



核准日期: 2013年09月17日  
修改日期: 2021年06月11日  
修改日期: 2023年12月14日  
修改日期: 2024年09月20日

# 达沙替尼片说明书

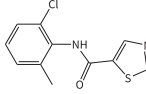
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称: 达沙替尼片  
英文名称: Dasatinib Tablets  
汉语拼音: Dasha替尼 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<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S  
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:

(1) 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。  
(2) 对甲磺酸伊马替尼耐药或不耐受的Ph+CML慢性期1岁及以上儿童患者。

## 【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, 以保持剂量的准确性。  
本品可与食物同服或空腹服用。同时服用用药时间应当一致, 早上或晚上均可。

本品不应与葡萄柚或葡萄柚汁一起服用(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】)。

儿童患者根据体重确定起始剂量: 10kg-低于20kg, 每日剂量为40mg; 20kg-低于30kg, 每日剂量为60mg; 30kg-低于45kg, 每日剂量为70mg; 45kg及以上, 每日剂量为100mg。推荐剂量应每日1次, 口服。每3个月(或更短时间, 如有必要)根据体重变化重新计算每日剂量。

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(CyCR)、主要分子学缓解(MMR)和MR4.5]后停止对慢性白血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。

对于儿童CML患者, 如果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, 可进行剂量递增, 起始剂量40mg递增至50mg、60mg递增至70mg、70mg递增至90mg、100mg递增至120mg。

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: 对成人患者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<0.5×10 <sup>9</sup> /L和/或血小板<50×10 <sup>9</sup> /L	1. 停止治疗直至ANC≥1.0×10 <sup>9</sup> /L和血小板≥50×10 <sup>9</sup> /L。	
		2. 以最初的起始剂量重新开始治疗。	
Ph+加速期和急变期CML (起始剂量为70mg, 每日2次)	ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /L和/或血小板<10×10 <sup>9</sup> /L	3. 如果血小板<25×10 <sup>9</sup> /L和/或再次发生ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /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)。	
		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≥1.0×10 <sup>9</sup> /L且血小板≥20×10 <sup>9</sup> /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  
对于Ph+CML儿童患者, 如果血细胞减少持续超过3周或者更长时间, 需进行骨髓穿刺或活检进行相关性判定。如果血细胞减少与白血病无关, 停止达沙替尼直至ANC≥1.0×10<sup>9</sup>/L和血小板≥75×10<sup>9</sup>/L, 按照原剂量或者降低一个剂量恢复达沙替尼治疗。如果血细胞减少再次出现, 重复骨髓穿刺/活检并降低一个剂量恢复达沙替尼治疗。

表2: Ph+CML儿童患者中性粒细胞减少和血小板减少的剂量调整

起始剂量	剂量(最大剂量每天)	
	降低1个剂量	降低2个剂量
40mg	20mg	**
60mg	40mg	20mg
70mg	60mg	50mg
100mg	80mg	70mg

\*\*更低剂量水平不可用  
对于慢性期CML儿童患者, 如果在血液学完全缓解(CHR)期间再次发生≥3级中性粒细胞减少或血小板减少, 需暂停达沙替尼治疗, 并以降低的剂量恢复治疗。根据临床需求, 对于发生的中度血细胞减少和疾病应答情况, 可临时下调达沙替尼剂量。

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级重度(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, 并可按从每日一次100mg进一步减至每日一次50mg。(见【注意事项】)。

对于Ph+CML儿童患者, 如果使用达沙替尼发生重度非血液学不良反应, 则必须暂停治疗, 直至不良反应消退或改善。此后, 根据严重程度和复发情况, 可酌情减量恢复治疗。如果发生2级非血液学不良反应, 对症治疗后未恢复, 应暂停治疗, 直至不良反应恢复至≤1级, 以原起始剂量恢复治疗; 如果再次发生上述不良反应, 需减低一个剂量治疗。如果发生3级非血液学毒性, 停用达沙替尼直至恢复至≤1级, 然后以降低后的剂量重新开始治疗。如果直接胆红素>5ULN或AST/ALT>15ULN, 中断达沙替尼直至恢复至≤1级, 以起始剂量恢复达沙替尼; 复发性肝毒性减低一个剂量。剂量调整见表2。

