

SPRYCEL®
柏萊膜衣錠

Dasatinib

20mg, 50mg/tab

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2006 年 FDA 允許上市)

- 慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia · CML)
- 併用化療治療費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
CML (newly diagnosed, chronic-phase) N Engl J Med 2010; 362(24):2260-2270.	RCT, phase 3 Dasatinib 100 mg QD(n=259) vs imatinib 400 mg QD (n=260)	12-mo CCyR: 77% vs 66% , P = 0.007 CCyR: 83% vs. 72%, P = 0.001 12-mo MMR: 46% vs. 28%, P<0.0001 Grade 3 or 4 : thrombocytopenia and anemia more often with dasatinib; ADR: fluid retention, nausea, vomiting, myalgia, muscle inflammation, musculoskeletal pain, and rash were reported less frequently with dasatinib compared with imatinib	Dasatinib 100 mg QD
CML (accelerated phase, after imatinib failure) J Clin Oncol 2009; 27(21):3472-3479.	Patients with imatinib-resistant (n = 161) or -intolerant (n = 13) Dasatinib 70 mg BID	major hematologic response: 64% complete hematologic response:45% MCyR: 39% Nonhematologic ADR : diarrhea (52%), headache (29%), nausea (28%), pleural effusion (27%), and fatigue (26%). Grade 3 or 4 neutropenia (76%) and thrombocytopenia (82%)	Dasatinib 140 mg QD
Ph+ ALL (newly diagnosed), in combination with chemotherapy	single-arm trial newly diagnosed Ph+ ALL(n=51)	After the first 2 cycles MMR: 77.6% CMR: 44.9% CR: 98% 4-year DFS: 52%	Dasatinib 140 mg QD

Ann Oncol 2016; 27(6):1081-1088.		4-year OS: 51%	
Ph+ ALL (Resistant or intolerant to prior therapy) Blood 2007; 110(7):2309-2315.	Ph+ ALL who were resistant or intolerant to imatinib (n=36), dasatinib 70 mg BID	Median PFS: 3.3 months overall hematologic response: 50% major hematologic responses: 42% complete hematologic responses: 33%	Dasatinib 140 mg QD

1. CCyR: complete cytogenetic response, 0% of the cells in the bone marrow have the Philadelphia chromosome
2. MMR, major molecular responses
3. MCyR: : major cytogenetic response ($\leq 35\%$ of the cells in the bone marrow have the Philadelphia chromosome)
4. CMR, complete molecular responses
5. CR, complete responses
6. DFS, disease-free survival

作用機轉

一種蛋白質酪胺酸激酶的抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI) · 針對導致白血球異常增生之費城染色體 BCR-ABL 基因造成白血病，阻止基因轉譯下蛋白造成出錯誤訊息，抑制不正常白血球增生。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有 10-30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血(3/4 級 13-74%)、嗜中性白血球減少(3/4 級 29-79%)、血小板低下(3/4 級 22-85%)、出血(8-26% ; 3/4 級 1-9%) : 由於 BCR-ABL 是慢性骨髓白血病是造血異常的原因，骨髓抑制是可預期的。中性顆粒血球減少，貧血和血小板減少在晚期慢性骨髓白血病(CML)和帶有費城染色體的急性白血病(Ph + ALL)會更常見。慢性期時 CML 的初步數據建議，每

