

FDA 批准 SPRYCEL (达沙替尼[*dasatinib*]) 口服片新适应证和 2010 年 10 月第六版使用说明书

译自:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021986s7s81b1.pdf

美国食品和药品监督管理局 2010 年 10 月 28 日批准 Sprycel (*dasatinib*) 治疗一种罕见血癌当首次被诊断时。此癌被称为费城染色体阳性慢性粒性白血病慢性期 (Ph⁺ CP-CML) 是一种缓慢进展的与遗传异常关联的血液和骨髓疾病。

被 Other FDA-批准的其它药物治疗各种形式的 CML 包括 2001 年 5 月批准的 Gleevec (伊马替尼), 和 2007 年批准的 Tasigna (尼罗替尼[*nilotinib*])。

FDA 许可优先审评 Sprycel 对 Ph⁺ CP-CML。

这是在加速批准下被批准对 Ph⁺ CP-CML 的第三个药物。

FDA 的药品评价和研究中心肿瘤产品室主任 Richard Pazdur, M.D. 博士说“这些药物对 CML 患者生命有急剧变化”“来自 CML 附加研究的结果继续证实在疾病较早期研究癌症药物的重要性”。

新闻来源:

<http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-additional-medical-indication-sprycel-2382.html>

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 SPRYCEL 所需全部资料。见下文 SPRYCEL 完

整处方资料。

最初美国批准: 2006

-----最近重要修改-----

红色表示新修改部分

适应证和用途(1) 10/2010

剂量和给药方法, 对不良反应剂量调整(2.3) 10/2010

警告和注意事项,

出血相关事件(5.2) 10/2010

充血性心衰, 左室功能不全, 和心肌梗死(5.5) 10/2010

-----适应证和用途-----

SPRYCEL 是一种激酶抑制剂适用于下列治疗

(1) 新诊断的有费城染色体-阳性 (Ph⁺) 慢性期慢性粒细胞白血病 (CML) 成年。

将需要正进行试验和进一步资料确定长期结局。(1, 14)

(2) 有慢性, 加速, 或粒性或淋巴原始细胞期 Ph⁺CML 对既往治疗包括伊马替尼 [*imatinib*] 有耐药或不能耐受的成年。(1, 14)

(3)有费城染色体-阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)对既往治疗耐药或不能耐受的成年。(1, 14)

剂量和给药方法

(1) 慢性期 CML: 100 mg 每天 1 次。(2)

(2) 加速期 CML, 粒性或淋巴原始细胞期 CML, 或 Ph+ALL: 140 mg 每天 1 次。(2)

口服给药, 有或无进餐。不要弄碎或切片。(2)

剂型和规格

片剂: 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 和 140 mg。(3, 16)

禁忌证

无。(4)

警告和注意事项

(1) 骨髓抑制: 可能发生严重血小板减少, 中性粒细胞减少, 和贫血和需要中断给药或减量。定期监测完全血细胞计数。(2.3, 5.1, 6.1)

(2) 出血相关事件(大多数伴随严重血小板减少): 曾发生 CNS 和胃肠道出血, 包括死亡。严重出血可能需要中断治疗和输血。在需要抑制血小板功能或抗凝剂药物患者中慎用 SPRYCEL。(5.2, 6.1)

(3) 液体潴留: SPRYCEL 伴随液体潴留, 有时严重, 包括腹水, 水肿, 和胸和心包积液。用适当支持治疗措施处理。(5.3, 6.1)

(4) QT 延长: 在已经或可能发生 QT 间隔延长患者中慎用 SPRYCEL。(5.4)

(5) 充血性心衰, 左室功能不全和心肌梗死: 监查患者对与心功能不全一致征象和症状和适当治疗。(5.5, 6.1)

(6) 当给予妊娠妇女可能危害胎儿, 应忠告妇女对胎儿潜在危害和避免成为怀孕。(5.6, 8.1)

