核准日期：2013年09月17日
修改日期：2021年06月11日

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】

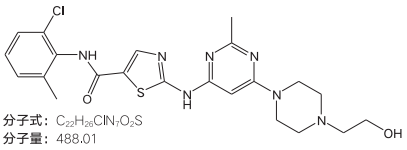
通用名称：达沙替尼片
英文名称：Dasatinib Tablets
汉语拼音：Dashatini Pian

【成份】

本品主要成份为达沙替尼。

化学名称：N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[6-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基]氨基]噻唑-5-甲酰胺

化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$

分子量：488.01

【性状】

20mg：本品为薄膜衣片，除去包衣后呈白色或类白色。
50mg：本品为薄膜衣片，除去包衣后呈白色或类白色。

【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

【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。

用法

片剂不得压碎、切割或咀嚼，必须整片吞服，以保持剂量的一致性。
本品可与食物同服或空腹服用。同时服用时间应当一致，早上或晚上均可。
本品不应与葡萄柚或葡萄汁一起服用（见【药物相互作用】）。

用量

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。
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】）。
治疗持续时间：在临床试验中，达沙替尼治疗均持续至疾病进展或患者不再耐受该治疗。尚未对达到细胞遗传学或分子学缓解[包括完全细胞遗传学缓解（CCyR）、主要分子学缓解（MMR）和MR4.5]后停止对慢性疾病结束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薄膜衣片两种规格。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<0.5×10⁹/L和/或血小板<50×10⁹/L	1、停止治疗直至ANC≥1.0×10⁹/L和血小板≥50×10⁹/L。 2、以最初的起始剂量重新开始治疗。 3、如果血小板<25×10⁹/L和/或再次发生ANC<0.5×10⁹/L并持续>7天，则重复第1步，并减量至80mg，每日1次的剂量（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<0.5×10⁹/L和/或血小板<10×10⁹/L	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≥1.0×10⁹/L且血小板≥20×10⁹/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：

如果达沙替尼用药过程中发生中度（2级）非血液学不良反应，则应暂停治疗，直至不良反应缓解或恢复至基线水平。如果这是首次出现，则应以相同剂量重新开始治疗，如果这是复发性不良反应，则应减量。如果达沙替尼用药过程中发生了1起重度（3或4级）的非血液学不良反应，那么必须停止治疗，直至事件缓解或好转。随后，可以根据事件的严重程度和复发情况适当地减量重新开始治疗。对于接受每日一次100mg的慢性期CML成人患者，建议将剂量减至每日一次80mg，并可按需从每日一次80mg进一步减至每日一次50mg。对于接受每日一次140mg的进展期CML或Ph+ALL成人患者，建议将剂量减至每日一次100mg，并可按需从每日一次100mg进一步减至每日一次50mg。（见【注意事项】）。

胸腔积液

如果被诊断为胸腔积液，则暂停达沙替尼，直到患者无症状或恢复至基线。如果事件在大约一周内未好转，则考虑一个疗程的利尿剂或皮质激素或该两种药物合用（见【注意事项】和【不良反应】）。在第一次发作解决后，考虑按相同剂量重新开始达沙替尼治疗。在其后发作解决后，按一个剂量水平的减量重新开始达沙替尼治疗。在重度（3级或4级）发作解决后，可根据不良反应的初始严重程度，适当时按降低后的剂量恢复治疗。

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】）。

老年患者：在老年患者中尚未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达沙替尼的临床试验（在既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的慢性期CML 患者中进行的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】

境外安全性数据

下列数据反映了境外临床研究中2712例患者（包括324例新诊断的慢性期CML患者及2388例伊马替尼耐药或不耐受的CML或Ph+ALL患者对达沙替尼的暴露情况。2712例接受达沙替尼患者的平均中位治疗持续时间为19.2个月（范围0~93.2个月）。

在针对新诊断的慢性期CML患者的III期研究（至少随访5年）中，达沙替尼（范围为0.03至72.7个月）和伊马替尼（范围为0.3至74.6个月）的中位治疗持续时间均为60个月。1618例慢性期CML患者的中位治疗持续时间为29个月（范围为0至92.9个月）。在1094例进展期CML或Ph+ALL患者中，患者的中位治疗持续时间为6.2个月（范围为0至93.2个月）。

