

本藥須由醫師處方使用

柏萊膜衣錠 20 毫克 衛署藥輸字 第 024813 號
柏萊膜衣錠 50 毫克 衛署藥輸字 第 024794 號
柏萊膜衣錠 70 毫克 衛署藥輸字 第 024800 號

## 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。
- 亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。
- SPRYCEL® (dasatinib) 適用於治療患有慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病 (Ph+ CML) 之兒童病人

#### 2 用法用量

#### 2.1 SPRYCEL 的成年人劑量

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。錠劑不可磨碎、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。

#### 2.2 SPRYCEL 的兒童病人劑量

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，或視需要縮短劑量調整間隔。藥錠不可磨碎、切割或咀嚼，必須整粒吞服。在以磨碎錠劑服用的病人的藥量應低於以完整錠劑吞服者。

體重 (公斤) <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 體重不足 10 公斤的病人，建議不要使用錠劑。

#### 2.3 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，應小心監測病人有發生毒性 [參閱*藥品交互作用 (7.2)*]。

**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，停用 SPRYCEL 直到停用抑制劑。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，或停用 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*藥品交互作用 (7.1)*]。

#### 2.4 劑量逐步調升

在成人 CML 及 Ph+ ALL 病人的臨床試驗中，對於以建議起始劑量無法達到血液學或細胞基因學反應的病人，允許將劑量提高到 140 mg 每日一次 (慢性期 CML) 或 180 mg 每日一次 (晚期 CML 及 Ph+ ALL)。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。

劑型	劑量 (每日最高劑量)	
	<b>起始劑量</b>	<b>逐步調升</b>
	40 mg	50 mg
<b>錠劑</b>	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

- |                            |                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | 1. 停用 SPRYCEL 直到 ANC ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L 而且血小板 ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L。                                                                                                                |
|                            | 2. 若在 ≤ 7 天內恢復，以原先的起始劑量恢復 SPRYCEL 治療。                                                                                                                                                           |
| 慢性期 CML (起始劑量 100 mg 每日一次) | ANC <sup>c</sup> < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L 或 血小板 < 25 x 10 <sup>9</sup> /L 或 ANC 再度 < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L > 7 天，重複步驟 1，並以較低的劑量                                                            |
|                            | 3. 若血小板 < 25 x 10 <sup>9</sup> /L 或 ANC 再度 < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L > 7 天，重複步驟 1，並以較低的劑量 (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 (針對之前療法 (包括 imatinib) 出現抗藥性或不耐受的病人)。 |

- |                                              |                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | 1. 檢查白血球減少是否與白血病有關 (骨髓穿刺或活檢)。                                                                                        |
|                                              | 2. 如果白血球減少與白血病無關，停用 SPRYCEL 直到 ANC ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L 而且血小板 ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L，以原先的起始劑量恢復 SPRYCEL 治療。 |
| 加速期 CML、急性期 CML 及 Ph+ ALL (起始劑量 140 mg 每日一次) | ANC <sup>c</sup> < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L 或 血小板 < 10 x 10 <sup>9</sup> /L                                          |
|                                              | 3. 如果白血球減少復發，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. 如果白血球減少與白血病有關，考慮將劑量提高到 180 mg 每日一次。                                                                               |

<sup>c</sup> ANC：絕對嗜中性白血球數

	劑量 (每日最高劑量)		
	<b>原先的劑量</b>	<b>降低一級</b>	<b>降低兩級</b>
1. 如果白血球減少超過 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. 如果白血球減少與白血病無關，停用 SPRYCEL 直到 ANC <sup>c</sup> ≥1.0 x 10 <sup>9</sup> /L 且血小板 ≥75 x 10 <sup>9</sup> /L，然後以原先的劑量或較低的劑量恢復 SPRYCEL 治療。	60 mg	40 mg	20mg
3. 如果白血球減少復發，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

<sup>c</sup> ANC：絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count)

\*\* 錠劑無此劑量規格

兒童病人在此完全血液學反應 (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。出現中等程度的白血球減少及疾病反應時，應視需要暫時減少劑量。

**非血液性不良反應**

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)*]

#### 2.6 治療時間長度

臨床試驗中，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) 後，停止治療對於疾病長期結果的影響，目前尚未確立。

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 (dasatinib) 錠是白色至灰白色的雙凸膜衣錠，有 20 mg、50 mg、70 mg 三種含量。 [參閱*包裝 / 儲存與操作 (14.1)*]。

#### 4 禁忌症

目前未知。

#### 5 警語與注意事項

#### 5.1 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 1 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。

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*用法用量 (2.5) 與不良反應 (6.1)*]。

#### 5.2 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。

#### 5.3 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% 病人通報發生第二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)、肋膜性胸痛或乾咳，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*用法用量 (2.5) 與不良反應 (6.1)*]。