不良反应

有新诊断的慢性期 CML 患者中最常见不良反应($\geq 10\%$)包括骨髓抑制, 液体潴留, 腹泻, 头痛, 肌肉骨骼痛, 和皮疹。在有耐药或不能耐受对既往伊马替尼治疗患者中最常见不良反应($\geq 20\%$)包括骨髓抑制, 液体潴留事件, 腹泻, 头痛, 呼吸困难, 皮疹, 疲劳, 恶心, 和出血。(6.1)

为报告怀疑不良反应, 联系 Bristol-Myers Squibb 公司电话 1-800-721-5072 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch

药物不良反应

(1) CYP3A4 抑制剂: 可能增加达沙替尼药物水平和应避免。如不能避免同时给药, 严密监视和考虑减低 SPRYCEL 剂量。(2.1, 7.1)

(2) CYP3A4 诱导剂: 可能减低达沙替尼药物水平。如不能避免同时给药, 考虑增加 SPRYCEL 剂量。(2.1, 7.2)

(3) 抗酸药: 可能减低达沙替尼药物水平。避免同时给药, 如需要, SPRYCEL 给药前至少 2 小时或后 2 小时给予抗酸药, (7.2)

(4) H2 拮抗剂/质子泵抑制剂: 可能减低达沙替尼药物水平, 考虑抗酸药代替 H2 拮抗剂或质子泵抑制剂。(7.2)

在特殊人群中使用

(1) 肝损伤: 在有肝损伤患者中慎用 SPRYCEL。(8.6)

完整处方资料**红色表示新修改部分**

1 适应证和用途

SPRYCEL? (达沙替尼)适用于有以下成年的治疗

(1) **新诊断的费城染色体-阳性(Ph+)在慢性期慢性粒细胞白血病(CML)。**
SPRYCEL 的有效性是根据细胞遗传学缓解和重要分子学缓解率[见临床研究(14.1)]。将需要正在进行的试验和进一步资料确定长期结局。

(2) 对既往治疗包括伊马替尼耐药或对不能耐受的慢性，加速，或粒性或淋巴原始细胞期 Ph+CML。

(3) 对既往治疗耐药或不能耐受的费城染色体-阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)。

2 剂量和给药方法

对慢性期 CML 推荐的 SPRYCEL 起始剂量是 100 mg 口服给药每天 1 次。对加速期 CML，粒性或淋巴原始细胞期 CML，或 Ph+ALL 推荐的 SPRYCEL 起始剂量是 140 mg 口服给药每天 1 次。不要弄碎或切片；应吞服整片。可与或不与进餐服用 SPRYCEL，或早晨或傍晚。

在临床研究中，用 SPRYCEL 治疗是继续直至疾病进展或直至患者再不能耐受。尚未曾研究达到完全细胞遗传学缓解(CCyR)后停止治疗的效应。

2.1 剂量修饰

同时给予强 CYP3A4 诱导剂：同时使用强 CYP3A4 诱导剂可能减低达沙替尼血浆浓度和应避免(如，地塞米松[dexamethasone]，苯妥英 [phenytoin]，卡马西平 [carbamazepine]，利福平[rifampin]，利福布丁[rifabutin]，苯巴比妥 [Phenobarbital])。圣约翰草[St. John's Wort]可能难以预测地减低达沙替尼血浆浓度和应避免。如患者必须同时给予一种强 CYP3A4 诱导剂，根据药代动力学研究，应考虑增加 SPRYCEL 剂 量，如 SPRYCEL 剂量增加，应小心监查患者毒性[见药物不良反应(7.2)]。

同时给予强 CYP3A4 抑制剂：CYP3A4 抑制剂(如，酮康唑[ketoconazole]，伊曲康唑[itraconazole]，克拉霉素 [clarithromycin]，阿扎那韦[atazanavir]，印地那韦[indinavir]，萘法唑酮[nefazodone]，那非那韦 [nelfinavir]，利托那韦[ritonavir]，沙奎那韦[saquinavir]，泰利霉素[telithromycin]，和伏立康唑 [voriconazole])可能增加达沙替尼血浆浓度。葡萄柚汁可能也增加达沙替尼的血浆浓度和应避免。