在接受治疗的2712例患者中，18%患者的年龄≥65岁，5%患者的年龄≥75岁。

大部分达沙替尼治疗组患者均在某个时间出现了不良反应。在所有2712例接受达沙替尼的患者中，520例（19%）因发生了不良反应而终止治疗。大部分反应均为轻度至中度。

在针对新诊断的慢性期CML患者的III期研究中，通过至少12个月的随访，5%接受达沙替尼治疗的患者及4%接受伊马替尼治疗的患者由于不良反应中止了治疗。在至少60个月的随访后，累积中止率分别为14%和7%。在1618例接受达沙替尼治疗的慢性期CML患者中，329例（20.3%）患者报告了造成治疗终止的不良反应，而在1094例接受达沙替尼治疗的进展期疾病患者中，有191例（17.5%）患者报告了造成治疗终止的不良反应。

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（随访24个月）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，并可以继续接受达沙替尼治疗。

基于至少12个月的随访，接受达沙替尼治疗的新诊断的慢性期CML患者中报告的最常见不良反应包括液体潴留（包括胸腔积液）（19%）、腹泻（17%）、头痛(12%)、皮疹(11%)、肌肉骨骼疼痛(11%)、恶心(8%)、疲劳(8%)、肌痛(6%)、呕吐(5%)和肌肉炎症4%)。在至少60个月的随访后，皮疹（14%）、肌肉骨骼疼痛（14%）、头痛（13%）、疲劳（11%）、恶心（10%）、肌痛（7%）、呕吐（5%）和肌肉炎症或痉挛（5%）的累积发生率增加≤3%。液体潴留和腹泻的累积发生率分别为39%和22%。接受达沙替尼治疗的对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的患者中报告的最常见不良反应包括液体潴留（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。接受达沙替尼治疗的对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的患者中与药物相关的中性粒细胞减少症的发生率为5%。

针对对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的患者的临床研究中推荐在开始本品治疗前，伊马替尼应停用至少7天。

在达沙替尼临床研究及上市后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：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100至<1/10）；偶见（≥1/1,000至<1/100）；罕见（≥1/10,000至<1/1,000）；不详（不能利用现有上市后数据估计）。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：不良反应总结