#### 5.4 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。

#### 5.5 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。

#### 5.6 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。在授予 SPRYCEL 前及開始治療後，建議要改善治療好低血鉀症或低血鎂症。

#### 5.7 嚴重皮膚反應

接受 SPRYCEL 病人，會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。

#### 5.8 腫瘤溶解症

對先前 imatinib 療法產生抗藥性的病人，當發生腫瘤溶解症，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 (6.2)*]。

#### 5.9 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。普通發生懷孕期間使用 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，建議具有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 (8.1、8.3)*]。

#### 5.10 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 位病人中也出現骨骼延遲癒合、骨質缺乏症、生長遲緩、男性女乳症 [參閱 *6 不良反應 (6.2) 及使用於特殊族群 (8.4)*]。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。

#### 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) 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烈性肝炎而造成肝臟移植或致死的後果。

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徵。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 不良反應

下列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【*用法用量 (2.5)* 與【*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，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 SPRYCEL 獲得的數據，包括新診斷出患有慢性期 CML 的 324 位成年人、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 位病患是對之前的 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，≥10% 病人通報過的不良反應，列於表 5。

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)，≥10% 通報過的不良反應，列於表 7

追蹤期中位數約 51.1 個月時，兒童病人中 ≥10% 通報過的不良反應，列於表 10。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)，≥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)，≥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良反應 (不含實驗室檢驗異常) 列於表 5，而對之前 imatinib 療法出現抗藥性或不耐受的 CML 病人中，至少 10% 通報過的不良反應則列於表 7 和 9。

**表 5：新診斷出患有慢性期 CML 的成年病人中，≥ 10% 通報過的不良反應 (至**

不良反應	全部級數		第 3/4 級	
	SPRYCEL (n = 258)	Imatinib (n = 258)	SPRYCEL (n = 258)	Imatinib (n = 258)
	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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	8	8	1	1
胃腸道出血	2	2	1	0
其他出血 <sup>d</sup>	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

<sup>a</sup> 包括急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、心肌梗塞、舒張功能障礙、射出率降低以及左心室功能障礙。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 發生率 < 10% 的重要不良反應。

<sup>d</sup> 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、泌尿、咳血、腹內血腫、瘀斑、掌膜出血、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 6。

不良反應	140 mg 每日一次		100 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
病人百分比 (%)				
體液滯留	35	8	34	7
淺表局部性水腫	18	1	14	0
肋膜積水	21	7	20	7
全身性水腫	1	0	3	0
心包膜積水	3	1	0	0
充血性心臟衰竭 / 心臟功能障礙 <sup>a</sup>	0	0	4	0
肺水腫	1	0	4	3
頭痛	27	1	18	1
腹瀉	31	3	20	5
疲倦	19	2	20	1
呼吸困難	20	3	15	3
肌肉骨骼疼痛	11	0	8	1
噁心	19	1	23	1
皮疹 <sup>b</sup>	15	0	16	1
關節痛	10	0	5	1
疲倦	8	< 1	11	< 1
噁心	8	0	10	0
出血 <sup>c</sup>	10	6	14	7
胃腸道出血	26	8	19	9
中樞神經系統 (CNS) 出血	8	6	9	7
嘔吐	11	1	12	0
發燒	11	2	18	3
嗜中性白血球減少合併發燒	4	4	12	12

**表 7：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)**

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 17。

表 17 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。

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

**呼吸、胸腔及縱膈障礙***：1% ~ <10%* - 肺浸潤、肺炎發、咳嗽；*0.1% ~ < 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% ~ <10%* - 神經病變（包括周邊神經病變）、頭暈、味覺異常、嗜睡；*0.1% ~ < 1%* - 健忘、顫抖、昏厥、平衡障礙；*0.1%* - 痙攣、腦膜囊液外、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、骨骼腫大、關節炎；*<0.1%* - 骨鬆延遲癒合（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、麩胺醣轉移酶增加。

**感染與免疫***：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、念珠菌毒感染、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、體脂肪溶解症、脫水、高膽固醇血症；*<0.1%* - 糖尿病。

**心臟障礙***：1% ~ <10%* - 心律不整（包括心悸過速）、心悸；*0.1% ~ < 1%* - 心絞痛、心臟肥大、心包炎、心室性心律不整（包括先天性心搏過速）、心電圖 T 波段異常、肌鈣蛋白（troponin）增加；*< 0.1%* - 肺原性心臟病、心肌梗死、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%* - 視網膜障礙（包括視野障礙、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% ~ <1%* - 肺膿瘍、高血壓；*0.1% ~ < 1%* - 低血壓、血性性靜脈炎、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、產婦期和產後狀況***：<0.1%* - 流產。

