ANC† < 0.5 × 10^9/L 或 血小板 < 10 × 10^9/L	1. 檢查血球減少是否與白血病有關 (骨髓穿刺或活檢)。 2. 如果血球減少與白血病無關，停用 SPRYCEL 直到 ANC ≥ 1.0 × 10^9/L 而且血小板 ≥ 20 × 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

表 4：Ph+ CML 兄童病人*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)		
	原先的劑量	起始劑量	劑量降低一級
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)。	40 mg	20 mg	**
2. 如果血球減少與白血病無關，停用 SPRYCEL 直到 ANC ≥1.0 × 10^9/L，血小板 ≥75 × 10^9/L，然後以原先的起始劑量重新啓動 SPRYCEL 治療。	60 mg	40 mg	20mg
3. 如果血球減少復發，重複步驟 1，並以較低的劑量恢復 SPRYCEL 治療。	70 mg	60 mg	50 mg
4. 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。	100 mg	80 mg	70 mg

* ANC：絕對嗜中性白血球數
† 從開始此劑量開始

慢性期慢性骨髓性白血病 (CML) 兄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。之後可以從較低的劑量恢復治療，出現中等程度的血球減少及骨髓抑制，應視需要暫時減少劑量。

對於 Ph+ ALL 兄童病人，如果嗜中性白血球減少及/或血小板減少發生第二個治療等級超過 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/或血小板減少發生第三個等級超過 7 天，應進行骨髓評估。確認細胞組成及呈細胞的百分比。如果骨髓的細胞組成 <10%，應中斷 SPRYCEL 治療直到 ANC >500/μL(0.5 × 10^9/L)，此時間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 兄童病人，如果 SPRYCEL (dasatinib) 期間對發生嚴重的非血液性不良反應，必須整理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 *[參閱藥品注意事項 (5.12)]*。

對於 Ph+ ALL 的兄童病人，發生 ≥ 第 3 級非血液學不良反應時應中斷治療 (肝臟功能相關異常除外)。排除到 ≤ 第 1 級時，再以較低的劑量恢復治療。如果直接讓紅素升高超過所允許值上限 (ULN) 的 5 倍，應中斷治療，直到改善至基準值以 ≤ 第 1 級，如果 AST/ALT 升高超過所允 ULN 的 15 倍，應中斷治療，直到改善至基準值或 ≤ 第 1 級，上述評估確認檢驗異常如果復發，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：兄童病人*發生非血液學毒性時的劑量調整*

	劑量 (每日最高劑量)		
	原先的劑量	起始劑量	劑量降低一級
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。	40 mg	20 mg	**
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。	60mg	40mg	20 mg
3. 如果直接讓紅素 >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 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

* 從開始此劑量開始

2.6 治療期間其他

暫停試驗中，優性期慢性骨髓性白血病 (CML) 成人和兄童病人接受 SPRYCEL 治療時，是直到疾病惡化或病人無法耐受為止，接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)，停止治療對於疾病復發結果的影響，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症 (Ph+ ALL) 兄童病人終止使用 SPRYCEL 治療後，追蹤期間 *[參閱藥品注意事項 (14.4)]*。

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。

3 劑型與劑量強度

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。

5.11 B 型肝炎病毒復發 (REACTIVATION)

BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine-Kinase Inhibitor; TKIs) 用 B 型肝炎病毒 DNA (HBV replication) 之間接的指引進行 HBV 篩檢，建議 HBV 血液篩檢應在治療之前進行。在 BCR-ABL TKIs 選程中發生之 HBV 感染和相關的醫師專業進行追蹤。

在 B 型肝炎病毒 (HBV replication) 之間接的指引進行 HBV 篩檢，建議 HBV 血液篩檢應在治療之前進行。

HBV 感染和相關的醫師專業進行追蹤。

6 不良反應

下列資訊來自藥的不良反應在本節其他段落有敘述的說明。

- 骨髓抑制 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.1)]*
- 出血相關事件 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.2)]*。
- 體液滯留 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.3)]*。
- 心血管事件 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.4)]*。
- 肺動脈高壓 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.5)]*。
- QT 間期延長 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.6)]*。
- B 型肝炎復發 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.11)]*。
- 嚴重皮膚反應 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.7)]*。
- 腫瘤溶解症 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.8)]*。
- 影響兒童病人的生長和發育 *[參閱 【警語與注意事項】 (5.10)]*。

6.1 臨床試驗經驗

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，無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。