感染和传染	
十分常见	感染（包括细菌性、病毒性、真菌性、非特异性感染）
常见	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、败血症（包括出现偶见的致死性结果的报告）
不详	乙型肝炎再激活
血液及淋巴系统疾病	
十分常见	骨髓抑制（包括贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症）
常见	发热性中性粒细胞减少症
偶见	淋巴结病、淋巴细胞减少症
罕见	红细胞发育不全
免疫系统疾病	
偶见	过敏症（包括结节性红斑）
罕见	过敏性休克
内分泌疾病	
偶见	甲状腺功能减退
罕见	甲状腺功能亢进、甲状腺炎
代谢和营养疾病	
常见	食欲障碍[a]、高尿酸血症
偶见	肿瘤溶解综合征、脱水、低白蛋白血症、高胆固醇血症
罕见	糖尿病
精神疾病	
常见	抑郁、失眠
偶见	焦虑、精神混乱状态、情感不稳定、性欲减退
神经系统疾病	
十分常见	头痛
常见	神经疾病(包括周围神经疾病)、头晕、味觉障碍、嗜睡
偶见	CNS出血[b]、晕厥、颤动、健忘症、平衡障碍
罕见	脑血管意外、短暂性缺血性发作、惊厥、视神经炎、第Ⅶ神经麻痹、痴呆、共济失调
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
偶见	视觉损伤、结膜炎、畏光、流泪增多
耳及迷路疾病	
常见	耳鸣
偶见	听力损失、眩晕
心脏疾病	
常见	充血性心衰/心功能不全[c]、心包积液、心律失常（包括心动过速）、心悸
偶见	心肌梗死（包括致死性结果）、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、心电图T波异常、肌钙蛋白增加
罕见	肺源性心脏病、心肌炎、急性冠脉综合征、心跳骤停、心电图PR间期延长、冠状动脉疾病、胸膜心包炎
不详	心房颤动/心房扑动
血管疾病	
十分常见	出血[d]
常见	高血压、潮红
偶见	低血压、血栓性静脉炎
罕见	深静脉血栓形成、栓塞、网状青斑
不详	血栓性微血管病（TMA）
呼吸、胸廓和纵膈疾病	
十分常见	胸腔积液、呼吸困难
常见	肺水肿、肺高压、肺浸润、肺炎、咳嗽
偶见	肺动脉高压、支气管痉挛、哮喘、发声困难
罕见	肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征
不详	间质性肺病
胃肠道疾病	
十分常见	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
偶见	胰腺炎（包括急性胰腺炎）、上消化道溃疡、食道炎、腹水、肛裂、吞咽困难、胃食管返流疾病
罕见	蛋白丢失性胃肠病、肠梗阻、肛瘘
不详	致死性胃肠道出血*
肝胆管疾病	
偶见	肝炎、胆囊炎、胆汁淤积
皮肤和皮下组织疾病	
十分常见	皮疹[e]
常见	脱发、皮炎（包括湿疹）、瘙痒、痤疮、皮肤干燥、荨麻疹、多汗
偶见	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、毛发疾病
罕见	白细胞分裂性血管炎、皮肤纤维症
不详	Stevens-Johnson综合征[f]
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
十分常见	肌肉骨骼疼痛
常见	关节痛、肌痛、肌无力、肌肉骨骼僵硬、肌痉挛
偶见	横纹肌溶解、骨坏死、肌肉炎症、肌腱炎、关节炎
肾脏和尿路疾病	
偶见	肾损害（包括肾衰）、尿频、蛋白尿
不详	肾病综合征
妊娠，产后及围产期情况	
罕见	流产
生殖系统和乳腺疾病	
偶见	男子乳腺发育、月经不调
全身疾病和给药部位状况	
十分常见	外周性水肿[g]、疲劳、发热、面部水肿[h]
常见	无力、疼痛、胸痛、全身水肿、寒战
偶见	不适、其它浅表性水肿[i]
罕见	步态障碍
检查	
常见	体重降低、体重增加
偶见	血肌酸磷酸激酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高
损伤、中毒和手术并发症	
常见	挫伤

[a]包括食欲下降、早饱、食欲增加。

[b]包括中枢神经系统出血、大脑血肿、大脑出血、硬膜外血肿、颅内出血、出血性卒中、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿和硬膜下出血。

[c]包括脑利钠肽增加、心室功能障碍、左心室功能不全、右心室功能不全、心衰、急性心衰、慢性心衰、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、左心室衰竭、右心室衰竭和心室功能减退。

[d]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。

[e]包括药物疹、红斑、多形性红斑、皮肤红变、剥脱性皮疹、全身红斑、生殖器疹、热疹、粟粒疹、汗疹、脓疱性银屑病、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、毒性皮疹、水泡性荨麻疹和血管炎症。

[f]在上市后的情况下，有Stenvens-Johnson综合征个案的报告。无法确定这些黏膜与皮肤的不良反应是与达沙替尼直接相关还是与伴随用药直接相关。

[g]包括重力性水肿、局部水肿、外周水肿。

[h]结膜水肿、眼部水肿、眼部肿胀、眼睑水肿、面部水肿、唇肿、黄斑水肿、口腔水肿、眼眶水肿、面肿。

[i]液体过剩、液体潴留、胃肠道水肿、全身性水肿、水肿、心脏病导致的水肿、肾周积液、术后水肿、内脏水肿。

[j]生殖器肿胀、切口部位水肿、生殖器水肿、阴茎水肿、阴茎肿胀、阴囊水肿、皮肤肿胀、睾丸肿胀、外阴阴道肿胀.