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类固醇或这两种药物合用(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, 适当时降低后的剂量恢复治疗。

儿童患者: 达沙替尼单药治疗慢性期CML1岁及以上儿童患者(包括新诊断患者和既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者)的安全性和有效性已在境外临床研究中得到证实。尚无1岁以下儿童的资料。5例(5.2%)患者报告了与骨生长和发育相关的不良反应。

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调整。  
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2809例患者(包括324例新诊断的慢性期CML患者、2388例伊马替尼耐药或不耐受的CML或Ph+ALL患者, 以及97例慢性期儿童CML患者)中达沙替尼的暴露情况。2712例接受达沙替尼成人

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0.03至72.7个月)和伊马替尼(范围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。大部分不良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个月的随访中, 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间同等程度的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个月的随访中, 疲劳(14%)、肌肉骨骼疼痛(14%)、头痛(13%)、疲乏(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、疲乏、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%。

针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的临床研究中推荐在开始本品治疗前, 伊马替尼停用至少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3)。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); 不詳(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排列。

表3: 成人不良反应总结

感染和传染	十分常见	常见
十分常见	感染(包括细菌性、病毒性、真菌性、非特异性感染)	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、小脑结构感染、败血症(包括出现偶发的致死性结果的报告)
偶见	乙型肝炎再激活	
不详		
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)
十分常见	发热性中性粒细胞减少症	
偶见	淋巴结病、淋巴瘤减少症	
罕见	红细胞发育不全	
免疫系统疾病	偶见	过敏症(包括季节性红斑)
偶见	过敏性休克	
罕见		
内分泌疾病	偶见	甲状腺功能减退
偶见	甲状腺功能亢进、甲状腺炎	
罕见		
代谢和营养性疾病	偶见	食欲障碍、高尿酸血症
偶见	肾功能综合征、脱水、低白蛋白血症、高胆固醇血症	
罕见	糖尿病	
不详		
精神疾病	偶见	抑郁、失眠
偶见	焦虑、精神混乱状态、情感不稳定、性欲减退	
罕见		
神经系统疾病	十分常见	头痛
偶见	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、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、第七颅神经麻痹、痴呆、共济失调	
不详		
眼部疾病	偶见	视力障碍(包括视觉障碍、视力和视野降低)、干眼
偶见	视觉损伤、结膜炎、畏光、流泪增多	
罕见		
耳及迷路疾病	偶见	耳鸣
偶见	听力丧失、眩晕	
罕见		
心脏疾病	偶见	充血性心力衰竭/功能不全、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、胸膜炎、包炎	
不详	心动/心房扑动	
血管疾病	十分常见	出血 <sup>a</sup>
偶见	高血压、潮红	
偶见	低血压、血栓性静脉炎	
偶见	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、胸膈和纵膈疾病	十分常见	胸腔积液、呼吸困难
偶见	肺水肿、肺高压、肺炎、支气管炎、咳嗽	
偶见	肺动脉高压、支气管痉挛、哮喘、发声困难	
偶见	肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征	
不详	间质性肺炎	
胃肠道疾病	十分常见	腹泻、呕吐、恶心、腹痛
偶见	胃肠道出血、大肠炎(包括中性粒细胞减少性大肠炎)、胃炎、黏膜炎(包括黏膜炎/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、脱水、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、肛裂	
不详	致死性胃肠道出血 <sup>b</sup>	
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 <sup>c</sup>
偶见	脱发、皮炎(包括湿疹)、瘙痒、痤疮、皮肤干燥、荨麻疹、多汗	
偶见	急性发热性嗜中性粒细胞性、光过敏、色素沉着、黏膜炎、皮肤溃疡、大疱、指甲疾病、手足红肿疼痛综合征、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 <sup>d</sup>	
肌肉骨骼和结缔组织疾病	十分常见	肌肉骨骼疼痛
偶见	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、肌膜炎、关节炎	
罕见		
肾脏和尿路疾病	偶见	肾损害(包括肾衰)、尿频、蛋白尿
不详	肾综合征	
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	男子乳房发育、月经不调
全身疾病和给药部位状况	十分常见	外周性水肿 <sup>e</sup> 、疲乏、发热、面部水肿 <sup>f</sup>
偶见	无力、疼痛、胸痛、全身水肿、寒战	
偶见	不适、其它浅表性水肿	
检查	步态障碍	

