NOVARTIS

泰息安 膠囊 150 毫克 200 毫克

Tasigna® Capsules 150mg 200mg

衛署藥輸字第 025317 號
衛署藥輸字第 024834 號

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 Tasigna 前應定期監測低血鉀症或低血鎂症並改善症狀 (5.2)。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電圖，以監測 QTc 波 (5.2, 5.3, 5.7, 6)。**
- **使用 nilotinib 的病人曾有猝死的報告 (5.3)。Tasigna 不應使用於低血鉀症、低血鎂症或 QT 延長症候群的病人 (4, 5.2)。**
- **避免同時使用已知會延長 QT 間隔的藥物以及強效 CYP3A4 抑制劑 (5.8)。**
- **避免在服用藥物前 2 個小時與服用藥物後 1 個小時攝取食物 (5.9)。**

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成年及兒童病人

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) 成年及 1 歲 (含) 以上兒童病人。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 (13)]*。

具抗藥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成年病人

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 (Ph+CML) 成年病人，且該病人至少有過一次對先前的治療 (包括 imatinib) 有抗藥性或耐受性不良的經驗。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 (13)]*。尚未有對照組試驗顯示有改善疾病相關症狀或增加存活的臨床效益。

具抗藥性或耐受性不良之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病兒童病人

治療慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病 (Ph+CML) 1 歲 (含) 以上兒童病人，且該病人至少有過一次對先前的酪氨酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治療有抗藥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

新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病成年病人

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)]*。

具抗藥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性白血病成年病人

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。

新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病，或具抗藥性或耐受性不良之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病兒童病人

Tasigna 的建議劑量為 230 mg/m² 每日兩次，四捨五入取最接近 50 mg 之單位劑量 (最大單次劑量 400 mg) (請參閱表 1)。如果需要，可以合併不同劑量的 Tasigna 硬膠囊，達到所需的劑量。若觀察到臨床效益則病人應持續接受治療，直到出現不能接受的毒性反應為止。

表 1 兒童病人 Tasigna 用藥劑量 (230 mg/m² 每日兩次，最大單次劑量 400 mg)

體表面積 (BSA)	單次劑量	每日總量
不超過 0.32 m²	50 mg	100 mg
0.33 – 0.54 m²	100 mg	200 mg
0.55 – 0.76 m²	150 mg	300 mg
0.77 – 0.97 m²	200 mg	400 mg
0.98 – 1.19 m²	250 mg	500 mg
1.20 – 1.41 m²	300 mg	600 mg
1.42 – 1.63 m²	350 mg	700 mg
≥ 1.64 m²	400 mg	800 mg

Tasigna 應每天使用 2 次，2 次使用的間隔約 12 小時，而且須空腹服用。服藥前至少兩小時與服藥後至少一小時內皆不得進食。建議病人膠囊應整顆和水吞服。*[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.9) 與臨床藥理學 (12.3)]*。

對無法吞嚥膠囊的病人，可將每顆膠囊的內容物混撒在一茶匙的蘋果泥中。應立即 (15 分鐘內) 將混合物服下，且不可存放供下次使用 *[請參閱臨床藥理學 (12.3)]*。

若符合臨床適應症，Tasigna 可與造血生長因子一起使用，如紅血球細胞生成素或顆粒性白血球刺激因子 (G-CSF)。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 2 QT 間隔延長的劑量調整

QTc 的心電圖 > 480 msec	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，則將成年病人劑量減低至每天一次 400 毫克，兒童病人劑量減低至每天一次 230 mg/m²。 4. 若成年病人劑量減低至每日一次 400 毫克或兒童病人劑量減低至每天一次 230 mg/m² 後，QTcF 仍 >480 msec，則應停用 Tasigna。 5. 每次調整劑量後，應約每 7 天重複進行一次心電圖。

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)，而停用 Tasigna 或減低其劑量 (表 3)。

表 3 嗜中性白血球減少症及血小板減少症之劑量調整

成年病人： 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 具抗藥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* < 1.0 x 10⁹/L 和 / 或血小板計數 < 50 x 10⁹/L	1. 停止 Tasigna 治療，並監測血球計數 2. 若 ANC>1.0 x 10⁹/L 與血小板 >50 x 10⁹/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，請將每日兩次的劑量降低至每日一劑 400 毫克
兒童病人： 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 230 mg/m² 每日兩次 具抗藥性或耐受性不良之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓細胞白血病，使用劑量為 230 mg/m² 每日兩次	ANC* < 1.0 x 10⁹/L 和 / 或血小板計數 < 50 x 10⁹/L	1. 停止 Tasigna 治療，並監測血球計數 2. 若 ANC>1.5 x 10⁹/L 與血小板 >75 x 10⁹/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，請將每日兩次的劑量降低至每日一劑 230 mg/m² 4. 若劑量降低後血液計數仍偏低，應考慮停止治療

