

**泰息安**
**膠囊 150 毫克**
**膠囊 200 毫克**
**Tasigna**<sup>®</sup> Capsules 150 mg 200 mg

**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**
**新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病**
Tasigna (nilotinib)適用於治療新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病(Ph+ CML)成年患者。Tasigna之有效性的評估依據為主要分子學反應率與細胞遺傳學反應率[請參閱臨床試驗(14.1)]。相關的研究正在進行當中，必須獲得進一步的資料才能確認長期治療的結果。
**具阻抗性或耐受性不良之慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病**
Tasigna (nilotinib)適用於治療慢性期或加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(Ph+ 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[請參閱臨床試驗(14.2)]。Tasigna的有效評估依據為血液學反應及細胞遺傳學反應率[請參閱臨床試驗(14)]。尚未有對照組試驗顯示有改善疾病相關症狀或增加存活臨床效益。

**2 藥物劑量和給藥方式**
**2.1 建議劑量**
**新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病**
Tasigna的建議劑量為每日兩次口服 300 毫克[參見臨床藥理學(12.3)]。
**具阻抗性或耐受性不良之慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病**
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，患者不需補服劑量，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。若臨床有需要，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：**

QTc 的心電圖 > 480 msec	<ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>若 QTcF回復至&lt;450 msec，且為基期的 20 msec 內，則在 2 週內恢復至先前的劑量。</li><li>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。</li><li>若劑量減低至每日一次 400 毫克後，QTcF 回復至&lt;480 msec，則應停用 Tasigna。</li><li>每次調整劑量後，應約每 7 天重複進行一次心电图圖。</li></ol>
---------------------	--

骨體抑制：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)。

新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病，使用劑量為每日兩次 300 毫克	ANC <sup>b</sup> < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L 和 / 或血小板計數 < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"><li>停止 Tasigna 治療，並監測血球計數</li><li>若 ANC&gt;1.0 x 10<sup>9</sup>/L 與血小板&gt;50 x 10<sup>9</sup>/L，請在 2 週內恢復至先前的劑量</li><li>若血液計數持續偏低&gt; 2 週，請將每日兩次的劑量降低至每日一劑 400 毫克</li></ol>
具阻抗性或耐受性不良之慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病，使用劑量為每日兩次 400 毫克		

\*ANC = 絕對嗜中性白血球數目

關於脂肪酶、膽紅素、膽紅素和/或肝臟轉胺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)]。

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

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，應可考慮將劑量再次增加至每天 2 次，每次 300 毫克(新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病)或每次 400毫克(具阻抗性或耐受性不良之慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病)。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 級的膽紅素或肝臟轉胺酶上升，應中斷藥物劑量，而後恢復重劑量至每日一次 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胺酶濃度[請參閱警語與注意事項(5.4, 5.5)]以及使用於特殊族群(8.7)]。

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，應該考慮以下調降劑量的規則：

新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病，每日兩次 300 毫克	輕度、中度或重度*	先採用每日兩次 200 毫克的給藥方式，再依據患者的耐受性表現將劑量逐步提高至每日兩次 300 毫克
具阻抗性或耐受性不良之慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病，每日兩次 400 毫克	輕度或中度*	先採用每日兩次 300 毫克的給藥方式，再依據患者的耐受性表現將劑量逐步提高至每日兩次 400 毫克
	重度*	起始劑量為每日兩次 200 毫克，然後依據患者的耐受性表現先將劑量逐步提高至每日兩次 300 毫克，再逐步提高至每日兩次 400 毫克

\* 輕度 = 輕度肝功能不全(Child-Pugh Class A)；中度 = 中度肝功能不全(Child-Pugh Class B)；重度 = 重度肝功能不全(Child-Pugh Class C) [請參閱加註警語、警語與注意事項(5.9)、使用於特殊族群(8.7)]。

