

本藥須由醫師處方使用

加註警語：QT間隔延長與猝死

Tasigna會延長QT間隔(5.2)。使用nilotinib的患者曾有猝死的報告(5.3)。Tasigna不應使用於低血鉀症、低血鎂症或QT延長症候群的患者(4)。在使用Tasigna前，應先改善低血鉀症或低血鎂症，並應定期監測(5.2)。應避免使用已知會延長QT間隔的藥物以及強效CYP3A4抑制劑(5.7)。患者應避免在服用藥物後1個小時與服用藥物前2個小時攝取食物(5.8)。肝功能障礙的患者使用時建議降低劑量(5.9)。應於基期、使用7天後、後續定期以及每次調整劑量後取得心电图圖，以監測QTc波(5.2, 5.3, 5.6, 5.12)。

1 適應症

治療慢性期及加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者，且該患者至少有過一次對先前的治療(包括imatinib)有阻抗性或耐受性不良的經驗。

2 藥物劑量和給藥方式

2.1 建議劑量

Tasigna (nilotinib)的建議劑量為口服400毫克每日2次(請參閱臨床藥理學(12.3))。此劑量已是本藥品最大劑量，增加劑量不會增加吸收量，如果療效不彰應換藥治療。Tasigna應每天使用2次，2次使用的間隔約12小時，而且不得與食物一同服用。膠囊應整顆和水吞服。服藥前至少兩小時與服藥後至少一小時內皆不得進食(請參閱加註警語、警語與注意事項(5.8)、臨床藥理學(12.3)與臨床試驗(14))。若遺漏某次劑量，患者不須補服劑量，但應繼續服用下一次的每日劑量。若符合臨床適應症，Tasigna可與造血生長因子一起使用，如紅血細胞生成素或顆粒性白血球刺激因子。若臨床上需要，Tasigna可與羥基尿素(hydroxyurea)或anagrelide合併使用。

2.2 劑量調整或變更

QT間隔延長：

表1 QT間隔延長的劑量調整

QTc的心電圖 > 480 msec	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停用Tasigna，並分析血清鉀與血清鎂濃度，且若低於正常值下限，請使用補充品修正至正常範圍內。必須檢視同時使用的藥物。 2. 若QTcF回復至 < 450 msec，且為基期的20 msec內，則在2週內恢復至先前的劑量。 3. 若2週後QTcF介於450 msec至480 msec間，則將劑量減低至每天一次400毫克。 4. 若劑量減低至每日一次400毫克後，QTcF回復至 > 480 msec，則應停用Tasigna。 5. 每次調整劑量後，應約每7天重複進行一次心电图圖。
--------------------	---

骨髓抑制：可能因出現與原本白血病無關之血液學毒性(嗜中性白血球減少症、血小板減少症)，而需要停用Tasigna和/或減低其劑量(表2)。

表2 嗜中性白血球減少症及血小板減少症之劑量調整

慢性期或加速期嗜中性骨髓細胞白血病使用劑量為每日兩劑400毫克	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停止Tasigna治療，並監測血球計數 2. 若ANC > 1.0x10⁹/L與血小板 > 50x10⁹/L，請在2週內恢復至先前的劑量 3. 若血液計數持續偏低 > 2週，請將每日兩劑的劑量降低至每日一劑400毫克
---------------------------------	--

*ANC = 絕對嗜中性白血球數目

關於脂肪酶、澱粉酶、膽紅素和/或肝臟轉氨酶濃度上升時的劑量調整，請參閱表3(請參閱不良反應(6.1))。

表3 選擇性非血液學實驗室檢查異常的劑量調整

血清脂肪酶或澱粉酶上升 ≥ 3級	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停用Tasigna，並監測血清脂肪酶或澱粉酶 2. 若血清脂肪酶或澱粉酶回復至 ≤ 1級，則恢復至每日一劑400毫克的治療
膽紅素上升 ≥ 3級	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停用Tasigna，並監測膽紅素 2. 若膽紅素恢復至 ≤ 1級，則恢復至每日一劑400毫克的治療
肝臟轉氨酶上升 ≥ 3級	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停用Tasigna，並監測肝臟轉氨酶 2. 若肝臟轉氨酶回復至 ≤ 1級，則恢復至每日一劑400毫克的治療

其他非血液學毒性：若臨床上明顯出現中度或重度的非血液學毒性，應中斷藥物劑量，並可在毒性緩解後恢復至每日一次400毫克。若臨床上許可，應考慮將劑量再次增加至每天2次，每次400毫克。若發生第3至第4級脂肪酶上升，應中斷藥物劑量，而後恢復重始劑量至每日一次400毫克，並應每月或依照臨床指示測量血清脂肪酶濃度。若為第3至第4級的膽紅素上升，應中斷藥物劑量，而後恢復重始劑量至每日一次400毫克，並應每月或依照臨床指示測量血清膽紅素以及肝臟轉氨酶濃度(請參閱警語與注意事項(5)以及使用於特殊族群(8))。