*ANC = 絕對嗜中性白血球數目

關於脂肪酶、澱粉酶、膽紅素和 / 或肝臟轉胺酶濃度上升時的劑量調整，請參閱表 4 *[請參閱不良反應 (6.1)]*。

表 4 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	成年病人： 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
	兒童病人： 1. 停用 Tasigna，直到血清脂肪酶或澱粉酶回復至 ≤ 1 級 2. 若原先使用劑量為每日兩劑 230 mg/m²，則恢復至每日一劑 230 mg/m² 的治療；若原先使用劑量為每日一劑 230 mg/m²，則應停止治療
成年病人膽紅素上升 ≥ 3 級和兒童病人膽紅素上升 ≥ 2 級	成年病人： 1. 停用 Tasigna，並監測膽紅素 2. 若膽紅素恢復至 ≤ 1 級，則恢復每日一劑 400 毫克的治療
	兒童病人： 1. 停用 Tasigna，直到膽紅素回復至 ≤ 1 級 2. 若原先使用劑量為每日兩劑 230 mg/m²，則恢復至每日一劑 230 mg/m² 的治療；若原先使用劑量為每日一劑 230 mg/m²，而且需時超過 28 天才恢復至第 ≤ 1 級，則應停止治療
肝臟轉胺酶上升 ≥ 3 級	成年病人： 1. 停用 Tasigna，並監測肝臟轉胺酶 2. 若肝臟轉胺酶回復至 ≤ 1 級，則恢復每日一劑 400 毫克的治療
	兒童病人： 1. 停用 Tasigna，直到膽紅素回復至 ≤ 1 級 2. 若原先使用劑量為每日兩劑 230 mg/m²，則恢復至每日一劑 230 mg/m² 的治療；而且需時超過 28 天才恢復至第 ≤ 1 級，則應停止治療

其他非血液學毒性：

表 5 其他非血液學毒性的劑量調整

其他臨床上出現中度或重度的非血液學毒性	成年病人： 1. 停用 Tasigna，直到毒性緩解 2. 若原先使用劑量為 300 毫克每日兩次新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病或 400 毫克每日兩次具抗藥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，恢復至每日一次 400 毫克 3. 如果之前的劑量是 400 毫克每日一次，則應停止治療 4. 若臨床上許可，可考慮將劑量再次增加至每日兩次 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 400 毫克 (具抗藥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)
	兒童病人： 1. 停用 Tasigna，直到毒性緩解 2. 若原先使用劑量為每日兩次 230 mg/m²，則恢復至每日一次 230 mg/m² 的治療；若原先使用劑量為每日一次 230 mg/m²，則應停止治療 2. 若臨床上許可，可考慮將劑量再次增加至每日兩次 230 mg/m²

肝功能不全：

儘可能考慮使用替代療法，若肝功能不全病人必須服用 Tasigna，應該考慮以下調降劑量的規則：

表 6 肝功能不全 (基期的評估結果) 成年病人的劑量調整

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，再依據病人的耐受性表現將劑量逐步提高至每日兩次 300 毫克
具抗藥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，再依據病人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，然後依據病人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) *[請參閱警語與注意事項 (5.10)、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、telithromycin、voriconazole)。避免使用葡萄柚產品因其可能也會增加 nilotinib 的血清濃度。如果必須使用上述藥物治療，應先中止 Tasigna 的治療。若病人必須同時使用強效 CYP3A4 抑制劑，依據藥物動力學試驗，對具抗藥性或耐受性不良之費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病病人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病人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 抑制劑之病人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 抑制劑的病人，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 5.8) 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)。應告知病人避免使用金絲桃草，因其可能降低 Tasigna 濃度。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 延長症候群的病人 *[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。病人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 (2.2)]*。

5.2 QT 延長

經過證明，Tasigna 可延長心室再極化，以透過測量體表心電圖上與濃度相關的 QT 間隔來呈現 *[請參閱不良反應 (6.1), 臨床藥理學 (12.6)]*。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、癲癇和 / 或死亡。應在基期、開始 Tasigna 治療 7 天後、依臨床須要定期以及每次調整劑量後，執行心電圖檢查 *[請參閱警語與注意事項 (5.15)]*。

Tasigna 不應使用於罹患低血鉀症、低血鎂症或 QT 延長症候群的病人。開始 Tasigna 治療前應定期測量電解質、血鈣及血鎂濃度。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 (5.8) 以及食物效應 (5.9)]*。低血鉀與低血鎂症可能強化 QT 延長的效應 *[請參閱電解質異常 (5.7) 及監測實驗室測試 (5.15)]*。

5.3 猝死

在具抗藥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 治療的病人中曾有發生猝死報告的比例為 0.3% (總病人數為 5,661)。在針對具抗藥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病人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 心臟和動脈血管阻塞事件