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 ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telitromycin、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，對具阻抗性或耐受性不良之費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的患者應考慮將劑量降低至每日一次300毫克，對新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病患者應考慮將劑量降低至每日一次200毫克。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、rifapentine、phenobarbital)。患者也應避免使用金絲桃草。根據 nilotinib 的非線性藥物動力學特性，與此類藥物併用時，提高 Tasigna 的劑量並無法彌補減損的曝藥量[請參閱藥物相互作用(7.2)]。

**3 劑型與劑量**
150 毫克紅色不透明之硬膠囊，並印有黑色的「NVR/BCR」字樣。
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 骨體抑制**
使用 Tasigna (nilotinib)治療，可能引起 3 / 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。骨體抑制一般為可逆性，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(2.2)]。

**5.2 QT 延長**
經過證明，Tasigna 可延長心室再極化，以透過測量體表心电图上與濃度相關的 QT 間隔來呈現[請參閱不良反應(6.1)、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、依臨床須要定期以及每次調整劑量後，執行心电图圖檢查[請參閱警語與注意事項(5.12)]。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**
在具阻抗性或耐受性不良之費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病且接受 nilotinib 治療的患者中曾有發生猝死的報告(n=867；0.6%)。在針對具阻抗性或耐受性不良之費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的患者所進行的擴大納入計劃中也曾通報類似的發生率。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。如果脂肪酶升高的現象伴有腹部症狀，則應暫停投藥，並考慮進行適當的診斷，以排除胰臟炎的可能性。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、天門冬胺酸轉胺酶/丙胺酸轉胺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[請參閱警語與注意事項(5.12)]。

**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[請參閱警語與注意事項(5.12)]。

**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、clarithromycin、haloperidol、methadone、moxifloxacin 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，針對需用會延長 QT 間隔或可強效抑制 CYP3A4藥物治療之患者應密切監測其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 曝露量會增加。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 全胃切除**
在全胃切除的患者中，nilotinib 的曝藥量會降低，對這類患者應考慮提高追蹤的頻率。對全胃切除的患者，或可考慮提高劑量或改採替代療法[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

**5.11 乳癌**
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，對含有乳糖產品伴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。

**5.12 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，包括脂質相關檢測。在基期、使用 7 天後、後續定期以及每次調整劑量時，應取得心电图圖資料[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。

<b>6 不良反應</b>	
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)]。	
骨體抑制[請參閱警語與注意事項(5.1)]	
QT 間隔延長[請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2)]	
猝死[請參閱加註警語、警語與注意事項(5.3)]	
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不同藥物的不良反應率，且可能無法反應實務中觀察到的比率。
**新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病**
以下數據係反映一項針對新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病患者，使用每日兩次300 毫克之建議劑量治療的隨機分組試驗(n=279)中 Tasigna 的曝藥狀況。每日兩次 nilotinib 300 毫克治療組中的中位治療時間為 18.6 個月。每日兩次 nilotinib 300 毫克治療組中的中位實際劑量強度為 593 毫克 / 日。
最為常見的(>10%)非血液學藥物不良反應包括皮疹、搔癢、頭痛、噁心、疲倦和肌痛。另外也曾觀察到上腹痛、禿髮、便秘、腹瀉、皮膚乾燥、肌肉痙攣、關節痛、周邊水腫和無力的反應，但較不那麼常見(≤ 10% 但>5%)，這些反應皆為輕至中度的反應，容易處理，並且不須降低劑量。有 1% 的患者發生胸膜與心包膜積水。有 0.4% 的患者發生胃腸道出血。在每日兩次 nilotinib 300 毫克治療組中，有 1 位患者(0.4%)出現 QTcF 較基期延長>60 毫秒的現象。並無任何患者出現絕對 QTcF >500 毫秒的現象。