日 100mg 的劑量可降低骨髓抑制的發生率。骨髓抑制的處理包括：降低劑量、暫停或停用 dasatinib。或輸注紅血液和血小板、施打球造血生長因子。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：臉與末梢水腫(>10%)、心臟傳導障礙 (7%)，缺血性心臟病 (4%)，水腫 (≤4%;全身)，心包積液 (≤4%; 3/4級：≤1%)，心電圖QT期延長 (≤1%)，心律不整，胸痛，潮紅，高血壓，心悸，心跳過速。
2. 皮膚方面副作用：皮疹(11-21%)、搔癢(12%)、痤瘡、脫髮、皮炎、濕疹、多汗症、蕁麻疹、皮膚乾燥。可用抗組胺藥或局部或全身性類固醇治療皮疹。如發生嚴重粘膜皮膚反應發生則停止治療中斷，劑量減少或停藥。
3. 代謝及內分泌方面副作用：體液滯留(19-48%, 3/4級)、抑制生長、高尿酸血症、體重增加、體重減輕。如有胸腔積液：可能會暫時停藥，再依胸腔積液的嚴重程度來決定何時重新給藥與劑量。利尿劑、短期類固醇、氧氣。胸腔穿刺術也可能需要用於治療嚴重胸腔積液。
4. 肝臟：血清膽紅素升高 (3/4級：≤6%)，血清ALT升高 (3/4級：≤5%)，血清AST升高 (3/4級：≤4%)，腹水 (≤1%)。停藥可恢復。
5. 感染：疱疹病毒感染，敗血症
6. 胃腸方面副作用：腹痛(7-16%)、腹瀉(17-31%)、高脂解酶(5-18%)、噁心(8-24%)、嘔吐(5-16%)便秘 (10%)、消化道出血 (2%至9%; 3/4級：1%至7%)，腹脹，食慾改變，結腸炎 (包括中性粒細胞減少性結腸炎)、味覺障礙、消化不良、小腸結腸炎、胃炎、粘膜炎、口腔炎。
7. 骨骼肌肉方面副作用：關節痛(<13%)、骨頭痛(14-15%)、肌肉痛(<22%)、四肢疼痛(19%)、肌肉痙攣 (5%)，骨骼生長異常 (兒童;骨骺延遲融合)，僵硬，虛弱。
8. 中樞神經系統副作用：無力(8-26%)、頭痛(11-33%)、顱內出血 (3/4級：≤3%)、畏寒、憂鬱、頭暈、嗜睡，失眠，肌無力，神經病變，周圍神經病變。
9. 呼吸系統副作用：肺積水(5-28%)、呼吸困難(3-24%)、肺動脈高壓 (≤5%; 3/4級：≤1%)，咳嗽，肺炎、上呼吸道感染。
10. 眼科：視力模糊，視力下降，乾眼綜合症，視力障礙

11. 腎臟：血清肌酐增加 (3/4級：≤8%)

12. 其他：感染(9-14%)、發燒(6-18%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全、ESRD(血液透析)：無須調整劑量。
- 肝功能不全：謹慎使用。治療期間的轉氨酶或膽紅素升高可以通過中斷治療或降低劑量來控制。
- 依據副作用調整：

血液相關副作用：

ANC (/mm ³)		PLT(/mm ³)		處理
Chronic phase CML (100 mg daily starting dose)				
< 500	or	<50,000	暫停使用，若 7 天內恢復至 ANC≥1,000/mm ³ 、PLT≥50,000/mm ³ ，恢復原劑量使用	
<500 (再次發生)	or	<25,000	暫停使用，至 ANC≥1,000/mm ³ 、PLT≥20,000/mm ³ ，改成 80 mg QD。若後續再發生，血球恢復後，開始 50 mg QD。	
Accelerated or blast phase CML and Ph+ ALL (140 mg once daily starting dose) 加速期或急性期 CML 和 Ph+ ALL (140 mg，每天一次，起始劑量)				
<500	or	<10,000	如果血細胞減少與白血病無關，暫停治療直至 ANC ≥1,000/mm ³ 和血小板 ≥20,000/mm ³ ；然後以原始起始劑量恢復治療。	
再次發生			如果血細胞減少症復發，停止治療直至 ANC ≥1,000/mm ³ 和血小板 ≥20,000/mm ³ ；然後以每天一次 100 mg (第二次發作) 或每天一次 80 mg (第三次發作) 恢復治療。	