同時使用強效CYP3A4抑制劑：應避免同時使用強效CYP3A4抑制劑(例如

ketconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、voriconazole)。葡萄柚產品可能也會增加nilotinib的血清濃度，也應避免使用。如果必須使用上述藥物治療，建議先中止Tasigna的治療。若患者必須同時使用強效CYP3A4抑制劑，依據藥物動力學試驗，預期每天一次400毫克(減低至原始每日劑量的1/2)，可將nilotinib曲線下面積調整至未使用抑制劑時觀察到的曲線下面積。然而，目前並無任何使用強效CYP3A4抑制劑之患者調整劑量的臨床資料。若終止使用強效抑制劑，在將Tasigna增加至指定劑量前，應有一段藥物清洗期。對於不可避免需使用強效CYP3A4抑制劑的患者，需要密切監測QT間隔的延長(請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2與5.7)藥物相互作用(7.2))。同時使用強效CYP3A4誘發劑：應避免同時使用強效CYP3A4誘發劑(例如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentin、phenobarbital)。患者也應避免使用金絲桃草。若患者必須同時使用強效CYP3A4誘發劑，可視患者的耐受性考慮增加Tasigna劑量。若停止使用強效誘發劑，應將nilotinib劑量減低至指示劑量(請參閱藥物相互作用(7.2))。肝功能不全：盡可能考慮使用替代療法，若肝功能不全患者必須服用Tasigna，應該考慮以下劑量調整的規則：若為輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全患者，應考慮給予每日早上400毫克、晚上200毫克(間隔12小時)之起始劑量，並視患者的耐受性將劑量增加至每日兩次各400毫克。若為重度(Child-Pugh C級)肝功能不全之患者，應考慮給予每日兩次各200毫克之起始劑量，並視患者的耐受性將劑量依序增加為每日早上400毫克、晚上200毫克(間隔12小時)，再至每日兩次各400毫克(請參閱加註警語、警語與注意事項(5.9)以及使用於特殊族群(8.7))。

3 劑型與劑量

為200毫克淡黃色不透明之硬膠囊，並印有紅色的「NVR/TKI」字樣。

4 禁忌症

切勿使用於罹患低血鉀症、低血鎂症或QT延長症候群的患者(請參閱加註警語)。

5 警語與注意事項

5.1 骨髓抑制

使用Tasigna (nilotinib)治療，可能引起三/四級血小板減少症、嗜中性白血球減少症及貧血。患者在治療開始後的前兩個月，應每2週進行一次完整的血球計數評估，之後，每個月評估一次，或視臨床需要實施。骨髓抑制一般為可逆性，通常可暫停Tasigna的治療，或以降低Tasigna劑量的方式處理(請參閱藥物劑量和給藥方式(2))。

5.2 QT延長

經過證明，Tasigna可延長心室再極化，亦即透過濃度依賴型體表心电图圖上測得的QT間隔(請參閱臨床藥理學(12.4))。QT間隔延長可能會導致一種稱為Torsade de pointes的心室性心搏過速，而導致昏厥、癱瘓和/或死亡。應在基期、使用7天後、依臨床指示定期以及每次調整劑量後，執行心电图圖檢查。Tasigna不應使用於罹患低血鉀症、低血鎂症或QT延長症候群的患者。在開始使用Tasigna前，應先改善低血鉀症或低血鎂症，並應在治療期間定期監測這些電解質。

與食物及/或強效CYP3A4抑制劑及/或可能延長QT間隔之藥品不當併用時，Tasigna可能使QT間隔顯著延長。因此需避免於進食時服用藥物，並且不得與強效CYP3A4抑制劑及/或可能延長QT間隔之藥品同時使用(請參閱藥物相互作用(5.7)以及食物效應(5.8))。低血鉀與低血鎂症可能強化此效應(請參閱電解質異常(5.6)、監測實驗室測試(5.12)以及警語與注意事項(5.8))。

5.3 猝死

在一項持續進行的研究中，共有5個服用nilotinib發生猝死的案例報告(n=867; 0.6%)。擴大供應計畫亦有相似的機率報告。某些死亡案例發生於開始使用nilotinib的早期階段，代表心室再極化異常可能是造成猝死的原因。

5.4 血清脂肪酶升高

使用Tasigna會導致血清脂肪酶增加。建議過去有胰臟炎病史的患者需小心使用。血清脂肪酶指數應每月規律檢查或依臨床指示。

5.5 肝臟毒性

使用Tasigna可能會導致膽紅素、天門冬胺轉氨酶/丙胺酸轉氨酶與鹼性磷酸酶濃度升高。肝功能測試應每月定期檢查或依臨床指示。

5.6 電解質異常

使用Tasigna會引起低血磷症、低血鉀症、高血鉀症、低血鈣症與低血鈉症。在開始使用Tasigna前，應先改善電解質異常，並應在治療期間定期監測這些電解質。

5.7 藥物相互作用

Tasigna應避免與強效的CYP3A4抑制劑或抗心律不整藥物(包括但不限於amiodarone、disopyramide、procainamide、quinidine以及sotalol)以及其他可能延長QT間隔之藥物(包括但不限於chloroquine、halofantrine、clarithromycin、haloperidol、methadone、moxifloxacin、bepidil以及pimozide)。如果必須使用上述藥物治療，建議先中止Tasigna的治療。若無法中斷Tasigna治療，應密切監測需使用會延長QT間隔或可強效抑制CYP3A4藥物治療之患者的QT間隔(請參閱加註警語、藥物劑量和給藥方式(2)與藥物相互作用(7.2))。