最為常見的血液學藥物不良反應(所有級別)皆為骨髓抑制反應，包括：血小板減少症(17%)、嗜中性白血球減少症(15%)及貧血(7%)。第 3/4 級的實驗室檢查異常請參見表 7 。
有 7% 的患者因發生不良事件(不考慮發生原因)而停止治療。
**具阻抗性或耐受性不良之慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病**
在此單一開放性、多中心臨床試驗中，共有 438 位慢性期或加速期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病，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患者，接受每日兩次 400 毫克的治療(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(範圍1-502)及138天(範圍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次 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，最嚴重報告的藥物不良反應(>10%)為皮疹、搔癢、噁心、疲倦、頭痛、便秘、腹瀉與嘔吐。常見的嚴重藥物相關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，最嚴重報告的藥物相關不良反應(>10%)為皮疹、搔癢與便秘。常見的嚴重藥物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、顫內出血、脂肪肝濃度上升與發燒。
曾有猝死與 QT 間隔延長的報告。穩定狀態下之 QTcF 與基期相比較的最大平均變化為 10 毫秒。有 2.1% 的患者出現 QTcF 較基期延長>60 毫秒的現象，並有 3 位患者(<1%)出現 QTcF >500 毫秒的現象[請參閱加註警語、警語與注意事項(5.2 及 5.3)與臨床藥理學(12.4)]。
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。
**最常通報的不良反應**
表 5 及 6 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)。大於 10% 至少接受一劑 Tasigna 患者報告的不良反應，列表如下。

表 5：在新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病患者中最常通報的非血液學不良反應(不考慮與研究藥物是否相關)(在 Tasigna 300 毫克每日兩次治療組或 GLIVEC 400 毫克每日一次治療組中的發生率 ≥ 10%)<sup>a</sup>

身體系統與常用名詞	新確診之慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病患者				
	TASIGNA 300 毫克 每日兩次	GLIVEC 400 毫克 每日一次	TASIGNA 300 毫克 每日兩次	GLIVEC 400 毫克 每日一次	
	N=279	N=280	N=279	N=280	
所有級別	CTC 第 3/4 級 <sup>b</sup>	(%)			
皮膚與皮下組織異常	皮疹	36	16	<1	1
	搔癢	19	7	<1	0
	禿髮	10	5	0	0
	噁心	19	38	1	1
	便秘	15	4	0	0
	腹瀉	14	37	<1	2
胃腸道異常	嘔吐	9	22	0	<1
	上腹痛	15	10	<1	<1
	腹瀉	12	9	1	<1
	頭痛	28	16	3	<1
	疲倦	19	14	<1	1
全身性異常與投藥部位反應	發燒	10	12	0	0
	無力	11	9	<1	0
	周邊水腫	8	17	0	0
	肌痛	14	16	<1	0
	關節痛	15	13	<1	0
	肌肉痙攣	10	29	0	<1
肌肉骨骼與結締組織異常	四肢疼痛	9	13	0	<1
	背痛	12	10	<1	1
	呼吸道、胸腔與縱隔異常	12	9	0	0
感染與寄生蟲感染	咳嗽	19	15	0	0
	上呼吸道感染	13	9	0	0
眼睛異常	眼瞼水腫	1	14	0	<1

<sup>a</sup> 不包含實驗室檢查的異常

<sup>b</sup> NCI 不良反應通用術語標準， 3.0 版

表 6：在具阻抗性或耐受性不良之費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病且接受每日兩次Tasigna 400毫克治療的患者中最常通報的非血液學不良反應(不考慮與研究藥物是否相關)(在任一治療組中的發生率 ≥ 10%)<sup>a</sup>

身體系統與常用名詞	慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病		加速期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病		
	N=318	N=318	N=120	N=120	
	所有級別 (%)	CTC 第 3/4 級 <sup>b</sup> (%)	所有級別 (%)	CTC 第 3/4 級 <sup>b</sup> (%)	
皮膚與皮下組織異常	皮疹	33	2	28	0
	搔癢	29	<1	28	0
	噁心	21	<1	18	<1
胃腸道異常	便秘	21	<1	18	0
	腹瀉	22	3	19	2