* 更多详情见“部分不良反应描述”。

部分不良反应描述

骨髓抑制

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患者更为早见和常见（见【注意事项】）。

出血

服用达沙替尼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】）。

液体潴留

多种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可统一描述为“液体潴留”。在新诊断的慢性期CML研究中，至少随访60个月后，达沙替尼相关的液体潴留事件包括胸腔积液（28%）、浅表性水肿（14%）、肺高压（5%）、全身性水肿（4%）和心包积液（4%）。充血性心力衰竭/心功能不全和肺水肿的发生率＜2%。

12个月时达沙替尼相关胸腔积液（所有级别）的累积发生率为10%， 24个月时为14%，36个月时为19%，48个月时为24%，60个月时为28%。共有46例接受达沙替尼的患者出现了复发性胸腔积液。17例患者发生了2次独立事件，6例患者发生了3次事件，18例患者发生了4至8次事件，5例患者发生了＞8次胸腔积液。

至首次发生达沙替尼相关的1级或2级胸腔积液的中位时间为114周（范围：4至299周）。不到10%的胸腔积液患者发生了重度的（3级或4级）达沙替尼相关胸腔积液。至首次发生≥3级达沙替尼相关胸腔积液的中位时间为175周（范围：114至274周）。达沙替尼相关胸腔积液（所有级别）的中位持续时间为283天（~40周）。

胸腔积液通常都是可逆的，且可以通过中断SPRYCEL治疗并使用利尿剂或其他适当的支持性治疗而进行处理（见第4.2和4.4部分）。在发生药物相关胸腔积液的达沙替尼治疗组患者（n=73）中，45例（62%）中断了治疗，30例（41%）降低了剂量。此外，34例（47%）患者接受了利尿剂，23例（32%）接受了皮质激素，20例（27%）同时接受了皮质激素和利尿剂。9例（12%）患者接受了治疗性的胸腔穿刺术。

6%的达沙替尼治疗组患者由于药物相关的胸腔积液而终止了治疗。

胸腔积液并未损害患者获得应答的能力。在接受达沙替尼治疗的胸腔积液患者中，96%达到了cCCyR，82%达到了MMR，50%达到了MR4.5（尽管发生了中断给药或剂量调整）。

更多关于慢性期CML以及进展期CML或Ph+ALL患者的信息见【注意事项】。

肺动脉高压 (PAH)

报道过出现与达沙替尼暴露相关的肺动脉高压（经右心导管插入术确诊的前毛细血管肺动脉高压）。这些病例是在开始达沙替尼治疗后（包括治疗一年多之后）报告的肺动脉高压。在达沙替尼治疗期间报告肺动脉高压的患者常常正合并使用其他药物或者合并除潜在肿瘤之外的疾病。肺动脉高压患者在停用达沙替尼后观察到血流动力学和临床参数改善。

QT间期延长

在针对新诊断的慢性期CML患者的III期研究中，至少随访12个月后，1例（< 1%)接受达沙替尼的患者QTcF>500msec（见【注意事项】）。至少随访60个月后，无其他患者报告QTcF>500msec。

在5项针对对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的患者的II期临床研究中，对按照预先指定的时间点获取的865例接受达沙替尼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。在临床试验中接受达沙替尼的2,182例患者中，15（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】）。

严重的皮肤反应

患者在使用达沙替尼时曾经报告严重的皮肤黏膜反应的个例，包括Stevens-Johnson综合征和多形性红斑。出现严重皮肤黏膜反应的患者如果没有发现其他病因，则应该永久停用本品。

心脏不良反应

应小心监测有心脏疾病风险因素或病史的患者是否有符合心功能不全的症状或体征并且应进行适当评估和治疗（见【注意事项】）。

乙型肝炎再激活

有报告BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）与乙型肝炎再激活有关。在一些实例中，达沙替尼在与其他BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂联合使用时，造成急性肝功能衰竭或爆发性肝炎结果导致肝移植或致命性结局（见【注意事项】）。

在针对对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的慢性期CML患者的3期剂量优化研究（中位的治疗持续时间为30个月）中，接受达沙替尼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达沙替尼70mg，每日2次治疗的患者。接受100mg，每日1次的治疗组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）。接受100mg、每天1次治疗组患者中的中位治疗时间为37个月（范围1至91个月）。表3a列出了以推荐的100mg、每天1次起始剂量接受治疗时所选择的部分不良反应的累积发生率。