<sup>a</sup>包括食欲下降、早饱、食欲增加。  
<sup>b</sup>包括卒中、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿和硬膜下出血。  
<sup>c</sup>包括利尿剂增加、室性功能障碍、左心室功能不全、右心室功能不全。

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。  
<sup>d</sup>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。  
<sup>e</sup>包括药物疹、红斑、多形性红斑、银屑病、剥脱性皮炎、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、疹、痒疹、脓疱疹、脓疱疹、水疱疹、皮肤脱落、皮肤刺激、毒性皮炎、水泡疹等麻疹和血管炎。  
<sup>f</sup>在上市后的情况下, 有Stevens-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。

<sup>g</sup>包括重力性水肿、局部水肿、外周水肿。  
<sup>h</sup>包括水肿、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、咽喉水肿、面肿。  
<sup>i</sup>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。  
<sup>j</sup>生殖器官肿胀、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。  
<sup>k</sup>更多详情见“部分不良反应描述”。

在97例慢性期CML儿童患者(51例新诊断患者和46例对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者)中进行的两项非随机试验中, 中位治疗持续时间为51.1个月(范围1.9-99.6个月), 14.4%的患者报告了药物相关的严重不良反应(SARs), 1例(1%)患者报告了导致永久停药的药物相关不良反应。5例(5.2%)患者报告了与骨生长和发育相关的不良反应。常见不良反应(发生率≥10%)总结见表4。

表4: 慢性期CML儿童患者不良反应(≥10%)(n=97)

不良反应	所有级别		3/4级	
	患者比例	3	患者比例	3
头痛	28	3	28	2
恶心	20	0	20	0
腹泻	21	0	21	0
皮疹	19	0	19	0
呕吐	13	0	13	0
肢体疼痛	19	1	19	1
腹痛	16	0	16	0
疲乏	10	0	10	0
关节痛	10	0	10	1

## 部分不良反应描述

### 骨髓抑制

本品治疗会有贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症。上述事件在进展期CML或Ph+ALL患者中要比慢性期CML患者更为常见(见【注意事项】)。  
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(从鼻腔和鼻蛆到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, 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/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(达沙替尼相关胸腔积液)。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。在首次发生≥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药物治疗而进行处理(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%)接受了皮质类固醇, 20例(27%)同时接受了皮质类固醇和利尿剂。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性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CyCR, 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【注意事项】

### 肺动脉高压(PAH)

报道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兆通过肺动脉高压)。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在使用其他药物或合并除肿瘤之外的疾病。肺动脉高压患者在停药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, 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, 无其他患者报告QTcF>500msec。  
在5项针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的III期临床研究中, 对照按照预先指定的时间获取的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报告严重的皮肤黏膜反应的事件, 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, 则应永久停用本品。  
心脏不良反应  
应小心监测有心脏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】)。  
在针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的III期临床研究中, 对照按照预先指定的时间获取的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】)。

患者在使用达沙替尼时曾报告严重的皮肤黏膜反应的事件, 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, 则应永久停用本品。  
心脏不良反应  
应小心监测有心脏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】)。  
在针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的III期临床研究中, 对照按照预先指定的时间获取的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】)。