下列資料反映 SPRYCEL 劑量為 (n=2809) 使用各種測試劑量做為單一療法，使用 SPRYCEL 獲得的數據。慢性期慢性期慢性期 CML 的 324 位成年病人、2888 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 兄童病人、共計 2712 位成年病人的治療中位數是 19.2 個月 (範圍：0 到 93.2 個月)。在新診斷出現慢性期 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 和 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 的兄童 (5 位病人是新診斷出來的與 46 位病人是對之前的 imatinib 治療表抗藥性或不耐受的兄童) 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% 的病人在不同時期出現發生不良反應，其中有 19% 發生嚴重停止治療的不良反應。

在新診斷出慢性期 CML 成年病人的一項隨機分配試驗中，至少出現 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%) 病人通報發生停藥的情形屬不良反應，1094 位晚期 CML 或 Ph+ ALL 成年病人中，191 位 (17.5%) 病人通報發生停藥的情形相關不良反應。

97 位兄童兒試者中，有 1 位 (1%) 發生嚴重停藥的藥物相關不良反應。

新診斷出現慢性期 CML 病人的隨機分配試驗中，追蹤中位數為 60 個月時，>10% 病人通報經的不良反應，列於表 6。

在先前對 imatinib 產生抗藥性或不耐受性的慢性期 CML 病人之隨機分配試驗中，新診斷出現慢性期 CML 病人的隨機分配試驗中，追蹤中位數為 60 個月時，>10% 病人通報經的不良反應，列於表 6。

對先前對 imatinib 產生抗藥性或不耐受性的慢性期 CML 病人之隨機分配試驗中，追蹤中位數為 24 個月時，接受 100 mg 每日一次建議起始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)，≥5% 的病人通報的嚴重不良反應 (CNS) 出血。

在晚期慢性期 CML 病人的隨機分配試驗中，有 16.7% 的成年病人通報發生藥物相關嚴重不良反應 (SAR)，≥5% 的病人通報的嚴重不良反應包括發熱性中性白血球減少 (5%)。

對先前對 imatinib 產生抗藥性或不耐受性的慢性期 CML 病人之隨機分配試驗中，追蹤中位數為 60 個月時，>10% 病人通報經的不良反應，列於表 6。

在先前對 imatinib 產生抗藥性或不耐受性的慢性期 CML 病人之隨機分配試驗中，追蹤中位數為 24 個月時，接受 100 mg 每日一次建議起始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)，≥5% 的病人通報的嚴重不良反應包括發熱性中性白血球減少 (10%)。

兄童病人中，14.4% 通報經藥物相關嚴重不良事件 (SAR)。

慢性期慢性白血病 (CML)
有關新診斷出患有慢性期 CML 的成人病人中，至少有 10% 的成年病人通報經的不良反應 (不含實驗室檢驗異常) 列於表 6。而對之前 imatinib 治療期間發生抗藥性或不耐受的 CML 病人中，至少 10% 通報經的不良反應列於表 8 和 10。

表 6：新診斷出患有慢性期 CML 的成年病人中，≥10% 通報經的不良反應 (至少追蹤 60 個月)

	全部級別		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
淺表與部位水腫	14	38	0	<1
肌動脈異常	5	<1	1	0
全身性水腫	4	7	0	0
心肌缺血	4	1	1	0
充血性心臟衰竭 / 心臟功能障礙	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 †	14	18	0	2
頭痛	14	11	0	0
關節痛	11	8	0	1
疲倦	11	12	<1	0
噁心	10	25	0	0
肌痛	7	12	0	0
關節腫	7	10	0	<1
出血 ‡	8	8	1	1
胃腸道出血	2	2	1	0
其他出血 #	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

* 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。
† 包括紅斑、多形性紅斑、皮疹、全身性皮疹、斑疹、丘疹、蕁麻疹、脫皮、皮膚炎、皮膚發紅、皮膚發炎、皮膚痛、皮膚腫脹、皮膚起泡、皮膚剝落、皮膚出血、皮膚潰瘍、皮膚壞疽、皮膚水腫、皮膚紅斑、皮膚硬化、皮膚刺激、皮膚瘙癢、皮膚顏色改變、皮膚結節、皮膚炎

專性分級依據 CTCAE 第 4 版。

6.2 其他臨床試驗之急併調劑

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=289) 臨床試驗中，通報頻率≥10%，1% ~ < 10%，0.1% ~ < 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% ~ <10% - 胞脹狀況 (包括胞脹炎 / 口炎)、消化不良、腹部脹痛、便秘、胃炎、結腸炎 (包括腸中性白血球減少性結腸炎)、口腔軟組織異常；<0.1% - 腸梁、石磨因腸、肛裂、上胃腸道潰瘍、食道炎、胰臟炎、胃食道逆流症；< 0.1% - 重白質炎腸病變、腸阻塞、急性胰臟炎和肛門潰瘍。