5.8 食物效應

nilotinib的生體可用率會因為食物而增加。Tasigna不得與食物一起使用。在服用藥物至少2小時前與至少1小時後，不應攝取食物。應避免飲用或食用已知會抑制CYP3A4的葡萄柚食品及其他食物(請參閱加註警語、藥物相互作用(7.2)與臨床藥理學(12.3))。

5.9 肝功能不全

肝功能不全患者的Nilotinib暴露量會增加。輕度至重度肝功能不全患者建議使用較低的起始劑量，並且應密切監控患者之QT間隔(請參閱加註警語、藥物劑量和給藥方式(2)以及使用於特殊族群(8.7))。

5.10 乳糖

由於膠囊中含有乳糖，故不建議患有下列疾病的患者使用Tasigna：罕見的遺傳性半乳糖不耐受性問題、對含有乳糖產品併有嚴重程度耐受不良之嚴重乳糖缺乏症

或葡萄糖-半乳糖吸收不良症。

5.11 懷孕

妊娠安全分類D

Tasigna用於孕婦時，可能產生致命性的傷害。

目前並未針對孕婦使用Tasigna進行任何適當且具良好對照控制之研究，但孕婦服用Tasigna仍可能傷及胎兒。在動物試驗中，對懷孕母體施予低於每日兩次各400毫克之預期人體建議劑量，發現Nilotinib會造成胚胎毒性。

具生育能力之女性在服用Tasigna期間應避免懷孕，並應告知患者此藥物對胎兒的潛在危害[請參閱使用於特殊族群(8.1)]。

5.12 監測實驗室測試

患者在治療開始後的前兩個月，應每2週做一次完整的血球計數評估，之後，每個月評估一次。應定期檢查化學檢驗。在基期、使用7天後、後續定期以及每次調整劑量時，應取得心電圖資料[請參閱警語與注意事項(5.2)]。接受Tasigna之患者的實驗室監測頻率，應依醫師的斟酌適當增減。

6 不良反應

使用Tasigna可能會發生下述嚴重不良反應，且在仿單的其他部分，會有更詳細的討論[請參閱加註警語與警語及注意事項(5)]。

QT間隔延長與猝死[請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2、5.3)]

骨髓抑制[請參閱警語與注意事項(5.1)]

血清脂肪酶上升[請參閱警語與注意事項(5.4)]

肝毒性[請參閱警語與注意事項(5.5)]

電解質異常[請參閱加註警語、警語與注意事項(5.6)]

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在許多不同的條件下進行，無法直接比較不同臨床試驗觀察到的藥物不良反應率，且可能無法反應實務中觀察到的比率。

在此單一開放性、多中心臨床試驗中，共有438位患者接受治療(CML-CP=318、CML-AP=120)。

這些正值慢性期及加速期的慢性骨髓性白血病患者，其治療天數的中位數分別為245天(1-502)及138天(2-503)。慢性期與加速期患者的劑量強度中位數均為797 mg/day (範圍145-1149)，且相當於計畫的每日兩劑400毫克。

CML-CP患者的累積中斷劑量天數中位數為18天(範圍1-185)，且CML-AP患者的中斷劑量天數中位數為22天(範圍1-163)。

在CML-CP患者中，最常報告的藥物相關不良反應(>10%)為皮疹、搔癢、噁心、疲倦、頭痛、便秘、腹瀉與嘔吐。常見的藥物相關嚴重不良反應為血小板減少症與嗜中性白血球減少症。

在CML-AP患者中，最常報告的藥物相關不良反應(>10%)為皮疹、搔癢與便秘。常見的藥物相關嚴重不良反應為血小板減少症、嗜中性白血球減少症、肺炎、嗜中性白血球減少症合併發燒、白血球減少症、顱內出血、脂肪酶濃度上升與發燒。

曾有猝死與QT間隔延長的報告[請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2及5.3)]。在11% CML-CP和8% CML-AP患者中，曾觀察到有因藥物相關之不良反應而停藥的情形。

表4顯示出現與試驗藥物無關之治療中出現之不良反應的患者百分比(實驗室檢查異常除外)。至少10%至少接受一劑Tasigna患者報告的不良反應，列表如下。

表4 在臨床試驗中報告於≥10%患者報告的治療中出現之不良反應^a

身體系統或編碼用詞		CML-CP n=318		CML-AP n=120	
		所有級別 (%)	CTC級別 ^b 3/4 (%)	所有級別 (%)	CTC級別 ^b 3/4 (%)
皮膚、皮下組織異常	皮疹	33	2	28	0
	搔癢	29	1	20	0
腸胃道異常	噁心	31	1	18	<1
	腹瀉	22	3	19	2
	便秘	21	<1	18	0
	嘔吐	21	<1	10	0
	腹部疼痛	11	1	13	3
神經系統異常	頭痛	31	3	21	2
一般性的異常及給藥部位情況	疲倦	28	1	16	<1
	發熱(發燒)	14	1	24	2
肌肉骨骼、結締組織異常	無力	14	0	12	2
	水腫，周邊	11	0	11	0
	關節痛	18	2	16	0
	肌痛	14	2	14	<1
	肢體疼痛	13	1	16	2
	骨骼疼痛	11	<1	13	<1
呼吸、胸部及縱膈異常	肌肉痙攣	11	<1	14	0
	背痛	10	<1	12	<1
	咳嗽	17	<1	13	0
呼吸、胸部及縱膈異常	呼吸困難	11	1	8	3
	鼻咽炎	16	<1	11	0
感染及寄生蟲感染	鼻咽炎	16	<1	11	0