患者在使用达沙替尼时曾报告严重的皮肤黏膜反应的事件, 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, 则应永久停用本品。  
心脏不良反应  
应小心监测有心脏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】)。  
在针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的III期临床研究中, 对照按照预先指定的时间获取的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】)。

患者在使用达沙替尼时曾报告严重的皮肤黏膜反应的事件, 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, 则应永久停用本品。  
心脏不良反应  
应小心监测有心脏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】)。  
在针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的III期临床研究中, 对照按照预先指定的时间获取的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】)。

患者在使用达沙替尼时曾报告严重的皮肤黏膜反应的事件, 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, 则应永久停用本品。  
心脏不良反应  
应小心监测有心脏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】)。

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】)。  
在针对既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者的III期临床研究中, 对照按照预先指定的时间获取的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】)。

表5a: III期剂量优化研究中的部分不良反应: (对伊马替尼不耐受或耐药的慢性期CML)

首选术语	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

\*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。

®包括心室功能不全、心衰、充血性心衰、心肌梗、充血性心肌梗、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**CMLIII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内暂停给药和/或减量后及永久停止治疗恢复。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**中均出现血液学减少（血小板减少症，中性粒细胞减少和贫血）。然而，血液学减少的发生还主要取决于疾病的阶段。表6列出了3级或4级血液学异常的发生率。

**表6：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CTC3/4级血液学实验室检查结果异常\***

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

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~<1.0×10<sup>9</sup>/L，4级<0.5×10<sup>9</sup>/L；血小板减少症（3级≥25~<50×10<sup>9</sup>/L，4级<25×10<sup>9</sup>/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为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为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**CMLIII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+ALLIII期**剂量优化治疗研究中，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5%在研究期间出现了3级或4级的一过性低钾血症。一般而言，这种血钾降低均不伴有临床症状。出现3级或4级低钾血症的患者常常通过口服补钾即可得以恢复。所有各期的**CML患者**均报告了3级或4级的低钾血症、低钾血症和低磷血症，但是急性或混合型**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为<1%，而在进展期**CML患者**中的发生率增加至1%至4%。在儿童**CML患者**中，实验室异常发生情况及发生率与成人基本一致。

**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振，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】）。

**对儿童患者生长发育的影响**

在达沙替尼治疗慢性期**CML**儿童患者的临床试验中，治疗至少2年后，5例(5.2%)患者报告了与骨生长和发育相关的不良反应，其中1例为重度（生长迟滞3级）。这5例病例包括骨髓发育融合、骨量减少、生长迟滞和男性乳腺发育病例。在这5例病例中，1例骨质减少和1例男性乳腺发育在治疗期间消退。

需要监测儿童患者的骨骼生长和发育。

**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、疲乏和饥饿。报告了与药物相关的心血管事件，从鼻出血到3级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该见表7。

	慢性期 <b>CML</b> 100mg QD (n=59)	加速期 <b>CML</b> 70mg BID (n=25)	急变或急淋变 <b>CML/Ph+ALL 70mg BID (n=37)</b>			
			患者百分比 (%)			
	<b>所有级别</b>	<b>3/4级</b>	<b>所有级别</b>	<b>3/4级</b>	<b>所有级别</b>	<b>3/4级</b>
<b>腹泻</b>	6.8	1.7	20.0	8.0	8.1	2.7
<b>液体滞留</b>	15.3	0	24.0	0	21.6	16.2
浅表性水肿	0	4	4	0	0	0
胸腔积液	15.3	1.7	20.0	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
<b>出血</b>						
胃肠道出血	0	0	4.0	4.0	13.5	10.8
<b>血液学参数</b>	<b>3/4级</b>	<b>3/4级</b>	<b>3/4级</b>	<b>3/4级</b>		
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~<1.0×10<sup>9</sup>/L，4级<0.5×10<sup>9</sup>/L）；血小板减少症（3级≥25~<50×10<sup>9</sup>/L，4级<25×10<sup>9</sup>/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滞留相关的不良事件可以通过中断给药、减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反应。没有中国患者由于药物相关的不利事件而停止治疗。中国患者人群中，达沙替尼组最常见的与药物有关的液体滞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。与药物有关的液体滞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%。该控制策略通常在早期发生，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，可能会出现相互作用（见【药物相互作用】）。