表3a：III期剂量优化研究中报告的部分不良反应：（对伊马替尼不耐受或耐药的慢性期CML）[a]

	最少随访2年		最少随访5年		最少随访7年	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
首选术语	患者百分比					
腹泻	27	2	28	2	28	2
液体潴留	34	4	42	6	48	7
浅表性水肿	18	0	21	0	22	0
胸腔积液	18	2	24	4	28	5
全身性水肿	3	0	4	0	4	0
心包积液	2	1	2	1	3	1
肺动脉高压	0	0	0	0	2	1
出血	11	1	11	1	12	1
胃肠道出血	2	1	2	1	2	1

[a]在接受100mg、每天1次的推荐起始剂量的人群中(n=165)报告的III期剂量优化研究结果

在针对进展期CML和Ph+ALL患者的III期剂量优化研究中，针对加速期CML患者的中位治疗持续时间为14个月，针对急粒变CML患者为3个月，针对急淋变CML患者为4个月，针对Ph+ALL患者为3个月。表3b中列出了以推荐的140mg、每天1次起始剂量接受治疗时的部分不良反应。还研究了70mg、每天2次的剂量。140mg、每天1次方案的有效性与70mg、每天2次的方案相近，但是安全性更好。

表3b：在III期剂量优化研究中报告的部分不良反应：进展期CML和Ph+ALL[a]

	140mg每日1次 n=304	
	所有级别	3/4级
首选术语	患者百分比（%）	
腹泻	28	3
液体潴留	33	7
浅表性水肿	15	<1
胸腔积液	20	6
全身性水肿	2	0
充血性心衰/心功能不全[b]	1	0
心包积液	2	1
肺水肿	1	1
出血	23	8
胃肠道出血	8	6

[a]在推荐起始剂量（140mg、每天1次）人群中（n=304）III期剂量优化研究在2年最终研究随访时报告的结果。

[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。

实验室检查结果异常：

血液系统：

在新诊断的慢性期CML III期研究中，至少随访12个月后，服用达沙替尼的患者中报告了以下3级或4级实验室检测异常：中性粒细胞减少(21%)、血小板减少(19%)和贫血(10%)。在至少60个月的随访后，中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血的累积发生率分别为29%、22%和13%。

在接受达沙替尼治疗、发生3级或4级骨髓抑制的新诊断的慢性期CML患者中，至少随访12个月后，1.6%的患者一般在短时间暂停给药和/或减量后及永久停止治疗后恢复。在至少60个月的随访后，由于3级或4级骨髓抑制而永久停药的累积发生率为2.3%。

在既往对伊马替尼治疗耐药或不耐受的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4列出了3级或4级血液学异常的发生率。

表4：针对对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受的患者的临床研究中的CTC 3/4级血液学实验室检查结果异常[a]

	慢性期 (n=165)[b]	加速期 (n=157)[c]	髓细胞急变期 (n=74)[c]	淋巴细胞急变期和Ph+ALL (n=168)[c]
	患者百分比（%）			
血液学参数				
中性粒细胞减少症	36	58	77	76
血小板减少症	23	63	78	74
贫血	13	47	74	44

[a] Ⅲ期剂量优化研究中2年研究随访时报告的结果。

[b] CA180-034研究中推荐起始剂量（100mg、每天1次）组的结果。

[c] CA180-035研究中推荐起始剂量（140mg、每天1次）组的结果。

CTC分级：中性粒细胞减少症（3级≥0.5－<1.0×10⁹/L，4级<0.5×10⁹/L）；血小板减少症（3级≥25－<50×10⁹/L，4级<25×10⁹/L）；贫血（血红蛋白3级≥65－<80g/L，4级<65g/L）。

接受100mg每日1次治疗的患者中3级或4级细胞减少症的累积发生率在2年和5年时相似，包括中性粒细胞减少症（35%与36%）、血小板减少症（23%与24%）和贫血（13%与13%）。