^a 不包含實驗室檢查的異常

^b NCI不良反應通用術語標準，3.0版

表5顯示，在至少接受一劑Tasigna患者中，出現治療中出現之第3/4級實驗室檢查異常之患者數的百分比。

表5 臨床相關第3/4級實驗室檢查異常的發生率

	CML-CP N=318	CML-AP N=120
	級別3/4 ^a	級別3/4 ^a
血液學參數		
-血小板減少症	28% ¹	37% ²
-嗜中性白血球減少症 ²	28%	37% ³
-貧血	8%	23%
生化參數		
-脂肪酶升高	15%	17%
-高血糖症	11%	4%
-低磷酸鹽血症	10%	10%
-(總)膽紅素升高	9%	10%
-血清麩丙酮酸轉胺酶(丙胺酸轉胺酶)升高	4%	2%
-高血鉀症	4%	3%
-低血鈉症	3%	3%
-低血鉀症	1%	5%
-血清麩草酸轉胺酶(天門冬胺酸轉胺酶)升高	1%	1%
-白蛋白減少	1%	1%
-低血鈣症	1%	4%
-鹼性磷酸酶上升	1%	3%
-肌酸酐升高	<1%	0%

^a NCI不良反應通用術語標準，3.0版

¹ CML-CP:Thrombocytopenia (血小板減少症)：11%為第3級，17%為第4級

² CML-AP:Thrombocytopenia (血小板減少症)：7%為第3級，30%為第4級

³ CML-AP:Neutropenia (嗜中性白血球減少症)：12%為第3級，25%為第4級

6.2 來自臨床試驗之額外資料

下列藥物相關不良反應以發生頻率(即採用下列標準的最常發生頻率)排序：常見(1%-10%)；不常見(0.1%-1%)；不良反應單一事件則無法計算其發生頻率。針對實驗室檢查的異常，未列於表四的極常見反應(≥1/10)也會報告。下列所包含的不良反應，是根據其臨床意義及發生頻率遞減的方式排序於每個類別。