神經系統異常	嘔吐	21	<1	10	0
	腹痛	11	1	13	3
	頭痛	31	3	21	2
	疲倦	28	1	16	<1
	發燒	14	1	24	2
	無力	14	0	12	2
全身性異常與投藥部位反應	周邊水腫	11	0	11	0
	肌痛	14	2	14	<1
	關節痛	18	2	16	0
	肌肉痙攣	11	<1	14	0
	骨骼疼痛	11	<1	13	<1
	四肢疼痛	13	1	16	2
肌肉骨骼與結締組織異常	背痛	10	<1	12	<1
	咳嗽	17	<1	13	0
	呼吸困難	11	1	8	3
呼吸道、胸腔與縱隔異常					
感染與寄生蟲感染	鼻咽炎	16	<1	11	0

<sup>a</sup> 不包含實驗室檢查的異常

<sup>b</sup> NCI 不良反應通用術語標準， 3.0 版

**實驗室檢查異常**
表 7 顯示，在至少接受一劑 Tasigna 患者中，出現治療中發生之第 3/4 級實驗室檢查異常之患者數的百分比。

	病患群			
	新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病	具阻抗性或耐受性不良的費城染色體陽性 白血病 - 慢性期	慢性骨髓性 白血病 - 慢性期	慢性骨髓性 白血病 - 加速期
	TASIGNA 300 毫克每日兩次 N=279 (%)	GLIVEC 400 毫克每日一次 N=280 (%)	TASIGNA 400 毫克每日兩次 N=318 (%)	TASIGNA 400 毫克每日兩次 N=120 (%)
血液學參數				
血小板減少症	10	9	28 <sup>1</sup>	37 <sup>2</sup>
嗜中性白血球減少症	12	20	28	37 <sup>3</sup>
貧血	4	5	8	23
生化參數				
脂肪酶升高	7	3	15	17
高血糖症	6	0	11	4
低磷血症	5	8	10	10
(總)膽紅素升高	4	<1	9	10
血清麩丙酮酸轉胺酶 (丙胺酸轉胺酶)升高	4	3	4	2
高血鉀症	2	1	4	3
低血鈉症	<1	<1	3	3
低血鉀症	<1	1	1	5
血清麩氨酸轉胺酶(天門冬胺酸轉胺酶)升高	1	1	1	1
白蛋白減少	0	0	1	1
低血鈣症	<1	0	1	4
鹼性磷酸酶上升	0	<1	1	3
肌酸酐升高	0	<1	<1	0

<sup>a</sup>NCI 不良反應通用術語標準 3.0 版

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

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

<sup>3</sup>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乃是參與 Tasigna 臨床研究患者於建議劑量下所通報的反應。這些藥物不良反應係依發生頻率(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5及6的常見事件(≥ 10%)也會通報。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：**
常見：毛囊炎。
不常見：上呼吸道感染(包括咽炎、鼻咽炎、鼻炎)、肺炎、泌尿道感染、腸胃炎。
發生頻率不明：敗血症、支氣管炎、疱疹病毒感染、念珠菌症、皮下膿瘍、肛門膿瘍、疔瘡、足癬。
**良性、惡性及狀態未明的腫瘤：**
常見：皮膚乳頭狀瘤。
發生頻率不明：乳頭狀瘤。
**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、淋巴細胞減少症。
發生頻率不明：血小板增多症、白血球增多症。
**免疫系統異常：**
發生頻率不明：過敏。
**內分泌疾病：**
不常見：甲狀腺機能亢進。
發生頻率不明：甲狀腺功能低下、繼發性副甲狀腺功能亢進、甲狀腺炎。
**代謝及營養異常：**
常見：電解質不平衡(包括低血鎂症、高血鉀症、低血鉀症、低血鈉症、低血鈣症、低血磷症、高血鈣症、高血磷症)、糖尿病、高血糖症、高膽固醇血症、高血脂症。
不常見：脫水、食慾下降、食慾增加。
發生頻率不明：高尿酸血症、痛風、低血糖、血脂異常。