全身性的障礙與給藥部位狀況：≥10% - 周邊水腫、臉部水腫；1% ~ < 10% - 無力、胸痛、發冷；0.1% ~ < 1% - 不適、其他表現性水腫、連續腫脹；<0.1% - 步態障礙。

皮膚與皮下組織障礙：1% ~ <10% - 禿髮、疲憊感、皮膚乾燥、多汗、表皮炎 (包括黃疸)；0.1% ~ < 1% - 色素改變異常、皮膚黃疸、大水泡、光敏感反應、指甲異常、瘙癢性皮膚病、脂腺炎 (panniculitis)、脂肪紅體症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE))、毛髮病變；<0.1% - 過敏性血管炎、皮膚纖維化。

呼吸、胸腔與縱隔障礙：1% ~ <10% - 胸膜腔、胸發炎、咳嗽；0.1% ~ < 1% - 氣喘、支氣管痙攣、發音困難、胸動脈高壓；< 0.1% - 急性呼吸窘迫症候群、肺栓塞。

神經系統障礙：1% ~ < 10% - 神經病變 (包括周邊神經病變)、頭暈、味覺異常、嗜眠；0.1% ~ < 1% - 健忘、顫抖、昏厥、平衡障礙；< 0.1% - 腦膜、腦血管意外、腦時性腦缺血、視神經炎、東村腦神經麻痺、失智症和失調。

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、肌肉骨骼疼痛；0.1% ~ < 1% - 關節炎腫脹、肌腱炎、肌肉痙攣、骨骼壞死、關節炎；< 0.1% - 骨骼組織病 (只是試驗中有 2% ~<10% 通報發生)、生長遲緩 (兒童試驗中有 1% ~<10% 通報發生)。

感官：1% ~ < 10% - 體重增加、體重減輕；0.1% ~ < 1% - 血中肌酸酸激酶增加、銀胺酸轉移酶增加。

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、感染病毒症狀、小腸結腸炎感染、敗血症 (包括急性結果 [0.2%])。

代謝與營養障礙：1% ~ < 10% - 食慾降低、高尿酸血症；0.1% ~ < 1% - 低血糖血症、糖尿病病症、糖尿溶解症、脫水、高膽固醇血症；< 0.1% - 糖尿病。

心臟障礙：1% ~ < 10% - 心律不整 (包括心博頻速)；心博；0.1% ~ < 1% - 心收縮、心顫度大、心位置、心室性心律不整 (包括心室性心博速)；心電圖下波段異常、肌病面白 (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、胸腺心包炎。

血管障礙：1% ~ < 10% - 視覺障礙 (包括視力障礙、視力模糊和視力惡化)、眼睛乾症；0.1% ~ < 1% - 結膜炎、視力受損、淚液分泌增加；<0.1% 視炎。

生殖系統與乳房障礙：1% ~ < 10% - 潮紅、高血壓；0.1% ~ < 1% - 低血壓、血性性靜脈炎、血栓；< 0.1% - 頻繁青斑、深層靜脈血栓、梗塞。

呼吸障礙：1% ~ < 10% - 失眠、抑鬱；0.1% ~ < 1% - 焦慮、情緒不穩定、精神紊亂的狀態、性欲減退。

感覺、聽覺和味覺障礙：<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。

眼部、中耳與迷宮障礙：1% ~ < 10% - 視覺、耳鳴；0.1% ~ < 1% - 結膜、聽力喪失。

肝胆障礙：0.1% ~ < 1% - 膽汁淤滯、膽囊炎、肝炎。

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

免疫系統障礙：0.1% ~ < 1% - 過敏反應 (包括皮疹)。

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。

6.3 上市後之經驗

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地位以及證明與藥物的因果關係。

傳染性與感染：B 型肝炎復發。

心臟障礙：心房纖顫、心房纖顫。

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)

胃腸及泌尿系統疾病：胃腸炎症候群

血液及淋巴系統疾患：血性性血管崩解

7 藥品交互作用

7.1 DASATINIB 的影響

強效 CYP3A4 抑制劑

降強效 CYP3A4 抑制劑併用可能會增加 dasatinib 的濃度 (*參見臨床藥理學 (12.2)*)。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，若無法避免時，監測 CYP3A4 抑制劑併用，則考慮減低 SPRYCEL 的劑量 (*參閱用法用量 (2.5)*)。

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 (*參見臨床藥理學 (12.2)*)。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。

H_2 拮抗劑或胃酸子氣液抑制劑不影響 SPRYCEL 的療效。考慮以制酸劑取代 H_2 拮抗劑或胃酸子氣液抑制劑，至少在按予 SPRYCEL 劑量前 2 小時或按予之 2 小時後服用制酸劑，避免同時服用 SPRYCEL 與制酸劑。