如可能，建议选择一个备用同时服用药物无或最小酶抑制潜能。如 SPRYCEL 必须与一种强 CYP3A4 抑制剂给药，应考虑减低剂量。根据药代动力学研究，对服用 SPRYCEL 100 mg 每天患者服用剂量减低至每天 20 mg。对患调整曲线下面积(AUC)至无 CYP3A4 抑制剂观察到的范围。但是，接受强 CYP3A4 抑制剂患者的这些调整剂量没有临床资料。如剂量减低后不能耐受，或必须停止强 CYP3A4 抑制剂，或应停止 SPRYCEL 直至停止用抑制剂治疗。当强抑制剂被停止，在增加 SPRYCEL

剂量前应允许有约一周清洗期。 [见药物不良反应 (7.1).]

2.2 剂量递增

在成年 CML 和 Ph+ALL 患者的临床研究中，剂量递增至 140 mg 每天 1 次(慢性期 CML)或在推荐剂量未达到血液学或细胞遗传学缓解患者中允许给予 180 mg 每天 1 次(晚期 CML 和 Ph+ALL)。

2.3 对不良反应调整剂量

骨髓抑制

在临床研究中，用中断给药，减低剂量，或终止研究治疗处置骨髓抑制。有顽固性[resistant]骨髓抑制患者中使用造血生长因子。在表 1 中总结了剂量修饰的指导。

表1:对中性粒细胞减少和血小板减少调整剂量		
慢性期CML (起始剂量100 mg 每天1次)	ANC* <0.5 × 10 ⁹ /L 或 血小板<50 × 10 ⁹ /L	1.停止SPRYCEL直至ANC ≥1.0 × 10 ⁹ /L和血小板 ≥50 × 10 ⁹ /L。 2.如在≤7天恢复用原始起始剂量SPRYCEL治疗。 3.如血小板 <25 × 10 ⁹ /L或ANC <0.5 × 10 ⁹ /L复发>7 天，重复步骤1和在对策2次发作减低剂量至80 mg 每天1次恢复SPRYCEL。对第3次发作，进一步减 低剂量至50 mg每天1次(对新诊断的患者)或终止 SPRYCEL(对既往治疗耐药或不能耐受包括伊马 替尼患者)。 4.如血小板减少与白血病有关，考虑剂量递增至180 mg每天1次
加速期CML， 原始细胞期CML 和Ph+ ALL (起始剂量140 mg每天1次)	ANC* <0.5 × 10 ⁹ /L 或 血小板<10 × 10 ⁹ /L	1.核造血细胞减少是否与白血病(骨髓抽吸或活检) 有关。 2.如血细胞减少与白血病无关，停止SPRYCEL直至 ANC ≥1.0 × 10 ⁹ /L和血小板 ≥20 × 10 ⁹ /L和在原起 始剂量恢复。 3.如血细胞减少复发，重复步骤1和减低剂量至100 mg每天1次恢复SPRYCEL(第2次发作)或80 mg每 天1次(第3次发作)。 4.如血细胞减少与白血病有关，考虑剂量递增至180 mg每天1次

* ANC：嗜中性粒细胞绝对计数

非-血液学不良反应

如随 SPRYCEL 使用发生一种严重非-血液学不良反应，必须停止治疗直至事件已解决或改善。此后，适当时在减低剂量可恢复治疗取决于事件初始的严重性。

5 警告和注意事项

5.1 骨髓抑制(省略)