达沙替尼与能够显著抑制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、泰利罗素、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】）。

达沙替尼可以与诱导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诱导较少药物的联用（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、辛替地尔或麦角生物碱类（麦角胺、双氢麦角胺）（见【不良反应】）。

达沙替尼与组胺-2（H2）拮抗剂（例如法莫替丁）、质子泵抑制剂（例如奥美拉唑）或氯化铝/氢氧化铝同时使用可能会降低达沙替尼的暴露。因此，不推荐同时使用H2拮抗剂和质子泵抑制剂，同时，氯化铝/氢氧化铝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治疗疗法的进展期**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%。有一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级的心血小板减少症（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。

**液体滞留：**

达沙替尼治疗有液体滞留。

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）液体滞留（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滞留（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级液体滞留的发生率为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充血的发生率均为1%。出现肺胸腔积液或其他液体滞留症状（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。液体滞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、贫血或肺部浸润。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，则应考虑标准实践指南的诊断。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治疗。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/QTc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/QTc）（见【药理毒理】“临床前安全性数据”）。

在针对新诊断的慢性期**CMLIII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，其中各1例患者（<1%）报告QTc延长的不良反应。在接受达沙替尼治疗的患者中QTcF较基线的位点改变为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引起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能导致QTc延长的药物者，以及接受累积剂量高剂量环类药物治疗的患者。在给予达沙替尼治疗前应适当纠正电解质紊乱或低钾血症。

**心脏不良反应**

在针对519例新诊断的慢性期**CML患者**（包括既往患有心脏病患者的患者）的随机对照中研究了达沙替尼。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、心率先失、心悸、QT/QTc间期延长及心肌梗死（包括致死性事件）的心脏不良反应。有心脏病病史因素或危险因素的患者中心脏不良事件的发生频率更高。应小心监测患有心脏病或高风险患者（例如高血压、高脂血症、糖尿病）或病史（例如既往冠状动脉粥样硬化、确诊的冠心病疾病）的患者是否有符合心功能不全的症状或体征，例如胸痛、气短和出汗。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/中度患者（≤2级），可按原剂量恢复达沙替尼治疗，对重度患者（≥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抗体水平高于正常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慢性肝炎导致肝移植致命性结局。

使用本品治疗前，应考虑按照已发布的指导原则筛查筛查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数月内，应密切监测潜在活性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日剂量的本品含有135mg的乳糖一水合物，140mg日剂量的本品含有189mg的乳糖一水合物。患有罕见的遗传性半乳糖酶不良、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。

**对驾驶和操作机械能力的影响**

尚未进行研究来评价达沙替尼对驾驶和操作机械能力的影响。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谨慎。

**处置注意事项**

本品含有一个片芯，外包装薄覆膜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学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理。

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**

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或胎儿异常。除非有明确的证据，否则本品不应应用于妊娠期妇女。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液浓度下，在大鼠和家兔中观察到胚胎-胎仔毒性。观察到兔出现胎儿死亡。在大鼠和家兔接受达沙替尼最低检测剂量（大鼠：2.5mg/kg/天151mg/m<sup>2</sup>/天和家兔：0.5mg/kg/天[66mg/m<sup>2</sup>]/天），导致导致胚胎-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骺畸形（肩胛骨、胫骨、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；骨盆和胫骨体），水种和肝肿大。

**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理学/毒理学数据表明该药可以分泌入乳汁，并且无消除其可能对哺乳婴儿的危险。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】**