**生殖系統及乳房障礙***：0.1% ~<1%* - 男性乳房症、月經失調。

**傷害、中毒與術後併發症***：1% ~ <10%* - 挫傷。

**耳與迷途障礙***：1% ~ <1%* - 耳鳴、*0.1% ~ <1%* - 眩暈、聽力喪失。

**肝臟障礙***：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）。

**内分泌障礙***：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找出該反應與藥物暴露的因素關係。

**傳染性感染與 B 型肝炎復發**

**心臟障礙***：心房纖維顫、心房撲動*

**呼吸、胸腔及縱膈障礙***：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*

## 7 藥品交互作用

### 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 [ 參見*臨床藥理學* (11.3)]。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*用法用量* (2.3)]。

**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* (11.3)]。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 [參閱*用法用量* (2.3)]。

**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<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> 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。

### 7.2 血漿濃度可能被 DASATINIB 改變的藥品

**CYP3A4 受質**：從一項包含 54 位健康受試者的試驗得到的單一劑量資料顯示，simvastatin (CYP3A4 的受質) 與 SPRYCEL 100 mg 單一劑量併用時，simvastatin 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 平均值各增加 37% 和 20%。因此，治療劑數狹窄的 CYP3A4 受質 如 alfentanil、astemizole、terfenadine、cisapride、cyclosporine、fentanyl、pimozide、quinidine、sirolimus、tacrolimus 或麥角鹼（ergotamine、dihydroergotamine）應慎用於接受 SPRYCEL 的病人。

## 8 使用於特殊族群

### 8.1 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，會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、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還體，觀察到骨骼變態。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中的 dasatinib 的血漿度與母體血漿濃度相當。母體暴露於 dasatinib 時會通報胎兒水腫、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、5.3)]。

**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 在大鼠和兔子胎胎。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/m<sup>2</sup>/day] 及兔子：0.5 mg/kg/day [6 mg<sup>2</sup>/day]）會導致胎死。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）。胎胎、胎兒毒性包括多重部位的骨骼畸形（胸廓、肋骨、胸骨、機骨、肋骨、胸骨）骨化作用減少（胸骨、胸椎、腰椎、薦椎、前腳趾、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期間後的母體暴露量下，造成大量的胎兒死亡。

## 8.2 授乳

**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。

### 8.3 生殖能力

**避孕**

**女性**

孕婦使用 SPRYCEL 可能對胎兒造成傷害 [參閱*使用於特殊族群* (8.1)]。告知有生育能力女性應避免懷孕，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*非臨床毒理學* (12.1)]

### 8.4 兒童使用

曾在兩個兒童試驗（第一期的標識開放非隨機分配的劑量探索試驗與第二期標識開放非隨機分配的試驗）97 位慢性病 CML 的兒童病人評估過 SPRYCEL 的安全性和療效，51 位病人（全都來自第二期試驗）是新診斷出患有慢性期 CML，以及 46 位病人（17 位來自第一期試驗與 29 位來自第二期試驗）是對之前的 imatinib 治療具有抗藥性或不耐受性。大多數的病人是接受 SPRYCEL 錠劑 60 mg/m<sup>2</sup> 每天一次（高 BSA 的病人每天一次最大劑量 100 mg），病人接受治療直到疾病有惡化或出現無法接受的毒性。dasatinib 在兒童的安全性與成人使用扮演要角。Dasatinib 還伴有其他幾種無活性的氧化代謝產物。

**排泄**
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%)

**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 核糖 核 二 磺 酸 葡 萄 醣 酰 基 轉 移 酶（uridine diphosphate-glucosyltransferase，UGT）等酵素也與 dasatinib 代謝產物的形成有關。和 dasatinib 等活性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該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。

### 8.5 老年人使用

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，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。雖然 SPRYCEL 用於老年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、胸膜積水、腹瀉、呼吸困難、咳嗽、腎臟腫大段出血和食慾降低，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。

**兒童病人的藥物動力學**
Dasatinib 的藥物動力學曾評估 43 位白血病或惡動腫瘤的兒童病人。曾在 43 位口服劑量為 60 至 120 mg/m<sup>2</sup> 每日一次（伴隨或不伴隨食物服用）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<sub>max</sub> 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%) h/kg。接受 60 mg/m<sup>2</sup> 劑量療法的兒童病患，穩定期中血 dasatinib 平均濃度模型擬複幾何平均值 (CV%) 是 14.7 (64.6%) ng/mL（對於 2 至 <6 歲）、16.3 (97.5%) ng/mL（對於 2 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。

**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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 下降 43% 且平均 AUC 下降 28%