			對於與白血病相關的血細胞減少（通過骨髓穿刺或切片確認），考慮將劑量增加至 180 mg，每天一次。
--	--	--	---

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
骨髓毒性	骨髓抑制在合併其他藥物治療時更容易發生。 劑量調整請見上述表格。通常於停藥或調整劑量後可恢復。
皮膚相關	如果發生 dasatinib 相關的嚴重皮膚黏膜反應，請停止使用。給予抗組織胺或外用/口服類固醇改善，若還是無法改善可考慮中斷治療、降低劑量或停藥。
體液滯留	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 包括胸膜和心包積液，嚴重腹水，嚴重肺水腫和全身水腫。可給予利尿劑、短期類固醇，若較嚴重考慮給氧氣、胸腔穿刺術。若發生第三級之肋膜積水，先暫停使用並待改善至第一級後，考慮由較低劑量開始使用。 ➢ 對有心衰竭，高血壓和肺部疾病病人的耐受性可能較差，請謹慎使用。嚴重的胸腔積液可能最常見（10%）特別是在 blast crisis 期。每日一次給藥，發生的體液滯留相關不良事件較低。病人如有呼吸困難或乾咳，可照胸部 X 光片。 ➢ 胸腔積液處理建議：暫時停藥，會依胸腔積液的嚴重程度來決定何時重新給藥與劑量。 ➢ 體液滯留：使用利尿劑、短期皮質類固醇和/或支持性治療。嚴重的胸腔積液可能需要胸腔穿刺術和氧療；考慮減少劑量或中斷治療。對於 3 級胸腔積液，停止治療直至緩解至 1 級或更低，並考慮使用皮質類固醇（例如，prednisone 20 至 40 mg/天，持續 3 至 4 天）、利尿劑、胸腔穿刺術和/或胸膜固定術；當積液消退時，可降低劑量重新使用 dasatinib。
肺動脈高壓	在上市後的報告中，有嚴重的肺動脈高壓（PAH）病例報告。可能在任何時候發生，在開始使用 dasatinib 後發生呼吸困難和疲勞等症狀的病人，應評估其病因，如胸腔積液，肺水腫，貧血或肺部浸潤。如

	果症狀嚴重，應停用 dasatinib，如果確認 PAH 則需永久停用。
出血	最常見為腸胃道出血，第 3 或 4 級需要中斷治療且輸血

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- Acetaminophen: 可能增加肝毒性。Dasatinib 可能會增加 Acetaminophen 之血中濃度。
- 制酸劑：與 Dasatinib 間隔至少前後 2 小時。
- 氫離子幫浦抑制(proton pump inhibitors)：禁止併用，會降低 Dasatinib 之血中濃度，可改使用制酸劑(必須與 Dasatinib 間隔至少前後 2 小時。)
- COVID-19 疫苗：可能降低 COVID-19 疫苗效果
 - mRNA 疫苗: 建議接種(包含加強劑.3rd[與前劑隔至少 3 個月]及第二加強劑 4th[與前劑隔至少 4 個月])。如需因要接種疫苗而延後治療則須由醫師評估病人狀況後決定。
 - 腺病毒載體疫苗: 若第一劑接種腺病毒載體疫苗，建議第二劑接種 mRNA 疫苗。
- 強效 CYP3A4 抑制劑，會增加 Dasatinib 之血中濃度，須減量使用。

臨床監測項目

- 全血球計數 Complete Blood Count 及白血球分類 Differential Count:

chronic phase CML	治療前 12 周每 2 周監測一次，之後每個月監測一次
accelerated or blast phase CML or ALL	治療前 2 個月每周監測一次，之後每個月監測一次

- 血小板計數 platelet count: 每次治療前
- 肝功能指數(治療前及定期追蹤)
- 血中電解質濃度(如鈣、磷、鈉等)

- 監控心臟症狀，如心電圖、血壓。治療前、治療後第 1、3、6 個月各監測一次。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監控體重、水腫/體液滯留、出血症狀
- 甲狀腺功能：促甲狀腺激素(thyroid stimulating hormone 或 TSH)
 - 已使用甲狀腺素治療：治療前測，之後每 4 周測一次，若劑量穩定則每 2 個月測一次
 - 無使用甲狀腺素治療：治療前測，前 4 個月每 4 周測一次，之後每 2-3 個月測一次
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