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

臨床經驗

從懷有陽性人類胚胎試驗的婦女，孕期使用 SPRYCEL 可能對胎兒造成傷害。母體暴露於 SPRYCEL，曾經報告顯得學不良作用，包括胎兒生長遲滯、胎兒白血球減少、胎兒出血、胎兒出生後未根體臟器產量性不能包含在內。

胃腸障礙：1% ~ <10% - 胞脹狀況 (包括胞脹炎 / 口炎)、消化不良、腹部脹痛、便秘、胃炎、結腸炎 (包括腸中性白血球減少性結腸炎)、口腔軟組織異常；<0.1% - 腸梁、石磨因腸、肛裂、上胃腸道潰瘍、食道炎、胰臟炎、胃食道逆流症；< 0.1% - 重白質炎腸病變、腸阻塞、急性胰臟炎和肛門潰瘍。

全身性的障礙與給藥部位狀況：≥10% - 周邊水腫、臉部水腫；1% ~ < 10% - 無力、胸痛、發冷；0.1% ~ < 1% - 不適、其他表現性水腫、連續腫脹；<0.1% - 步態障礙。

皮膚與皮下組織障礙：1% ~ <10% - 禿髮、疲憊感、皮膚乾燥、多汗、表皮炎 (包括黃疸)；0.1% ~ < 1% - 色素改變異常、皮膚黃疸、大水泡、光敏感反應、指甲異常、瘙癢性皮膚病、脂腺炎 (panniculitis)、脂肪紅體症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE))、毛髮病變；<0.1% - 過敏性血管炎、皮膚纖維化。

呼吸、胸腔與縱隔障礙：1% ~ <10% - 胸膜腔、胸發炎、咳嗽；0.1% ~ < 1% - 氣喘、支氣管痙攣、發音困難、胸動脈高壓；< 0.1% - 急性呼吸窘迫症候群、肺栓塞。

神經系統障礙：1% ~ < 10% - 神經病變 (包括周邊神經病變)、頭暈、味覺異常、嗜眠；0.1% ~ < 1% - 健忘、顫抖、昏厥、平衡障礙；< 0.1% - 腦膜、腦血管意外、腦時性腦缺血、視神經炎、東村腦神經麻痺、失智症和失調。

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、肌肉骨骼疼痛；0.1% ~ < 1% - 關節炎腫脹、肌腱炎、肌肉痙攣、骨骼壞死、關節炎；< 0.1% - 骨骼組織病 (只是試驗中有 2% ~<10% 通報發生)、生長遲緩 (兒童試驗中有 1% ~<10% 通報發生)。

感官：1% ~ < 10% - 體重增加、體重減輕；0.1% ~ < 1% - 血中肌酸酸激酶增加、銀胺酸轉移酶增加。

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、感染病毒症狀、小腸結腸炎感染、敗血症 (包括急性結果 [0.2%])。

代謝與營養障礙：1% ~ < 10% - 食慾降低、高尿酸血症；0.1% ~ < 1% - 低血糖血症、糖尿溶解症、脫水、高膽固醇血症；< 0.1% - 糖尿病。

心臟障礙：1% ~ < 10% - 心律不整 (包括心博頻速)；心博；0.1% ~ < 1% - 心收縮、心顫度大、心位置、心室性心律不整 (包括心室性心博速)；心電圖下波段異常、肌病面白 (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、胸腺心包炎。

血管障礙：1% ~ < 10% - 視覺障礙 (包括視力障礙、視力模糊和視力惡化)、眼睛乾症；0.1% ~ < 1% - 結膜炎、視力受損、淚液分泌增加；<0.1% 視炎。

生殖系統與乳房障礙：1% ~ < 10% - 潮紅、高血壓；0.1% ~ < 1% - 低血壓、血性性靜脈炎、血栓；< 0.1% - 頻繁青斑、深層靜脈血栓、梗塞。

呼吸障礙：1% ~ < 10% - 失眠、抑鬱；0.1% ~ < 1% - 焦慮、情緒不穩定、精神紊亂的狀態、性欲減退。

感官、聽覺和味覺障礙：<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。

眼部、中耳與迷宮障礙：1% ~ < 10% - 視覺、耳鳴；0.1% ~ < 1% - 結膜、聽力喪失。

肝胆障礙：0.1% ~ < 1% - 膽汁淤滯、膽囊炎、肝炎。

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

常報及追蹤療養：預期從懷孕開始。

作分治療：0.1% ~ <1% - 甲狀腺機能低下；<0.1% - 甲狀腺亢進、甲狀腺炎。

6.3 上市後之經驗

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地位以及證明與藥物的因果關係。

傳染性與感染：B 型肝炎復發。

心臟障礙：心房纖顫、心房纖顫。

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)