感染及寄生蟲感染：

少見：肺炎、泌尿道感染、腸胃炎、咽喉炎。

發生頻率不明：敗血症、支氣管炎、單純疱疹、念珠菌症。

血液及淋巴系統異常：

常見：發熱性嗜中性白血球減少症、全血球減少症。

發生頻率不明：血小板增多症、白血球增多症。

內分泌疾病：

少見：甲狀腺機能亢進。

發生頻率不明：甲狀腺功能低下、甲狀腺炎。

代謝及營養異常：

常見：低血鎂症、高血鉀症、高血糖症、厭食。

少見：低血鉀症、低血鈉症、低血鈣症、低血磷症、脫水、食慾下降、食慾增加。

發生頻率不明：糖尿病、高血鈣症、高血磷症。

精神異常：

常見：失眠。

少見：憂鬱症、焦慮症。

發生頻率不明：定向感缺失、混亂狀態。

神經系統異常：

常見：暈眩、感覺異常

少見：腦出血、偏頭痛、震顫、感覺減退、感覺過敏。

發生頻率不明：腦水腫、失去意識、視神經炎、周邊神經病變。

眼睛異常：

少見：眼睛出血、視力下降、眼眶周圍水腫、結膜炎、眼睛刺激、乾眼。

發生頻率不明：視神經乳突水腫、複視、視力模糊、畏光、眼睛腫脹、臉炎、眼睛疼痛。

耳朵及耳迷路異常：

常見：眩暈。

發生頻率不明：聽力受損、耳朵疼痛。

心臟異常：

常見：心悸、心電圖中QT延長。

少見：心臟衰竭、心絞痛、心房顫動、心包膜積水、冠狀動脈疾病、心臟肥大、心雜音、心搏過緩。

發生頻率不明：心肌梗塞、心室功能障礙、心包膜炎、心臟撲動、期外收縮。

血管異常：

常見：高血壓、潮紅。
少見：高血壓危象、水腫。
發生頻率不明：出血性休克、低血壓、血栓。
呼吸、胸部及縱膈異常：
常見：呼吸困難、運動時呼吸困難、咳嗽、發音困難。
少見：肺水腫、肋膜炎、胸膜積水、胸肋膜炎、胸肋膜炎、鼻出血、咽喉痛、喉嚨不適。
發生頻率不明：肺動脈高壓。
腸胃道異常：
常見：腹部不適症狀、消化不良、脹氣。
少見：胰臟炎、腸胃出血、黑糞、腹脹、口部潰瘍、胃食道逆流、胃炎、口乾。
發生頻率不明：腸胃道潰瘍穿孔、後腹腔出血、嘔血、胃潰瘍、潰瘍性食道炎、次級腸阻塞。
肝膽異常：
少見：肝炎
發生頻率不明：肝毒性、肝腫大、黃疸。
皮膚、皮下組織異常：
常見：夜汗、濕疹、蕁麻疹、禿頭、紅斑、多汗症、皮膚乾燥。
少見：剝脫性皮炎、瘀血、臉部腫脹
發生頻率不明：結節性紅斑、皮膚潰瘍、瘀點、光敏感。
肌肉骨骼、結締組織異常：
常見：肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛。
少見：肌肉無力。
發生頻率不明：關節炎、關節腫脹。
腎臟及泌尿系統異常：
少見：尿困難、急尿、夜尿、頻尿。
發生頻率不明：腎衰竭、血尿、尿失禁。
生殖系統及乳房異常：
少見：乳房疼痛、男性女乳、勃起障礙。
全身性異常及注射部位情況：
常見：發熱。
少見：胸痛、臉部水腫、重力性水腫、類流感疾病、寒顫、身體不適。
身體檢查：
極常見：脂肪酶增加。
常見：血澱粉酶增加、丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、血液膽紅素增加、血液鹼性磷酸酶增加、 γ -羧胺轉移酶增加、血中肌酸磷酸激酶增加、血糖增加、體重減低、體重增加。
少見：血中乳酸脫氫酶增加、血糖下降、血中肌酸酐增加、血中尿素增加。
發生頻率不明：肌鈣蛋白減少、血鉀增加、血中非結合膽紅素增加。

7 藥物交互作用

7.1 nilotinib對藥物新陳代謝酵素與藥物傳輸系統的影響

體外試驗顯示，nilotinib是CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6及UGT1A1的競爭抑制劑，因此可能會增加由這些酵素排除的藥物濃度。體外試驗亦顯示，nilotinib可能會誘發CYP2B6、CYP2C8與CYP2C9，酵素的清除作用會降低藥物濃度。

此外，當健康受試者併用單劑量Tasigna及midazolam（一種CYP3A4基質）時，可增加midazolam暴露量達30%。健康受試者服用單劑量Tasigna並不會改變warfarin的藥物藥效學與藥物動力學（一種CYP2C9基質）。目前尚無體內試驗探討Tasigna是否具有誘發新陳代謝之能力。因此，當合併使用Tasigna與治療指數狹窄的CYP3A4代謝藥品時，應非常謹慎。

Nilotinib會抑制人類P-糖蛋白。若Tasigna與Pgp受質藥物一起使用，可能會增加此類藥物濃度，因此應格外小心。

7.2 抑制或誘發CYP3A4酵素的藥物

nilotinib係透過CYP3A4進行代謝，而同時使用強效CYP3A4抑制劑或誘發劑，可能會明顯增加或減低nilotinib的濃度。應避免同時使用Tasigna與強效CYP3A4抑制劑（請參閱藥物劑量和給藥方式(2.2)）。Tasigna與屬於強效CYP3A4誘發劑之其他藥物及草藥同時使用時，可能會降低nilotinib暴露量達到臨床相關程度。因此服用Tasigna之患者，若需同時使用其他替代治療藥物時，應選擇較不易誘發CYP3A4酵素的藥物。

Ketoconazole：在接受ketoconazole（一種CYP3A4抑制劑）每天一劑400毫克、連續6天的健康受試者中，會增加約3倍的nilotinib全身暴露量（曲線下面積）。（請參閱加註警語、警語與注意事項(5.7)）。

Rifampicin：在接受CYP3A4誘發劑rifampicin每天600毫克、連續12天的健康受試者中，會減少約80%的nilotinib全身暴露量（曲線下面積）。

7.3 抑制藥物傳輸系統的藥物

Nilotinib是排出轉運體（efflux transporter）P-glycoprotein（Pgp, ABCB1）的基質。若Tasigna與會抑制Pgp的藥物一起使用，可能增加nilotinib的藥物濃度，因此應格外小心。

7.4 可能延長QT間隔之藥物

應避免同時服用Tasigna以及可能延長QT間隔之藥物，如抗心律不整藥物（請參閱藥物劑量和給藥方式(2.2)）。

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

請參閱警語與注意事項(5.11)

Nilotinib已在受孕老鼠與兔子的胎兒器官形成過程中，分別給予口服劑量10、30、100 mg/kg/day與30、100、300 mg/kg/day，用來研究對胎兒一胎兒發展的影響。在老鼠中，給予100 mg/kg/day劑量的nilotinib（約為建議使用之人類劑量之曲線下面積的5.7倍），與母體毒性有關（妊娠體重、胎兒子宮重量、淨體重增加與食物攝取量的下降）。給予劑量 ≥ 30 mg/kg/day的nilotinib（約為建議使用之人類劑量曲線下面積的2倍），會導致再吸收與植入後流失等胎兒一胎兒毒性，並在100 mg/kg/day的劑量下減輕胎兒的體重。在兔子中，給予300 mg/kg/day劑量的母體毒性（根據曲線下面積，約為人類暴露量的一半）與死亡率、流產、妊娠體重減輕與食物攝取量減少有關。在300 mg/kg/day的給藥劑量下，可觀察到胎毒性（增加再吸收）與輕微的骨骼異常。nilotinib並不被認為具有致畸作用。