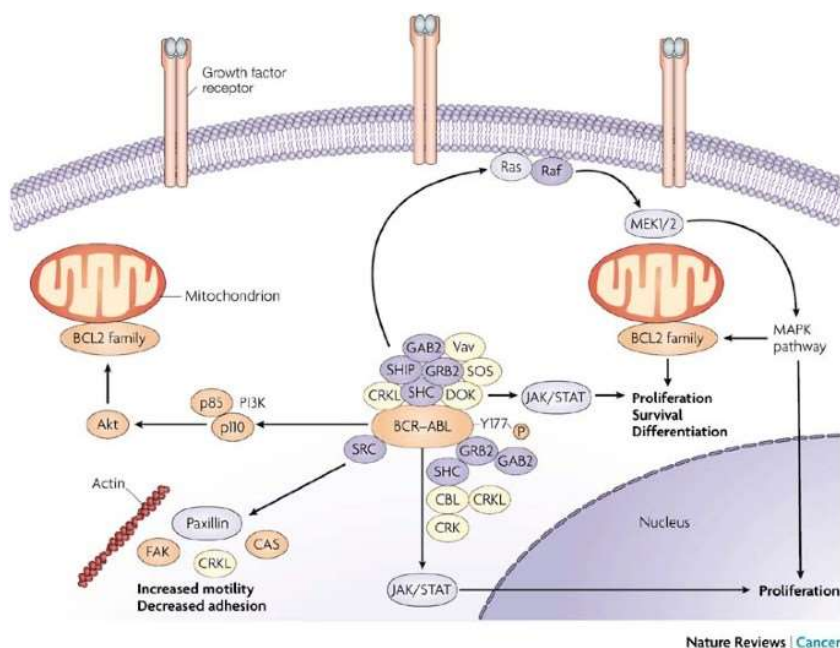
機轉

Dasatinib 是一種 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制劑，它通過明確地結合到活性和非活性 ABL 激酶，靶向大多數 imatinib-resistant 的 BCR-ABL 突變（除了 T315I 和 F317V 突變）。激酶抑制可以停止白血病細胞的增殖。它還能抑制 SRC 家族（包括 SRC、LKC、YES、FYN）、c-KIT、EPHA2 和血小板衍生生長因子受體（PDGFR β ）的作用。

Dasatinib 是一種高效的口服 SRC 家族激酶抑制劑，SRC 家族包括 FGR、FYN、HCK、LCK、LYN 和 YES55。然而，它也是一種強效的 BCR-ABL 激酶抑制劑，並對 KIT、PDGFR 和 ephrin 受體酪氨酸激酶具有額外的活性。相對於 imatinib 和 nilotinib，dasatinib 缺乏對 Src 家族激酶的選擇性，這可能與其通過結合 ABL 激酶結構域的活性構象(active conformation)來抑制 BCR-ABL 有關，該構象在 ABL 和 Src 激酶中相似。然而，在 imatinib-resistant 的疾病中，Src 激酶的抑制可能是有利的，在這種情況下，

dasatinib 已經被證明能直接抑制對 imatinib 具有抗藥性的 BCR-ABL 突變體中的 22 個突變基因的 21 個。

Ref. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004. ;
Nature Reviews Cancer volume 7, pages345–356 (2007)



藥師小叮嚀

1. 整顆吞服。不可磨碎或切半。空腹或隨餐皆可，若腸胃不適可與食物併服。
2. 治療前，如有以下狀況，請於事先告知醫療人員
 - 有服用成藥、草藥或維他命補充劑
 - 有肝(如 B 肝)、腎、肺部相關之疾病史
 - 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 1 個月內皆應採有效避孕措施。
 - 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 2 周後才可進行哺乳。
 - 施打疫苗史：如新冠肺炎疫苗等
3. 開始治療後，如發生以下症狀，請立即告知醫療人員：
 - 可能降低白血球數，導致免疫力降低，增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。如有發燒、寒顫、咳嗽、喉嚨痛或其他感染症狀，請立即就醫。
 - 可能造成血小板減少或貧血，容易導致凝血不易或疲勞，請盡量避免碰撞或受傷。如有異常出血或身上出現小紫斑，請立即告知醫療人員
 - 如出院胸痛、呼吸困難、呼吸過快、乾咳等症狀，請立即告知醫療人員
4. 其他注意事項
 - 避免服用葡萄柚(汁)、柚子、文旦，可能會增加該藥物血中濃度。
 - 胃藥(制酸劑)會降低藥物血中濃度，若需併服與制酸劑須錯開至少 2 小時。
 - 無法吞服之病人：將 dasatinib 加入 30 mL 不含防腐劑的純柳橙汁或純蘋果汁，每靜置 5 分鐘，沿容器底部輕轉容器三秒，重複四次共 20 分鐘。
5. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
6. 臨床監測項目: 血球計數、肝腎功能、電解質。