胃腸及泌尿系統疾病：胃腸炎症候群

血液及淋巴系統疾患：血性性血管崩解

7 藥品交互作用

7.1 DASATINIB 的影響

強效 CYP3A4 抑制劑

降強效 CYP3A4 抑制劑併用可能會增加 dasatinib 的濃度 (*參見臨床藥理學 (12.2)*)。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，若無法避免時，監測 CYP3A4 抑制劑併用，則考慮減低 SPRYCEL 的劑量 (*參閱用法用量 (2.5)*)。

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 (*參見臨床藥理學 (12.2)*)。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。

H_2 拮抗劑或胃酸子氣液抑制劑不影響 SPRYCEL 的療效。考慮以制酸劑取代 H_2 拮抗劑或胃酸子氣液抑制劑，至少在按予 SPRYCEL 劑量前 2 小時或按予之 2 小時後服用制酸劑，避免同時服用 SPRYCEL 與制酸劑。

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

臨床經驗

從懷有陽性人類胚胎試驗的婦女，孕期使用 SPRYCEL 可能對胎兒造成傷害。母體暴露於 SPRYCEL，曾經報告顯得學不良作用，包括胎兒生長遲滯、胎兒白血球減少、胎兒出血、胎兒出生後未根體臟器產量性不能包含在內。數量有限的資料顯示，懷孕期間暴露於 SPRYCEL 的婦女中，重要的出生缺陷的發生率與一般族群的一致。臨床試驗中，曾有一名出生異缺陷之嬰兒產下，其母親在懷孕期間服用 SPRYCEL 和 Imatinib 的劑量高於建議劑量。

動物資料

動物研究未顯示不良反應

單用 dasatinib 經由動物體積修正後的劑量，曾經觀察到雌性動物的生育能力減弱。在 SPRYCEL 的建議劑量下，母體暴露於 dasatinib 時發現胎兒畸形。在 SPRYCEL 的建議劑量下，母體暴露於 dasatinib 時發現胎兒出生後的生育能力減弱。在 SPRYCEL 的建議劑量下，母體暴露於 dasatinib 時發現胎兒出生後的生育能力減弱。

人體資料

根據人體經驗，dasatinib 於懷孕期間使用時發現妊娠結果以會造成先天性畸形、包括神經發育缺陷、以及對胎兒有害的藥物影響。

動物資料

在動物體研究動中，家 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，大鼠和兔子的發育中的胚胎 - 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臨床試驗期間分別產 105 mg/m²和 84 mg/m²的人類 AUC (約 0.1 倍)。胚胎 - 胎兒毒性包括多重部位的畸胎發形 (腦膜、血管、脊椎、骨骼、肋骨、腦膜)；伴也作用減少 (腦膜、腦幹、腰椎、腰椎、腦性、骨骼、骨骼)；水腫、及胸小肝 (microhepatia)。針對大鼠進行的出生前及出生後發育試驗中，在懷孕日 (GD) 16 到泌乳日 (LD) 20 (GD 21 到 LD 20 和 LD 4 到 LD 20 間投予 dasatinib) 時，在低於臨床投藥劑量時觀察到懷孕期間造成的 imatinib 抗體。

8.2 授乳

臨床經驗

從無 dasatinib 分泌到人類乳汁，以及對哺乳兒童的作用或對泌乳的作用之報導資料。dasatinib 會分布在哺乳大鼠的乳汁中。由於 SPRYCEL 在哺乳兒童期間的不良反應報告，使用 SPRYCEL 治療期間和最後一劑後 2 週內，不建議哺乳。

8.3 生育

動物

交付

分離使用 SPRYCEL 可能對動兒造成傷害 (*參閱使用於特殊族群 (8.1)*)。告知性育能力支付避免懷孕。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。

生育

從懷動物資料，dasatinib 可能會降低女性和男性生育能力。

臨床研究證據 (12.1)

8.4 兒童使用

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 (14.1)*)。並無上述以下知悉的資料，5 名 (6.2%) 慢性 CML 兒童病人報告發生與藥物生成發現相關的不良反應 (*參閱注意事項 (5.10)*)。

Ph+ ALL

已證實 SPRYCEL 作用於使用於新診斷出慢性期 CML 的兒童病人的安全性與療效；一項隨機試驗的證據支持將 SPRYCEL 用於兒童病人，並無上述以下知悉的資料。曾報告發生過 1 例第 1 級骨髓缺乏症。