懷孕大鼠於胎兒器官形成期以及哺乳期餵食360 mg/m²劑量（約為根據體表面積計算取得之臨床劑量的0.7倍）之nilotinib會造成不良反應，包括孕期延長、斷奶前胎兒體重降低以及胎兒成熟時生育指數下降。餵食120 mg/m²之劑量（約為根據體表面積計算取得之臨床劑量的0.25倍）時，母鼠與胎兒均未出現不良反應。

目前Tasigna並無任何使用於孕婦的適當且具良好對照控制之研究。婦女在使用Tasigna時應建議避免懷孕。若在懷孕期間使用此藥物，或患者在服用藥物期間懷孕，應告知患者此藥物對胎兒的潛在危害（請參閱警語與注意事項(5.11)）。

8.3 授乳的母親

目前尚未知nilotinib是否會分泌至人體的乳汁中，一項針對哺乳老鼠進行的試驗，證明nilotinib會分泌至乳汁中。因為許多藥物會分泌至人類的乳汁中，且因為nilotinib在哺乳嬰兒身上的潛在嚴重不良反應，考量藥物對母親的重要性後，應決定是否終止哺乳嬰兒或停止使用Tasigna。

8.4 兒童使用

Tasigna使用於孩童的安全性和療效尚未獲得證實。

8.5 老年人使用

在Tasigna單一臨床試驗中，約30%為65歲(含)以上的患者。CML-CP: <65歲與 ≥ 65 歲之患者，在主要細胞遺傳學反應上並無差異。CML-AP: <65歲之患者的主要血液學反應率為31%，而 ≥ 65 歲之患者為15%。在 ≥ 65 歲與<65歲之患者中觀察到的安全性，並無太大差異。

8.6 心臟異常

在單一臨床試驗中，已排除曾有未控制或顯著之心血管疾病的患者，包括近期出現心肌梗塞、鬱血性心臟衰竭、不穩定之心絞痛或具臨床意義之心搏徐緩。有關心臟異常之患者需特別留意（請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2)）。

8.7 肝功能不全

肝功能不全患者的nilotinib暴露量會增加。在一項受試者為輕度至重度肝功能不全患者的研究中給予200毫克單劑量之Tasigna後，相較於對照組肝功能正常之受試者，輕度(Child-Pugh A級，介於5-6分)、中度(Child-Pugh B級，介於7-9分)及重度(Child-Pugh C級，介於10-15分)肝功能不全患者的平均曲線下面積分別平均增加35%、35%及56%。表6彙整了本研究所使用的Child-Pugh肝功能分級。肝功能不全患者建議使用較低的起始劑量，並且應密切監控患者之QT間隔（請參閱加註警語、藥物劑量和給藥方式(2)以及警語與注意事項(5.9)）。

表6 Child-Pugh肝功能分級

評估項目	異常程度	分數
腦病變程度	無	1
	1 或 2	2
	3 或 4	3
腹水	無	1
	輕微	2
	中度	3
總膽紅素(mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
血清白蛋白(g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
凝血原時間(延長之秒數)	<4	1
	4-6	2
	>6	3

8.8 腎功能不全

目前尚無針對腎功能不全患者進行的臨床試驗。但於臨床試驗中，已排除血清肌酸酐濃度高於正常範圍上限的1.5倍之受試者。

由於nilotinib及其代謝物並非經由腎臟排出身體，故可預期腎功能不全患者不會降低nilotinib的全身清除率。

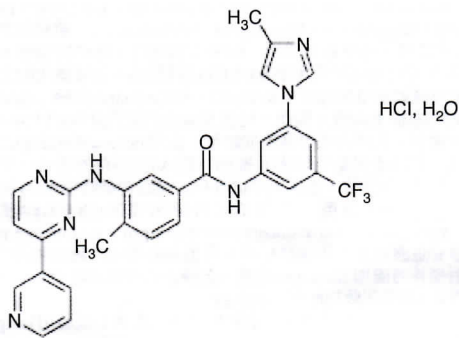
10 過量

迄今尚無使用過量的報告。在劑量超過的情況下，應觀察患者並給予適當的支持性療法。

11 說明

Tasigna (nilotinib) 是屬於「激酶抑制劑」藥理學種類的藥物。

Nilotinib藥物基質是一種單水合單鹽化合物，是白色至淡黃色至淡綠黃粉末，其無水分子式與分子量分別為C₂₀H₁₅F₃N₃O·HCl·H₂O與565.98。nilotinib在水溶液中的溶解度會隨pH值增加而遞減。nilotinib並不具旋光性。pKa1為2.1；pKa2為5.4。nilotinib的化學名稱為4-methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-benzamide, monohydrochloride, monohydrate。其結構顯示如下：



Tasigna (nilotinib)膠囊為口服使用，含有200毫克nilotinib鹼基(以hydrochloride、monohydrate方式存在)，且含有下述賦型劑：Colloidal silicon dioxide、Crospovidone、Lactose monohydrate、Magnesium stearate、Poloxamer 188。膠囊的成分為：明膠、紅色氧化鐵 (E 172)、黃色氧化鐵 (E 172)、二氧化鈦 (E 171)。