达沙替尼单药治疗慢性期**CML**1岁及以上儿童患者（包括新诊断患者和既往伊马替尼治疗耐药或不耐受患者）的安全性和有效性已在境外临床研究中得到证实。尚无1岁以下儿童的资料。5例(5.2%)患者报告了与骨生长和发育相关的不良反应。达沙替尼在儿童**CML患者**中的安全性谱与成人患者临床研究中报道的基本一致。

需要监测儿童患者的骨骼生长和发育。

5例**Ph+ALL患者**PK数据表明，将达沙替尼溶解于果汁后服用，暴露量较片吞服下降约36%。由于临床研究数据有限，尚不能明确溶解后服用对于有效性或安全性方面的影响。

**【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。大约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一致性特征类似，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振，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液浓度的活性成分

体外研究表明，达沙替尼是CYP3A4的底物。达沙替尼与强效抑制剂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、泰利罗素、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，不推荐终身给于强效的CYP3A4抑制剂。如果患者无法避免强效CYP3A4抑制剂系统给药治疗，则应对其毒性反应进行治疗密切监测。

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液浓度的活性成分当达沙替尼在每晚给予600mg的剂量（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液浓度。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<sub>2</sub>拮抗剂或质子泵抑制剂（例如法莫替丁和奥美拉唑）抑制胃酸分泌很可能不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，在单次给予达沙替基前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，应当考虑使用质子泵替代H<sub>2</sub>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/氢氧化镁抗酸剂与达沙替尼同时使用可使单次给予达沙替尼的AUC降低5%，C<sub>max</sub>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量发生相关的变化。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】）。

血液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<sub>max</sub>分别增加20%和37%。不能排除多次给予达沙替尼后会增加这种作用的可能性。因此，当达沙替尼与已知具有较窄治疗指数的CYP3A4底物同时使用时应当谨慎，这些底物包括阿司咪唑、特非那定、西沙必利、匹莫齐特、奎尼丁、辛替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）相互作用潜在风险。

**【药物过量】**

临床研究中达沙替尼过量仅见于两个案例报告。2例患者报告了最高的用药剂量（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。

药物急性用药过量与心脏毒性相关。心脏毒性证据包括心动室颤动接受≥100mg/kg（600mg/m<sup>2</sup>）单次给药后出现的心室肌坏死和嗜睡/意识/心/房/出/血。猫接受≥10mg/kg（120mg/m<sup>2</sup>）单次给药后出现的收缩压和舒张压升高的趋势。

**【药理作用】**

**毒理学作用**

达沙替尼属于蛋白酪氨酸抑制剂，可抑制BCR-ABL激酶和SRC家族激酶以及许多其它选择性的酪氨酸激酶，包括c-KIT、ephrin（EPH）受体激酶和PDGF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的浓度下具有较強的活性。它与BCR-ABL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药物的白血病患者细胞系中具有活性。这些非临床研究的结果表明，达沙替尼可以克服由下列因素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）在内的其他信号通路，以及多耐药转基因过表达。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。

**毒理学研究**

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征进行了评价。

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，原因是肠道始终是第一个靶器官。在大鼠中，伴随着骨髓的变化，红细胞指标出现了最少至中度降低；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，以及骨髓器官重量降低。胃肠道、造血系统和淋巴系统改变在停止治疗后期都可逆的。

在治疗最多9个月的过程中发生的肾脏改变仅限于观察到肾皮质矿化作用的增加。在一项针对妊娠的雌性、单次口服给药研究中对猴的皮肤出血，但是在针对猴或大鼠的重复给药研究中未观察到该现象。在一只鼠中，达沙替尼可在体外抑制血小板聚集并在体内延长表发出血时间，但是不会导致自发性出血。

在应用H<sub>2</sub>ERG和浦肯野纤维法进行体外达沙替尼活性分析表明，该药可能会延长心室复极（QT/QTc）。然而，一项基于猴（清醒状态下接受诱导）的单次给药研究中，QT/QTc期或ECG波形未发生变化。

达沙替尼在体外细菌增殖抑制试验（Ames试验）中不具有