### 8.6 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*臨床藥理學* (11.2)]。建議肝功能不全病人服用 SPRYCEL 時應謹慎。

## 8.7 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。

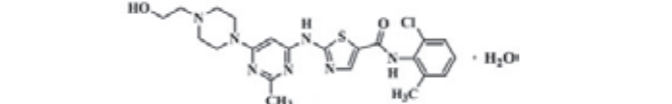
## 9 過量

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) 與*不良反應* (6.1)]，對於服用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。啮齒類動物在 ≥ 100 mg/kg (600 mg/m<sup>2</sup>) 的單一劑量下，心臟毒性跡象包括心室壞死及癱瘓 / 心室 / 心房出血。猴子在 ≥ 10 mg/kg (120 mg/m<sup>2</sup>) 的單一劑量下有收縮壓與舒張壓升高的傾向。

## 10 成分

SPRYCEL (dasatinib) 為一種酪酶抑制劑。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<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O。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：



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膜衣錠，含有 dasatinib 及下列非活性成分：單水乳糖、微晶纖維素、交聯甲羧纖維素鈉 (crosscarmellose sodium)、聚丙烯纖維素 (hydroxypropyl cellulose) 及硬脂酸鈣。錠劑膜衣含有理丙基甲基纖維素 (hypromellose)、二氧化碳及聚乙二醇。

## 11 臨床藥理學

## 11.1 作用機制

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 PDGFRβ。根據機型研究預測 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。

## 11.2 藥效動力學

**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。在第五個二期試驗中接受 SPRYCEL70 mg 每天兩次治療的 865 位白血病人，QTcF 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，Fidericia corrected QTc 期 (以接受 SPRYCEL 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。

## 11.3 藥物動力學

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，且排除非线性線性。以 100 mg 每日一次給藥，穩定期最大濃度 (C<sub>max</sub>) 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)。

**吸收**

dasatinib 口服給藥後觀察到的血中濃度最大值 (C<sub>max</sub>) 是介於 0.5 小時及 6 小時 (T<sub>max</sub>)

**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%。

**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% 與人類白蛋白結合。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%)

**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 核 核 二 磺 酸 葡 萄 醣 酰 基 轉 移 酶（uridine diphosphate-glucosyltransferase，UGT）等酵素也與 dasatinib 代謝產物的形成有關。和 dasatinib 等活性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該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，在口服一劑對標記 dasatinib 之後 10 天內，從尿液回收約 4% 和糞便回收約 85% 的投予放射性示踪，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。

**特殊族群**

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

**兒童病人的藥物動力學**
Dasatinib 的藥物動力學曾評估 43 位白血病或惡動腫瘤的兒童病人。曾在 43 位口服劑量為 60 至 120 mg/m<sup>2</sup> 每日一次（伴隨或不伴隨食物服用）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<sub>max</sub> 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%) h/kg。接受 60 mg/m<sup>2</sup> 劑量療法的兒童病患，穩定期中血 dasatinib 平均濃度模型擬複幾何平均值 (CV%) 是 14.7 (64.6%) ng/mL（對於 2 至 <6 歲）、16.3 (97.5%) ng/mL（對於 2 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。

**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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 下降 43% 且平均 AUC 下降 28%

**兒童病人的藥物動力學**
Dasatinib 的藥物動力學曾評估 43 位白血病或惡動腫瘤的兒童病人。曾在 43 位口服劑量為 60 至 120 mg/m<sup>2</sup> 每日一次（伴隨或不伴隨食物服用）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<sub>max</sub> 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%) h/kg。接受 60 mg/m<sup>2</sup> 劑量療法的兒童病患，穩定期中血 dasatinib 平均濃度模型擬複幾何平均值 (CV%) 是 14.7 (64.6%) ng/mL（對於 2 至 <6 歲）、16.3 (97.5%) ng/mL（對於 2 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。

**腎功能不全的病人**
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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 ketonazole (strong CYP3A4 抑制劑) 每天兩次，dasatinib 的平均 C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 降低 58% 有關。

於 famotidine (H<sub>2</sub> 拮抗劑) 給藥後 10 小時後給予 SPRYCEL 單一劑量，dasatinib 的 AUC 降低 61% 以及 dasatinib 的平均 C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 降低 42%。

**糖蓮子**

Dasatinib 在體外不是 P-gp 抑制劑。

## 12 非臨床毒理學

## 12.1 致毒性、致突變性、損害生育能力

在一項 2 年期的致毒性試驗中，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 會引發較高的膀胱細胞癌、子宮和子宮頸內乳頭狀瘤（高劑量女性），以及前列腺腺癌（低劑量男性）的綜合發生率，並達到統計顯著性。Dasatinib 在由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 在體外細胞體測試 (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。

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