12 臨床藥理學

12.1 藥物作用機轉

Nilotinib是Bcr-Abl激酶的抑制劑。nilotinib會結合並穩定Abl蛋白激酶區的無活性構型。在活體內，nilotinib可抑制Bcr-Abl調控老鼠白血病細胞株與衍生自Ph+ CML患者之人類細胞株的增生。在檢測環境下，nilotinib能夠克服33例Bcr-Abl激酶突變導致之imatinib抗藥性中的32例。活體內，nilotinib可減低老鼠Bcr-Abl異種移植模式中的腫瘤大小。nilotinib可抑制下述激酶自我磷酸化的IC₅₀值如下：Bcr-Abl (20-60 nM)、血小板衍生生長因子(69 nM)、c-Kit (210 nM)、CSR-1R (125-250 nM)與DDR (3.7 nM)。

12.2 藥物動力學

吸收與分佈：

nilotinib在口服後3小時可到達最高血中濃度。使用nilotinib至恆定狀態時會呈現劑量相關性(dose-dependent)，當每日使用單劑量高於400毫克時，全身性暴露量的增加小於正比。使用400毫克nilotinib每天2次，nilotinib的血清暴露量35%，高於使用800毫克每日一次。當劑量由400毫克(每天2次)增加至600毫克(每天2次)時，nilotinib的暴露量並未相對增加。Nilotinib的生體可用性會隨服用食物而增加。相較於禁食的狀態，在攝取高脂肪食物30分鐘後，服用藥物的全身暴露量(曲線下面積)會增加82%。Nilotinib的血液-血漿比為0.68。根據體外實驗，nilotinib與血清蛋白質結合度約為98%。

藥物動力學、代謝及分泌：

經每日投藥的多劑量藥物動力學得知，排除此藥的半衰期約為17小時。受試者間的nilotinib曲線下面積個體間差異為32%至64%。在第8天前可達穩定狀態。比較第1次投藥與達到穩定狀態之間，每日服用一次的nilotinib，血清暴露量約增加兩倍，而每日服用2次則增加3.8倍。

健康受試者的主要代謝路徑為氧化(oxidation)及氫化作用(hydroxylation)。Nilotinib是血清中的主要循環成分。沒有一種代謝物有明顯的藥理活性。健康受試者在服用放射同位素標記單劑量nilotinib後，超過90%的劑量會在7天內排出體外，而其主要由糞便排泄(93%的劑量)。而原藥佔nilotinib劑量的69%。

年齡、體重、性別或種族並不會顯著影響nilotinib的藥物動力學。

藥物交互作用：

一項每日兩次各400毫克nilotinib併用每日一次或兩次各400毫克imatinib的第一階段試驗顯示，nilotinib的曲線下面積增加30%至50%，而imatinib則增加約20%。

12.4 QT/QTc延長

一項針對健康志願者、評估Tasigna對QT間隔之影響的安慰劑對照試驗發現，使用Tasigna和濃度相依型QT延長有關；自基期以來最大的平均安慰劑調整QTcF變化為18 msec (單尾95%信賴區間：26 msec)。在此健康志願者之QT試驗中，亦涵蓋一組陽性對照控制。在QT試驗中的血漿濃度高峰為26%，且低於在單一組別試驗之患者中觀察到的數值(請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2)及臨床試驗(14))。

12.5 藥物遺傳學

Tasigna可能會增加膽紅素濃度。一項針對97位患者的藥物遺傳學分析，評估UGT1A1多型性及其在Tasigna治療期間與高膽紅素血症間的潛在關係。在本試驗中，(TA)7/(TA)7基因型相較於(TA)6/(TA)6及(TA)6/(TA)7基因型，高膽紅素血症者顯著增加。在(TA)7/(TA)7基因型(UGT1A1*28)患者中，可觀察到最大的膽紅素增加(請參閱警語與注意事項(5.5))。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌物質、致突變作用或生育能力障礙

尚未進行過致癌性的研究。

Nilotinib在細菌致突變作用(安姆氏試驗)分析中不具致突變性，在人類淋巴球染色體結構變異測試中不具誘變性；在L5178Y老鼠淋巴球細胞中也不會誘發去氧核糖核酸傷害(慧星試驗)，在活體內使用兩劑口服治療且劑量高達2000 mg/kg/dose之大鼠骨髓微核分析中，亦不具誘變性。

對公大鼠或母大鼠和母兔之交配或生殖力並無影響，其中大鼠的使用劑量高達180 mg/kg(公鼠與母鼠分別約為人類患者建議劑量之曲線下面積的4至7倍)，而兔子的使用劑量高達300 mg/kg(約為人類患者建議劑量之曲線下面積的1.5倍)。Tasigna對人類生殖力的影響仍屬未知。在交配前期與交配期以及交配後，使用口服劑量20-180 mg/kg/day(約為人類患者建議劑量之曲線下面積的1至6.6倍) nilotinib於公鼠與母鼠，並持續使用劑量於受孕大鼠至妊娠第6天，發現各試驗劑量之nilotinib給藥組，均會增加著床後的流產與提前再吸收，並減低存活的胎兒數量且體型較小。