**精神異常：**
常見：憂鬱症、失眠。
不常見：焦慮症。
發生頻率不明：定向感缺失、混亂狀態、逆行性健忘、煩躁不安。
**神經系統異常：**



常見：暈眩、感覺遲鈍、感覺異常。

不常見：腦出血、偏頭痛、喪失意識(包括暈厥)、震顫、注意力障礙、感覺過敏。

發生頻率不明：腦水腫、視神經炎、周邊神經病變、昏睡、感覺異常。

**眼睛異常：**

常見：眼睛出血、眼眶周圍水腫、眼睛瘙癢、結膜炎、乾眼。

不常見：視力減弱、視力模糊、視力下降、閃光幻覺、眼睛刺激。

發生頻率不明：視神經乳突水腫、複視、畏光、眼睛腫脹、臉炎、眼睛疼痛、脈絡膜視網膜病變、結膜出血、過敏性結膜炎、結膜充血、眼睛充血、眼睛表面疾病、鞏膜充血。

**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、耳鳴。

**心臟異常：**

常見：心絞痛、心律不整(包括房室傳導阻斷、心臟攪動、期外收縮、心房纖維顫動、心悸徐緩)、心悸、心電圖中 QT 延長。

不常見：心臟衰竭、心包膜積水、冠心病脈疾病、發紺、心雜音。

發生頻率不明：心肌梗塞、心室功能障礙、心包膜炎、射出分率降低。

**血管異常：**

常見：高血壓、潮紅。

不常見：高血壓危象、血腫。

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、鼻出血、咳嗽、發音困難。

不常見：肺水腫、肋膜積水、間質性肺病、胸胸膜痛、胸胸膜炎、咽喉痛、喉嚨不適。

發生頻率不明：肺動脈高壓、喘鳴。

**腸胃道異常：**

常見：胰臟炎、腹部不適症狀、腹脹、消化不良、脹氣。

不常見：腸胃出血、黑糞、口部潰瘍、胃食道逆流、胃炎、食道疼痛、味覺障礙、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、胃炎、痔瘡、橫膈膜裂孔疝氣、直腸出血、牙齒敏感、齒齦炎。

**肝膽異常：**

常見：肝功能異常。

不常見：肝炎、黃疸。

發生頻率不明：膽汁鬱滯、肝毒性、肝腫大。

**皮膚、皮下組織異常：**

常見：夜汗、濕疹、蕁麻疹、紅斑、多汗症、挫傷、痤瘡、皮膚炎、皮膚乾燥。

不常見：剝脫性皮炎、藥疹、皮膚瘙癢、瘰癧、臉部腫脹。

發生頻率不明：腸胃疼痛、皮膚潰瘍、掌跖紅腫疼痛症候群、瘀點、光敏感、水泡、皮膚囊腫、皮脂腺增生、皮膚萎縮、皮膚萎色、皮膚脫屑、皮膚色素過度沉着、皮膚細胞肥大。

**肌肉骨骼、結締組織異常：**

常見：骨骼疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、腹側劇痛。

不常見：肌肉骨骼僵硬、肌肉無力、關節腫脹。

發生頻率不明：關節炎。

**腎臟及泌尿系統異常：**

常見：頻尿。

不常見：解尿困難、急尿、夜尿。

發生頻率不明：腎衰竭、血尿、尿失禁、尿色異常。

**生殖系統及乳房異常：**

不常見：乳房疼痛、男性女乳、勃起障礙。

發生頻率不明：乳房硬塊、經血過多、乳頭腫脹。

**全身性異常及注射部位情況：**

常見：發熱、胸痛、疼痛(包括頸部疼痛與背痛)、胸部不適。

不常見：臉部水腫、重力性水腫、類流感疾病、寒顫、身體不適。

發生頻率不明：感覺發熱、局部水腫。

**身體檢查：**

常見：血中澱粉酶增加、r- 羧胺轉轉移酶增加、血中肌酸磷酸激酶增加、體重減低、體重增加。

不常見：血紅素降低、血中乳酸脫氫酶增加、血中尿素增加。
發生頻率不明：肌鈣蛋白減少、血中非結合膽紅素增加、血中胰島素增加、極低密度脂蛋白增加、血中副甲狀腺素增加、血壓上升。