5.2 出血相关事件

在人受试者中除了引起血小板减少， 达沙替尼在体外引起血小板功能障碍。在所有临床研究中，接受 SPRYCEL 患者 1%发生严重中枢神经系统(CNS)出血，包括死亡。4%患者发生严重胃肠道出血，包括死亡，并且一般需要中断治疗和输血，2%患者中发生其它严重出血情况。大多数出血事件伴随严重血小板减少。

在初始 SPRYCEL 临床研究中，如果患者服用抑制血小板功能或抗凝剂的药物，患

者被排出参加研究。在随后试验中，如果血小板计数是 $>50,000 - 75,000/\text{ml}$ ，允许与 SPRYCEL 同时使用抗凝剂，阿司匹林和非甾体抗炎药物(NSAIDs)。如果患者需用抑制血小板功能或抗凝剂谨慎对待。

5.3 液体潴留(省略)

5.4 QT 延长(省略)

5.5 充血性心衰，左室功能不全，和心肌梗死

258 例服用 SPRYCEL 患者 5.8%报道心脏不良反应，包括有心肌病，充血性心衰，舒张功能不全，致死性心肌梗死，和左室功能不全患者 1.6%。监视患者与心功能不全一致的征象和症状和适当治疗。

5.6 妊娠中使用(省略)

以下各节省略

6 不良反应

7 药物不良反应

8 在特殊人群中使用

10 药物过量

11 一般描述

12 临床药理学

13 非临床毒理学

14 临床研究

14.1 新诊断的慢性期 CML

进行一项在有新诊断的慢性期 CML 成年患者中开放，多中心，国际，随机化试验。总共 519 例患者被随机化至接受或 SPRYCEL 100 mg 每天 1 次或伊马替尼 400 mg 每天 1 次。主要终点为 12 个月内确证的完全细胞遗传学缓解(CCyR)发生率。确证的完全细胞遗传学缓解(CCyR)被定义为注意到连续 2 次(至少间隔 28 天)的完全细胞遗传学缓解(CCyR)。

SPRYCEL 组中位年龄是 46 岁和伊马替尼组为 49 岁， ≥ 65 岁患者分别为 10%和 11%。两组中男性均比女性患者略多(59%相比 41%)。全部患者的 53%是高加索人，和 39%是亚裔。在基线时，在 SPRYCEL 和伊马替尼治疗组 Hasford 积分的分布相似(低危：分别 33%和 34%；中危：48%和 47%；高危：19%和 19%)。

对 SPRYCEL 治疗的中位时间是 14 个月和对伊马替尼是 14 个月。随 12 个月随访的最小，85%患者随机化至 SPRYCEL 和 81%患者随机化至伊马替尼仍然在研究。

疗效结果总结在表 6 内。

表6：新诊断的慢性期CML患者中疗效结果

	SPRYCEL (n=259)	伊马替尼 (n=260)	p-值
	反应率(95% CI)		
12个月内证实CCyR ^a	76.8% (71.2–81.8)	66.2% (60.1–71.9)	p=0.007*
重要分子学反应 ^b	52.1% (45.9–58.3)	33.8% (28.1–39.9)	p<0.0001*

^a 确证的完全细胞遗传学缓解(CCyR)被定义为间隔至少28天注意到连续2次完全细胞遗传学缓解。

^b 重要分子学缓解(在任何时间)被定义为外周血样品中对国际标度标准化的实时定量PCR(RQ-PC调整的对Hasford积分系统和表明在一个预先定义的显著性名义水平统计意义。
CI = 可信区间。

至确证的 CCyR 的中位时间为 3.1 个月在 199 例 SPRYCEL 反应者和在 177 例伊马替尼反应者中为 5.6 个月。至在 135 例 SPRYCEL 反应者 MMR 中位时间为 6.3 个月和在 88 例伊马替尼反应者 9.2 个月。

5 例用达沙替尼组患者进展至或加速期或原始细胞危象而用伊马替尼组 9 例患者进展至或加速期或原始细胞危象。

14.2 伊马替尼耐药或不能耐受 CML 或 Ph+ALL (省略)