14 臨床試驗

曾執行一項單一公開性、多中心試驗，以評估Tasigna對具有imatinib抗藥性或藥物不耐症之慢性骨髓細胞白血病且有獨立慢性期與加速期患者的療效與安全性。「對imatinib治療有阻抗性」的定義包括無法達到下列反應：完全血液學反應(3個月內)、細胞遺傳學反應(6個月內)，或主要細胞遺傳學反應(12個月內)；或是在之前的細胞遺傳學或血液學反應後，出現病情惡化的情形。imatinib藥物不耐症的定義為在進入試驗時，因出現毒性及缺乏主要細胞遺傳學反應而終止治療。在截止資料收集時，一共招募280位至少追蹤6個月的CML-CP患者，以及105位至少追中4個月的CML-AP患者。在這些患者中，共有232位CML-CP和所有CML-AP患者可進行療效評估。在此試驗中，約50%的CML-CP和CML-AP患者為男性，80%以上為白人，且約30%為65歲以上的受試者。

大體上，有73%的患者為imatinib治療有阻抗性，而有27%的患者對imatinib耐受性不良。先前接受imatinib治療的時間中位數約為31個月。先前接受的治療包括：85%使用羟基尿、62%使用干擾素，以及8%使用幹細胞或骨髓移植。慢性期患者之前最高imatinib劑量的中位數為600毫克/天，加速期患者則是800毫克/天，在所有先前接受imatinib治療的患者中，有77%的患者，其最高使用劑量≥600毫克/天，而有44%的患者，其使用劑量≥800毫克/天。慢性期患者接受nilotinib治療的時間中位數為8.7個月，而加速期患者為5.6個月。

在慢性期慢性骨髓細胞白血病中的療效指標為未經確認的主要細胞遺傳學反應(MCyR)，包括完全與部分細胞遺傳學反應。

在加速期慢性骨髓細胞白血病中的療效指標為確認後的血液學反應(HR)，定義為完全血液學反應(CHR)或缺乏白血球過多症(NEL)的證據。慢性期與加速期慢性骨髓細胞白血患者反應率的報告列於表7。

表7 Tasigna對慢性骨髓細胞白血病的療效

細胞遺傳學反應率(未經確認) (%) ^a	慢性期 n=232
主要(95%信賴區間)	40% (33,46)
完全(95%信賴區間)	28% (22,34)
部分(95%信賴區間)	12% (8,16)
	加速期 n=105
血液學反應率(95%信賴區間) ^b	26% (18,35)
完全血液學反應率(95%信賴區間)	18% (11,27)
無白血球證據(95%信賴區間)	8% (3,15)

^a 細胞遺傳學反應標準。完全(0% Ph+中期)或部分(1%-35%)。細胞遺傳學反應係以各骨髓檢體中≥20中期細胞Ph陽性中期的百分比為基礎。

^b 血液學反應 = CHR + NEL (所有在4週後確認的反應)。

CHR (CML-CP)：WBC < 10x10⁹ /L、血小板 < 450,000/mm³、周邊血液中含芽細胞或前髓細胞、骨髓內 < 5%骨髓細胞+後骨髓細胞、周邊血液 < 20%嗜中性球，且未涉及髓外。

CHR (CML-AP)：嗜中性白血球 ≥ 1.5x10⁹/L、血小板 ≥ 100x10⁹/L、周邊血液中含髓性芽細胞、骨髓內 < 5%髓性芽細胞，且未涉及髓外。

NEL：與完全血液學反應相同的標準，但嗜中性白血球 ≥ 1.0x10⁹/L且血小板 ≥ 20x10⁹/L，且無輸血或出血。

反應的持續時間中位數尚未到達慢性期與加速期慢性骨髓細胞白血病的標準。依據目前的追蹤，59%的慢性期慢性骨髓細胞白血病且出現主要細胞遺傳學反應的患者，至少有6個月以上的反應期。依據目前的追蹤，63%的加速期慢性骨髓細胞白血病且出現確認之血液學反應的患者，至少有6個月以上的反應期。

在imatinib失敗後，在評估突變之CML患者中，19%的慢性期以及25%的加速期CML患者發現24種不同的BCR-ABL突變。出現多種與imatinib抗藥性有關之BCRABL突變的患者，會對Tasigna有反應，T315I除外。

在此試驗對imatinib具有抗藥性或藥物不耐症的慢性骨髓細胞白血病患者中，於穩定狀態下，相較於基期時的最大平均QTcF變化為10 msec。在2.1%的患者中觀察到相較於基期之QTcF > 60 msec，並在3位患者中(< 1%)觀察到QTcF > 500 msec。在臨床試驗中並未觀察到Torsade de pointes心室性心動過速發作(請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2)及臨床藥理學(12.4))。

16 藥品外觀、儲存與處置

Tasigna (nilotinib)膠囊為淡黃色不透明的硬膠囊，尺寸為0，印有紅色的「NVR/TKI」字樣。Tasigna膠囊以鋁箔包裝供貨。

裝有28個膠囊的鋁箔包裝。

各鋁箔包裝包括兩個各含有14個膠囊的鋁箔包裝板，提供早晨兩劑、間隔12小時之傍晚兩劑，並可持續使用7天。

Tasigna (nilotinib) 200毫克膠囊應儲存於30°C(86°F)，運送條件允許介於15°-30°C (59°-86°F)之間。

製造廠：

製造廠名稱：Novartis Pharma Stein AG

製造廠地址：Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland

國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basle, Switzerland

藥商：

藥商名稱：台灣諾華股份有限公司

藥商地址：臺北市仁愛路二段99號11樓

藥商電話：(02) 23416580

US PI 21-Aug-09

TWI-240510