### 6.3 上市後的使用經驗

在 Tasigna 核准後的使用期間曾有發生下列額外不良反應的報告。由於這些反應乃是由不特定大小之族群主動通報的反應，因此不太可能確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。在具阻抗性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病且使用 Tasigna 治療的患者中曾有發生腫瘤溶解症候群的病例報告。這些病例大部份都會出現惡性疾病惡化、白血球計數偏高及(或)脫水的現象。

## 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 CYP3A 代謝藥品時，應非常謹慎。

Nilotinib 會抑制人類 P- 糖蛋白。若 Tasigna 與 P-gp 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，可能會明顯增加或降低 nilotinib 的濃度。應避免同時使用 Tasigna 與強效 CYP3A4 抑制劑*(請參閱加註警語、藥物劑量和給藥方式*2.2*)、警語與注意事項*(5.2 及 5.7))。 Tasigna 與屬於強效 CYP3A4 誘發劑之其他藥物以及草藥同時使用時，可能會降低 nilotinib 暴露量影響臨床效果。因此，當合併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 會影響胃中 pH 值的藥物**

Nilotinib 的溶解度具有 pH 依賴性，在 pH 值較高的情況下，其溶解度會降低。像質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor)這類會抑制胃酸分泌並升高胃中 pH 值的藥物，可能會使 nilotinib 的溶解度降低，進而降低其生體可用率。在健康受試者中，將單次劑量 400 毫克的 Tasigna 和多重劑量每日 40 毫克的 esomeprazole（一種質子幫浦抑制劑)合併投予，會使 nilotinib 的 AUC 降低 34%。與此類藥物併用時，提高 Tasigna 的劑量並無法彌補減低的曝藥量。由於質子幫浦抑制劑對上胃腸道之 pH 值的影響會持續一段時間，因此，分開給藥可能也無法排除這種交互作用。將質子幫浦抑制劑與 Tasigna 併用時應謹慎。如果必須使用 H2 阻斷劑或制酸劑， H2 阻斷劑與 Tasigna 間或制酸劑與 Tasigna 間之投予應間隔至少數小時。不過，目前尚無任何臨床研究評估過 H2 阻斷劑或制酸劑對 nilotinib 之藥物動力

學的影響。

**7.4 抑制藥物傳輸系統的藥物**

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

**7.5 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*(請參閱加註警語、藥物劑量和給藥方式*2.2*)、警語與注意事項*(5.2 及 5.7))。

## 8 使用於特殊族群

**8.1 懷孕**

*請參閱警語與注意事項*(5.13)

根據其作用機制以及在動物試驗中的發現，孕婦使用 Tasigna 可能會對胎兒造成危害。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。

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，用來研究對胚胎-胎兒發展的影響。在老鼠中，給予 100 mg/kg/day 劑量的 nilotinib (約為一天使用兩次400毫克劑量之曲線下面積的5.7倍)，與母體毒性有關(妊娠體重、妊娠期宮重量、淨體重增加與食物攝取量的下降。給予劑量 ≥ 30 mg/kg/day 的 nilotinib(約為一天使用兩次 400 毫克之劑量曲線下面積的 2 倍)，會導致再吸收與植入後流失等胚胎-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，可觀察到胚胎毒性(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/m<sup>3</sup>劑量(約為根據體表面積計算取得之臨床劑量一天使用兩次400 毫克的 0.7 倍)的 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/m<sup>3</sup>之劑量(約為根據體表面積計算取得之臨床劑量一天使用兩次 400 毫克的 0.25 倍)時，母鼠與胎兒均未出現不良反應*(請參閱警語與注意事項*5.13*)*。