SPRYCEL 在兒童的安全性特性與在成熟的成人發試產所報告者相似 (*參閱不良反應 (6.1) 和臨床試驗 (14.2, 14.4)*)。

兒童病人整視其骨頭生長與發展 (*參見 「藥師與注意事項 (5.10)」*)。

骨頭發育和發育的兒童病人

在一項開放標籤研究中，在 2 歲到 10 歲的 Ph+ ALL 病人接受過至少一剪以單注傳動的 SPRYCEL 治療，對於兒童病人，單數劑量的藥物量較完整的 36% (*參閱臨床藥理學 (12.3)*)。由於現有的臨床資料有限，尚不清楚單獨的 SPRYCEL 劑量是否會顯著改變其安全性及/或療效。

8.5 老年人使用

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，後認定全部數據顯示藥物 (CCR) 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，如嗜血、胸腔積水、腹瀉、呼吸困難、噁心、體重減少以及較常見的不良反應，且較容易發生嚴重不良反應，如胸腔、頭痛、心臟障礙、高血壓、胸水、腹痛和體重減輕，且應密切監測。

8.6 肝功能不全

雖然肝功能正常健康患者，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 (*參閱臨床藥理學 (12.2)*)。建議肝功能不全病人服用 SPRYCEL 時應謹慎。

8.7 腎功能不全

腎令海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。

9 過量

臨床試驗中 SPRYCEL 過量的經驗只限於零星的案例，發育兩位病人連續 1 週每日服用最高 280 mg 的藥物過量來例過報，這兩人都發生嚴重的骨髓抑制非出血，因為 SPRYCEL 劑量前的骨髓抑制有關 (*參閱藥師與注意事項 (5.1) 與不良反應 (6.1)*)。對於服食無關是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。

急性過量時會發動物出現心臟毒性，最直接動物在 ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) 的單一劑量下、心臟毒性顯現出收縮無反應顯現 / 心室 / 心房出血，單子在 ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²) 的單一劑量下有或顯著與舒張期非有關的現象。

10 成分

SPRYCEL (dasatinib) 為一種 苯 酚 胺 類 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，分子式為 $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$，相對應的分子重為 506.02 (單水)，無水游離的分子重為 488.01。Dasatinib 化學結構如下：

Dasatinib 是白色至灰白色粉末，不溶於水，略溶於乙醇和甲醇。SPRYCEL 錠是白色至灰白色雙凸錠衣錠，含有 dasatinib 及下列非活性成分：單水乳糖、微晶纖維素、交聯羥基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、羥丙基纖維素 (hydroxypropyl cellulose) 及硬脂酸鎂。錠劑顯示有利用溶解度增強劑 (hypromellose)、二氧化鈦及聚乙二醇。

11 臨床藥理

11.1 作用機制

Dasatinib 在十微分之一莫耳濃度 (nanomolar) 時會抑制下列激酶：BCR-ABL、SRC 家族 (SRC、LCK、YES、FYN)、c-KIT、EPHA2 及 PDGFRβ。根據體型研究顯示 dasatinib 會和 ABL 激酶的多種型態結合。

在體外：dasatinib 對表現 imatinib mesylate 敏感性或抗性性疾病致癌基型的白血病細胞有效。Dasatinib 抑制細胞表現 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 激酶區域突變導致 ABL 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。

11.2 藥效動力學

心臟電生理學

在臨床試驗中接受 SPRYCEL 各種劑量劑量治療的 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。在互無第二期試驗中接受 SPRYCEL70 mg 每天兩次治療的 865 位白血病病人，QCTcF 延長發現最大平均數為 6 ms，95% 的上限值分析顯示 2 ms 至 13.4 ms。

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

11.3 藥物動力學

dasatinib 的藥物動力學顯示 Dasatinib 在每日 15 mg (最低劑量建議量的 0.15 倍) 至 240 mg 的劑量範圍內，在 1 至 6 小時間達到最高血漿濃度 (TMAX) 與劑量成正比，且排除特性呈線性。

以 100 mg 每日一次給藥，平均血漿濃度 (Cmax) 是 82.2ng/mL (CV% 69%)，血中藥物濃度 - 時間曲線下的面積 (AUC) 是 397 ng/mL (CV% 55%)，經發現 dasatinib 的血漿清率為非時間性 (time-invariant)，將觀察以第次數和間隔時間之間的關係，相較於完整數據，Cmax 的調整幅度明顯小 (平均由 0.97 (90% CI: 0.85, 1.10)，AUC 為 0.84 (90% CI: 0.78, 0.91)，**吸收**

dasatinib 口服給藥後觀察到的血中濃度最大值 (Cmax) 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，高脂飲食非自動的，碳水化合物與蛋白質的熱量分別是 52%、34% 及 14%。

分布

單位分佈體積為 2505 公升 (CV% 93%)，在體外，Dasatinib 及其活性代謝產物各有約 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。

排泄

dasatinib 平均最終半數期是 3 小時至 5 小時，平均變似口服清清率是 363.8 L/hr (CV% 81.3%)