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。

生化异常：

在新诊断的慢性期CML研究中，至少随访12个月后，4%接受达沙替尼治疗的患者报告3级或4级低磷酸盐血症，3级或4级的转氨酶、肌酐或胆红素升高的发生率≤1%。在至少60个月的随访后，3级或4级低磷酸盐血症的累积发生率为7%，3级或4级肌酐和胆红素升高的累积发生率为1%，而3级或4级转氨酶升高的累积发生率仍然1%。没有这些实验室生化参数异常导致的达沙替尼治疗中止。

2年的随访

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≤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5%。

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%。

其他特殊人群

虽然达沙替尼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常见的不良反应例如疲劳、胸腔积液、呼吸困难、咳嗽、下消化道出血和食欲不良，而且更有可能发生不太常见的不良反应例如腹胀、眩晕、心包积液、充血性心衰和体重降低，应当对其进行密切的观察（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100mgQD，加速期CML/急变期CML/Ph+ALL的起始剂量为70mgBID），随访时间为18个月。多数接受达沙替尼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5。

表5：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
液体潴留	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
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－<1.0×10⁹/L，4级<0.5×10⁹/L）；血小板减少症（3级≥25－<50×10⁹/L，4级<25×10⁹/L）；贫血（血红蛋白3级≥65－<80g/L，4级<65g/L）。

大多数骨髓抑制和液体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。

另外，在新诊断的慢性期CML研究中，入组了37名中国患者（达沙替尼组18名，伊马替尼组19名）。经过至少24个月的随访，达沙替尼治疗组17名（94.4%）患者和伊马替尼治疗组17名（89.5%）患者仍在继续参与研究。24个月随访时，中国患者中没有报告与药物有关的严重不良事件。没有中国患者由于药物相关的不良事件而停止治疗。中国患者人群中，达沙替尼组最常见的与药物有关的液体潴留不良事件是全身性水肿（17%）。1例(6%)受试者报告与药物有关的胸腔积液。与药物有关的液体潴留的不良事件均为非重度（3级到4级）。在达沙替尼治疗的中国患者中，3~4级血小板减少发生率和3-4级中性粒细胞减少发生率分别为33%和33%。该骨髓抑制通常在早期发生，并通过剂量中断、减量或标准支持治疗措施可控制。总体上，24个月的安全性随访与已知的安全性数据一致。

【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的药物或物质（例如酮康唑、曲康唑、红霉素、克拉霉素、利托那韦、泰利霉素，西柚汁）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、苄普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（H_2）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H_2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予达沙替尼前至少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】）。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。对于接受达沙替尼单药疗法治疗的进展期CML或Ph+ALL成人患者，应在最初 2 个月内每周进行一次全血细胞计数（CBC），随后每月一次，或在有临床指征时进行。对于慢性期CML成人患者，应每2周进行一次全血细胞计数，持续 12 周。随后每 3 个月一次，或在有临床指征时进行。骨髓抑制通常都是可逆的，通常可通过暂时停用达沙替尼或降低剂量进行处理（见【用法用量】和【不良反应】）。

出血相关事件：

在慢性期CML的患者中（n=548），5例接受达沙替尼的患者（1%）发生重度（3或4级）出血。在对接受达沙替尼推荐剂量的进展期CML患者（n=304）进行的临床研究中，重度（3或4级）中枢神经系统（CNS）出血（包括致死性事件）的发生率为1%。有1个病例出现了致死性后果并与通用毒性标准（CTC）的4级血小板减少症相关。重度（3或4级）胃肠道出血（包括死亡）的发生率为6%，通常都需要中断治疗并输血。其他重度（3或4级）出血的发生率为2%。这些患者中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，本品的治疗对血小板活化作用具有可逆的影响。