**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 Tasigna 會分泌至乳汁中。因為許多藥物會分泌到人類的乳汁中，且因為 Tasigna 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，應決定是否禁止哺乳嬰兒或停止使用該藥物。

**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 臨床試驗中(新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病患者，以及具阻抗性或耐受性不良之慢性期與加速期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的患者)， 65 歲(含)以上的患者約佔 12% 及 30%。

新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病患者：在< 65 歲與 ≥ 65 歲之患者，其主要分子學反應上並無差異。

具阻抗性或耐受性不良之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的患者：在< 65 歲與 ≥ 65 歲之患者，其主要細胞遺傳學反應上並無差異。

具阻抗性或耐受性不良之加速期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的患者：< 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。有相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施予 200 毫克單劑量的 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 8 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/QTc*(請參閱加註警語、藥物劑量和給藥方式*2.2*)以及警語與注意事項*(5.9*)*。

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
凝血酶原時間(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。

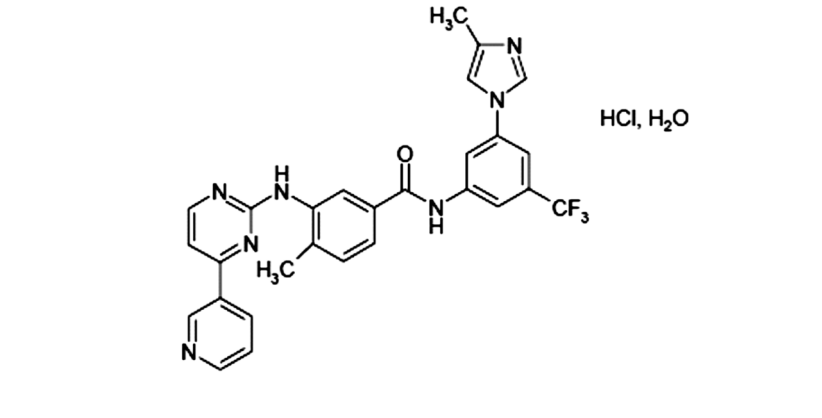
## 10 過量

曾有將不確定數量之 Tasigna 膠囊與酒或其它藥物合併服用而造成 nilotinib 使用過量的報告。所發生的事件包括嗜中性白血球減少症、嘔吐及嗜睡。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酸化合物，是白色至淡黃色至淡綠黃粉末，其單水合單鹽酸化合物之分子與分子量分別為 C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · H<sub>2</sub>O 與 584。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，其 pKa 為 2.1；pKa 為 5.4。

Nilotinib的化學名稱爲4-methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino-benzamide, monohydrochloride, monohydrate。其結構圖示如下：



Tasigna (nilotinib)膠囊為口服使用，含有 150 毫克及 200 毫克 nilotinib 鹼基(以 hydrochloride 或 monohydrate 方式存在)，且含有下述鹽劑型：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)、黑色氧化鐵(E 172)及二氧化鈦(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。在活體外，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 IC<sub>50</sub> 值如下：Bcr-Abl (20-60 nM)、血小板衍生生長因子(69 nM)、c-Kit (210 nM)、CSF-1R (125-250 nM)與 DDR (3.7 nM)。

**12.3 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成正比。使用 400 毫克 nilotinib 每天 2 次後， nilotinib 的血清暴露量 35%，高於使用 800 毫克每日一次，以 400 毫克每日兩次之給藥方式投予 Nilotinib 後所達到的穩定狀態曝藥量要比 300 毫克每日兩次的給藥方式高出 13%。在 12 個月期間， nilotinib 的平均穩定狀態低谷濃度與尖峰濃度皆未改變。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 與血清白蛋白結合度約為 98%。在全胃切除的患者中，和未進行手術的患者相比較， nilotinib 的中位穩定狀態低谷濃度會降低 53% *(請參閱警語與注意事項*5.10*)*。