代謝

Dasatinib 在人體主要由酵素 3A4 代謝，CYP3A4 是負責形成活性代謝的主要酵素，第二型含黃素單氧酶 (flavin-containing monoxygenase - FMO-3) 及反轉錄二氟酸單鹽酸酸基轉移酶 (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劑量作用別滿意時。Dasatinib 最終有其性發種無活性的氧化代謝產物。

排泄

本無主要經異質排除，在口服一劑放射標記 dasatinib 之後 10 天內，在尿液回收約 4% 和糞便回收約 85% 的放予放射活性，反流和糞便中的原型 dasatinib 分別是投予劑量的 0.1% 和 19%，其餘的劑量成為代謝產物。

特殊族群

年齡 (15 至 86 歲)、性別與種族病人 (肌酸酐測清率 21.6 mL/min 至 342.3 mL/min；以 Cockcroft Gault 估計) 其 dasatinib 的藥動學在臨床上無顯著差別。

兒童病人的藥物動力學

Dasatinib 的藥物動力學評估 43 位白血病或淋巴瘤病患接受的兒童病人，做在 43 位已服用藥為 60 至 120 mg/m² 每日一次 (保護與不保護為依照) 兒童病人評估 dasatinib 的藥物動力學，藥物動力學顯示劑量關連加與劑量成比例，觀察到平均 T_{max} 是在 0.5 小時與 6 小時之間，以及平均半數期是在 2 小時至 5 小時之間。這 43 個病人的體重標準化濃度平均可達 (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)。(*參閱用法用量 (2.2)*)。Dasatinib 在兒童病人的劇清率與分性量隨體重而變化，Dasatinib 來自 <1 歲病人收值研究。

傳數藥期用於兒童病人的生體可用率，估計此性型態觀察到 36%。

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，平均半衰期 (T½) 從 3.7 小時 (單獨服) 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 CYP1A、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 或 2E1。Dasatinib 不會誘發 CYP 酵素。

胃腸抑制劑

單一劑量 SPRYCEL 按服兩小時前服用 30 mL 的氫氧化鋁/氫氧化鎂並未引起 dasatinib 的 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 同時按服用 dasatinib 的 AUC 降低 55%，及平均 dasatinib 的 C_{max} 降低 58%。

在 famotidine (H2 拮抗劑) 給藥後 10 小時每日予 SPRYCEL 單一劑量，dasatinib 的 AUC 降低 61% 以及 dasatinib 的平均 C_{max} 降低 63%。

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

酒精工具

Dasatinib 在體外不是 P-gp 抑制劑。

12 非臨床毒理學

12.1 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，對大鼠給予口服劑量每日 0.3 - 1 和 3 mg/kg 之 dasatinib，觀察到與臨床相關的暴露 (曲線下面積 [AUC]) 水平，的相當於人類使用 100 mg 每日一次藥量次平的 60% - Dasatinib 對小型和高劑量的動物組觀察，一定顯著的子宮內乳腺腺瘤 (高劑量女性)；以及前列腺腺癌 (低劑量男性) 的統計發生率，並達到統計顯著性。

Dasatinib 在以中國倉鼠卵巢細胞製備的體外試驗中，不論有沒有代謝性活化，都會發生染色體異常。Dasatinib 在體外細胞細胞測試 (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。

血漿藥物濃度 (AUC) 與 100 mg 每日一次治療後的人類表觀量相似的，投予 dasatinib 並未影響雄性及雌性動物受精能力。在重複期量試驗中，投予 dasatinib 導致精囊腺中與分泌液少、以及前列腺、精囊與單丸不成熟、投予 dasatinib 後受精子的子宮發炎與減少。

dasatinib 發生重性研究顯示 SPRYCEL 100 mg 每日一次、50 mg 每日二次或 70 mg 每日兩次治療期間，平均血漿濃度 (AUC) 與 100 mg 每日一次治療後的人類表觀量相似。

12.2 藥理學

一項開放標籤研究，評估 SPRYCEL 每日兩次治療期間的安全性與療效 (*參閱臨床試驗 (14.1)*)。並無上述以下知悉的資料，5 名 (6.2%) 慢性 CML 兒童病人報告發生與藥物生成發現相關的不良反應 (*參閱注意事項 (5.10)*)。

Ph+ ALL

已證實 SPRYCEL 作用於使用於新診斷出慢性期 CML 的兒童病人的安全性與療效；一項隨機試驗的證據支持將 SPRYCEL 用於兒童病人，並無上述以下知悉的資料。