如果患者需要服用抑制血小板功能的药物或抗凝剂，应当谨慎。

液体潴留：

达沙替尼会伴有液体潴留。

在针对新诊断的慢性期CML患者的Ⅲ期临床研究中，在至少60个月的随访后，达沙替尼治疗组和伊马替尼治疗组中分别有13例（5%）和2例（1%）患者报告重度（3或4级）液体潴留（见【不良反应】）。在所有接受达沙替尼治疗的慢性期CML患者中，32例（6%）以推荐剂量接受达沙替尼的患者发生了重度液体潴留（n=548）。在针对以推荐剂量接受达沙替尼的进展期CML或Ph+ALL患者的临床研究中（n=304），3级或4级液体潴留的发生率为8%，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%。在这些患者中，3级或4级肺水肿和严重的肺高压的发生率均为1%。出现提示胸腔积液或其他液体潴留症状（例如活动时或休息时新发呼吸困难或呼吸困难加重、胸膜炎性胸痛或干咳）的患者应当立即进行胸部X线的评价或视具体情况进行其他影像诊断。液体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。年龄≥65岁的患者比年轻患者更有可能出现胸腔积液、呼吸困难、咳嗽、心包积液和充血性心衰，应当对其进行严密的观察。

肺动脉高压（PAH）

曾报道过与达沙替尼治疗相关的经右心导管插入术确诊的肺动脉高压（PAH）。这些病例中，在开始达沙替尼治疗后（包括治疗一年多之后）报告过肺动脉高压。在达沙替尼治疗期间报告肺动脉高压的患者常常正服用合并用药或者除潜在恶性肿瘤疾病外还患有合并疾病。

在开始达沙替尼治疗前，应评估患者是否有潜在心肺疾病的症状和体征。对开始治疗后产生呼吸困难和疲劳的患者应评估常见病因，包括胸腔积液、肺水肿、贫血或肺部湿润。在此评估期间，应遵循非血液学不良反应的处理指南（见【用法用量】）。若不良反应为重度，则应暂停治疗直至事件解决或改善。若未发现其他诊断，则应考虑肺动脉高压的诊断。如果确诊了肺动脉高压，应永久停用达沙替尼。应按照标准实践指南进行随访。接受达沙替尼治疗发生肺动脉高压的患者在停止达沙替尼治疗后观察到血流动力学和临床参数改善。

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”）。

在针对新诊断的慢性期CML的Ⅲ期研究中接受达沙替尼治疗的258例患者及接受伊马替尼治疗的258例患者中，通过至少60个月的随访，每组中各1例患者(<1%)报告QTc延长的不良反应。接受达沙替尼治疗的患者中QTcF较基线的中位改变为3.0msec，而接受伊马替尼治疗的患者中为8.2msec。每组中各1例患者(<1%)的QTcF>500msec。

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<7msec（见【不良反应】）。在临床试验中接受达沙替尼的2,182例患者中，15例（<1%）患者报告了QTc延长的不良反应。21例（1%）患者的QTcF>500msec。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延长综合征的患者、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蒽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。

心脏不良反应

在对519例新诊断的慢性期CML患者（包括既往患有心脏疾病的患者）的随机试验中研究了达沙替尼。服用达沙替尼的患者中报告了充血性心力衰竭/心功能不全、心包积液、心率失常、心悸、QT间期延长及心肌梗死（包括致死性事件）的心脏不良反应。有心脏疾病风险因素或病史的患者中心脏不良事件的发生频率更高。应小心监测有心脏疾病风险因素（例如高血压、高脂血症、糖尿病）或病史（例如既往经皮冠状动脉介入术、确诊的冠状动脉疾病）的患者是否有符合心功能不全的症状或体征，例如胸痛、气短和发汗。

如果产生了这些临床症状或体征，建议医生暂停达沙替尼用药。在消退后，恢复达沙替尼治疗前应进行功能评估。对轻/中度事件（≤2级），可按原剂量恢复达沙替尼治疗，对重度事件（≥3级），按减量水平恢复治疗。应定期监测继续治疗的患者。

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。

血栓性微血管病（TMA）

BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂与血栓性微血管病（TMA）相关，包括达沙替尼的个别病例报告（见【不良反应】）。如果接受达沙替尼治疗的患者出现与TMA相关的实验室或临床表现，则应停止达沙替尼治疗，并应完成TMA的全面评估，包括ADAMTS13活性和抗ADAMTS13抗体测定。如果抗ADAMTS13抗体升高而ADAMTS13活性降低，则不应恢复达沙替尼治疗。