**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 次投藥與達到恆定狀態之間，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。

健康受試者在服用經放射性同位素標記單劑量 nilotinib 後，超過 90% 的劑量會在 7 天內排出體外，而其主要經由糞便排出(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 和濃度相似型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% 上信賴區間；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*)及不良反應*(6.1*)*。

**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或(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**

尚未在 nilotinib 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醣核酸傷害(慧星試驗)，在活體內使用兩次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每天兩次 400 毫克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 (約為每天兩次 400 毫克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 (約為每天兩次 400 毫克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，均會增加者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

**14.1 新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病**

曾執行一項開放性、多中心、隨機分組試驗，針對新經細胞遺傳學評估確定診斷的慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病成年患者比較 Tasigna 與 Gleevec® (imatinib mesylate)錠劑的療效。患者都是在最近六個月內確定診斷，且先前除了羥基尿素及(或) anagrelide 之外並未接受過針對慢性期慢性骨髓性白血病的治療。一共針對 846 位患者進行療效評估：imatinib 400 毫克每日一次治療組有 283 位患者， nilotinib 300 毫克每日兩次治療組有 282 位患者， nilotinib 400 毫克每日兩次治療組有 281 位患者。Imatinib 治療組中的年齡中位數為 46 歲，兩個 nilotinib 治療組則皆為 47 歲，且在 imatinib 400 毫克每日一次、 nilotinib 300 毫克每日兩次與 nilotinib 400 毫克每日兩次治療組中分別有 12%、13% 及 10% 之患者的年齡 ≥ 65 歲。所有治療組中的男性受試者都略多於女性受試者(imatinib 400 毫克每日一次、 nilotinib 300 毫克每日兩次與 nilotinib 400 毫克每日兩次治療組中的男性比例分別為 56%、56% 與 62%)。在所有患者中，有超過 60% 為白種人，並有 25% 為亞洲人。當 846 位患者都完成 12 個月的治療(或提早停止治療)時即進行主要的數據分析。三個治療組的治療時間中位數皆為 18.6 個月。這項研究目前仍在進行當中。

主要的療效指標為開始使用研究藥物 12 個月後的主要分子學反應(MMR)。MMR 的定義為利用即時定量聚合酶連鎖反應(RC-PCR)檢測而得的國際量法 BCR-ABL/ABL 比值(%) ≤ 0.1%，相當於 BCR-ABL 轉錄基合之數對數比標準基礎值之對數降低 ≥ 3。療效終點指標的評估結果如以下的表 9 所示。Nilotinib 治療組有兩位患者惡化至加速期或急性轉化期， imatinib 治療組則有 17 位患者惡化至加速期或急性轉化期。

	TASIGNA 300 毫克每日兩次	GLIVEC 400 毫克 每日一次
	N=282	N=283
治療 12 個月後達到主要分子學反應(MMR)的病患比例(95% CI)	44% (38.4, 50.3)	22% (17.6, 27.6)
P 值 <sup>a</sup>		<0.0001
治療 12 個月內達到完全細胞遺傳學反應(CCyR) <sup>b</sup> 的病患比例(95% CI)	80% (75.0, 84.6)	65% (59.2, 70.6)

<sup>a</sup> CMH 檢定法，依 Sokal 危險群分層

<sup>b</sup> 完全細胞遺傳學反應(CCyR)：費城染色體陽性分裂中期細胞的比例為0%。細胞遺傳學反應的評估依據為在各骨髓體體的 ≥ 20 個分裂中期細胞中，費城染色體陽性分裂中期細胞所佔的比例。

**14.2 具阻抗性或耐受性不良之慢性期與加速期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的患者**
曾執行一項單一、開放性、多中心試驗，以評估 Tasigna(每日兩次 400 毫克)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 位至少追蹤 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。

整體來說，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% 使用羥基尿、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