SPRYCEL 在兒童的安全性特性與在成熟的成人發試產所報告者相似 (*參閱不良反應 (6.1) 和臨床試驗 (14.3, 14.4)*)。

兒童病人整視其骨頭生長與發展 (*參見 「藥師與注意事項 (5.10)」*)。

骨頭發育和發育的兒童病人

在一項開放標籤研究中，在 2 歲到 10 歲的 Ph+ ALL 病人接受過至少一剪以單注傳動的 SPRYCEL 治療，對於兒童病人，單數劑量的藥物量較完整的 36% (*參閱臨床藥理學 (12.3)*)。由於現有的臨床資料有限，尚不清楚單獨的 SPRYCEL 劑量是否會顯著改變其安全性及/或療效。

13 臨床研究

13.1 成人新診斷的慢性期 CML

SPRYCEL 用於治療新診斷的慢性期 CML 的病人，評估 SPRYCEL 每日用兩次治療期間的安全性與療效。並無上述以下知悉的資料。

慢性期 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 (14.1)*)。並無上述以下知悉的資料。5 名 (6.2%) 慢性 CML 兒童病人報告發生與藥物生成發現相關的不良反應 (*參閱注意事項 (5.10)*)。

Ph+ ALL

已證實 SPRYCEL 作用於使用於新診斷出慢性期 CML 的兒童病人的安全性與療效；一項隨機試驗的證據支持將 SPRYCEL 用於兒童病人，並無上述以下知悉的資料。

SPRYCEL 在兒童的安全性特性與在成熟的成人發試產所報告者相似 (*參閱不良反應 (6.1) 和臨床試驗 (14.3, 14.4)*)。

兒童病人整視其骨頭生長與發展 (*參見 「藥師與注意事項 (5.10)」*)。

骨頭發育和發育的兒童病人

在一項開放標籤研究中，在 2 歲到 10 歲的 Ph+ ALL 病人接受過至少一剪以單注傳動的 SPRYCEL 治療，對於兒童病人，單數劑量的藥物量較完整的 36% (*參閱臨床藥理學 (12.3)*)。由於現有的臨床資料有限，尚不清楚單獨的 SPRYCEL 劑量是否會顯著改變其安全性及/或療效。

14 臨床試驗

14.1 慢性期 CML

SPRYCEL® (dasatinib) 錠衣錠的包裝列於表 21。

含量	描述	顏色	標示	每盒數量
20 mg	白色至灰白色的圓形雙凸錠衣錠；一面有「BMS」凹陷圖案，另一面有「527」的字樣	白	SPRYCEL 20 mg	56
50 mg	白色至灰白色的橢圓形雙凸錠衣錠；一面有「BMS」凹陷圖案，另一面有「528」的字樣	白	SPRYCEL 50 mg	56
70 mg	白色至灰白色的圓形雙凸錠衣錠；一面有「BMS」凹陷圖案，另一面有「524」的字樣	白	SPRYCEL 70 mg	56

14.2 療程

SPRYCEL® 錠劑應保存於 15° – 30°C。

14.3 操作與處置

CCDS 18Dec 2017/USPI Dec 2018

製 造 商：AstraZeneca Pharmaceuticals LP
廠 址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA
分銷商：Bristol-Myers Squibb S.r.L
廠 址：Localita Contrada Fontana del Ceraso Anagni, Italy
廠 商：台灣必治妥藥業股份有限公司
地 址：台北市博愛路156 號 5 樓
電 話：(02)2756-1234

專性分級依據 CTCAE 第 4 版。

6.2 其他臨床試驗之急併調劑

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=289) 臨床試驗中，通報頻率≥10%，1% ~ < 10%，0.1% ~ < 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% ~ <10% - 胞脹狀況 (包括胞脹炎 / 口炎)、消化不良、腹部脹痛、便秘、胃炎、結腸炎 (包括腸中性白血球減少性結腸炎)、口腔軟組織異常；<0.1% - 腸梁、石磨因腸、肛裂、上胃腸道潰瘍、食道炎、胰臟炎、胃食道逆流症；< 0.1% - 重白質炎腸病變、腸阻塞、急性胰臟炎和肛門潰瘍。

全身性的障礙與給藥部位狀況：≥10% - 周邊水腫、臉部水腫；1% ~ < 10% - 無力、胸痛、發冷；0.1% ~ < 1% - 不適、其他表現性水腫、連續腫脹；<0.1% - 步態障礙。

皮膚與皮下組織障礙：1% ~ <10% - 禿髮、疲憊感、皮膚乾燥、多汗、表皮炎 (包括黃疸)；0.1% ~ < 1% - 色素改變異常、皮膚黃疸、大水泡、光敏感反應、指甲異常、瘙癢性皮膚病、脂腺炎 (panniculitis)、脂肪紅體症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE))、毛髮病變；<0.1% - 過敏性血管炎、皮膚纖維化。

***呼吸、胸腔與