乙型肝炎再激活

本品有个别病例报告BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）与乙型肝炎（HBV）再激活有关。在一些实例中，本品在与其他BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂联合使用时发生HBV再激活，致急性肝功能衰竭或爆发性肝炎而导致肝移植或致命性结局。

使用本品治疗前，应考虑按照已发布的指导原则考虑筛查HBV。建议检测结果为HBV血清学阳性的患者使用本品治疗时向专科医生咨询。

携带HBV的患者需要BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂治疗时，在治疗过程中和治疗结束后的数月内，应密切监测活动性HBV感染的临床和实验室指征。建议使用本品治疗时出现HBV再激活的患者应立即咨询专科医生。

乳糖

100mg日剂量的本药品含有135mg的乳糖一水合物，140mg日剂量的本药品含有189mg的乳糖一水合物。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该药品。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未进行研究来评估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。

若内包装开封或破损，请勿使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

临床研究中达沙替尼过量仅限于个案病例。2例患者报告了最高的用药过量（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≥100mg/kg（600mg/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≥10mg/kg（120mg/m²）单次给药后出现的收缩压和舒张压升高的趋势。

【药理毒理】

药理作用

达沙替尼属于蛋白激酶抑制剂，可抑制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PDGFβ受体的活性。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酶的无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。

毒理研究

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。

在两年的致癌性研究中，大鼠经口给予达沙替尼0.3、1、3 mg/kg/天。最高剂量组血浆药物暴露量与人70mg每天2次给药剂量下暴露量相当。达沙替尼高剂量组雌性动物中，子宫及宫颈鳞状细胞癌和乳头状瘤的发生率增加，并有统计学意义。在低剂量组雌性动物中前列腺瘤发生率增加，并有统计学意义。大鼠致癌性研究结果与人类的相关性未知。

【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（AUCτ）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。

必须告知育龄妇女在治疗期间采取有效的避孕措施。

妊娠

动物研究已经证实了该药的生殖毒性（见【药理毒理】）。基于人体经验，怀疑在妊娠期间服用达沙替尼可导致先天性畸形，包括神经管缺陷，以及对胎儿有害的药理作用。药物上市后有报道在妊娠期间服用达沙替尼的妇女出现自然流产及胚胎或胎儿异常。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达沙替尼，或是患者在服用达沙替尼期间发生妊娠，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：2.5mg/kg/天[15mg/m²/天] 和家兔：0.5mg/kg/天[6mg/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105ng•hr/mL（0.3倍于人类女性接受70mg每日2次之后获得的AUC）和44ng•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】）。

【老年用药】

在老年患者中尚未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。虽然达沙替尼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常见的不良反应例如疲劳、胸腔积液、呼吸困难、咳嗽、下消化道出血和食欲不良，而且更有可能发生不太常见的不良反应例如腹胀、眩晕、心包积液、充血性心衰和体重降低，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药浓度的活性成分

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的药物或物质（例如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、克拉霉素、利托那韦、泰利霉素、西柚汁）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。如果患者无法避免强效CYP3A4抑制剂系统给药治疗，则应对患者的毒性反应进行密切监测。

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药浓度的活性成分

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药浓度。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H_2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量。在一项针对健康受试者的单次给药研究中，在单次给予达沙替尼前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代H_2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/氢氧化镁抗酸药与达沙替尼同时使用可使单次给予达沙替尼的AUC降低55%，C_{max}降低58%。然而，当在单次给予达沙替尼前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】）。

血药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相互作用的可能性。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、苄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】

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达沙替尼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℃以下保存。

【包装】

铝塑（药用铝箔、聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片）泡罩包装。7片/板、10片/板、14片/板；1板/盒、2板/盒、4板/盒或8板/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH06322021。

【批准文号】

①20mg：国药准字H20133271

②50mg：国药准字H20133272

【药品上市许可持有人】

名称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网　　址：http://www.cttq.com

健康咨询电话：4007885028

天晴®

正大天晴药业集团