一項針對新診斷 CML 病人的隨機分配臨床試驗，及上市後報告中，曾觀察到接受 nilotinib 治療病人的心血管報告事件 (包括動脈血管閉塞性事件)。臨床試驗的中位時間在治療第 60 個月時的心血管事件，包括動脈血管阻塞事件，在每日服用 2 次 Tasigna 300 毫克和 400 毫克組別的病人分別為 9.3% 和 15.2%，而 imatinib 組為 3.2%。這些心血管事件的個案，包括缺血性心臟疾病相關事件（每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和 400 毫克的組別分別為 5.0 % 和 9.4 %，而 imatinib 組為 2.5 %），週邊動脈阻塞性疾病 (每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和 400 毫克的組別分別為 3.6% 和 2.9%，而 imatinib 組為 0 %)，缺血性腦血管事件（每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和 400 毫克的組別分別為 1.4% 和 3.2 %，而 imatinib 組為 0.7%）。若發生心血管事件的急性徵兆或症狀，建議病人立即就醫。應對病人的心血管狀態進行評估，使用 Tasigna 治療期間應根據標準指南 *[請參閱藥物劑量和給藥方式]* 監測心血管危險因子，並給予積極處置。

5.5 胰臟炎和血清脂肪酶升高

Tasigna 會導致血清脂肪酶增加。過去有胰臟炎病史的病人具有較高的血清脂肪酶上升風險。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。

5.6 肝臟毒性

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的肝臟毒性。兒童病人發生第 3 至第 4 級膽紅素、天門冬胺酸轉胺酶及丙胺酸轉胺酶升高之頻率高於成年病人。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 (5.15)]*。

5.7 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 前及治療期間，應改善電解質異常，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 (5.15)]*。

5.8 藥物相互作用

避免 Tasigna 與可能增加 Tasigna 曝藥量的藥品併用 (如：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，應先中止 Tasigna 的治療。若無法中斷 Tasigna 治療，針對需使用會延長 QT 間隔或可強效抑制 CYP3A4 藥物治療之病人應密切監測其 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)]*。

5.9 食物效應

Nilotinib 的生體可用率會因為食物而增加。因此 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。同時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)]*。

5.10 肝功能不全

肝功能不全病人的 nilotinib 暴露量會增加。輕度至重度肝功能不全病人使用較低的起始劑量，並且應頻繁地監控病人之 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)]*。

5.11 腫瘤溶解症候群

具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓細胞白血病病人使用 Tasigna 治療，曾有腫瘤溶解症候群的案例報告，多數個案的表現為惡性疾病的進展、高白血球計數和 / 或脫水。由於可能發生腫瘤溶解症候群，在開始 Tasigna 治療前應維持充足的水分並改正尿酸濃度。

5.12 出血

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病人，比較 Tasigna 與 imatinib 的隨機分組試驗，發生 Grade 3 或 Grade 4 出血在每日服用兩次 Tasigna 300 毫克的組別為 1.1%；每日服用兩次 Tasigna 400 毫克的組別為 1.8%；而 imatinib 組為 0.4 %。胃腸道出血在每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和每日服用兩次 400 毫克的組別分別為 2.9% 和 5.1 %，而 imatinib 組為 1.4%。Grade 3 或 Grade 4 事件在每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和每日服用兩次 400 毫克的組別分別為 0.7% 和 1.4%，imatinib 組未發生。

5.13 全胃切除

由於全胃切除的病人，nilotinib 的曝藥量會降低。對這類病人應提高監測的頻率。對全胃切除的病人，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)]*。

5.14 乳糖

由於膠囊中含有乳糖，故不建議患有下列疾病的病人使用 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。

5.15 監測實驗室測試

病人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。應於治療前及之後定期檢查化學檢驗，包括電解質、鈣、鎂、肝臟酵素、脂質及血糖相關檢測。在基期、使用 7 天後、後續定期以及每次調整劑量時，應取得心電圖資料 *[請參閱警語與注意事項 (5.2)]*。開始 Tasigna 治療的第一年應定期監測血脂及血糖，並於慢性治療期至少每年監測一次。若需治療血脂升高而與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (降血脂類藥物) 併用，由於某些 HMG-CoA 還原酶抑制劑經由 CYP3A4 途徑代謝，應於治療開始前評估潛在的藥物交互作用 *[請參閱藥物交互作用 (7.1)]*。開始 Tasigna 治療前應評估血糖值，並視臨床需求於治療期間監測血糖，若檢驗結果得以進行治療，醫師應採用當地標準作業及治療指引。

5.16 對兒童病人生長與發育的影響

接受 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制劑治療的兒童病人可能會發生與生長及發育相關的不良反應。接受 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制劑長期治療對兒童病人的長期影響尚不明，因此應監測接受 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制劑治療之兒童病人的生長及發育狀況。

5.17 胚胎 - 胎兒毒性

妊娠安全分類 D

Tasigna 使用於孕婦時，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 nilotinib 低於預期人體建議劑量，發現會造成胚胎毒性。若在懷孕期間使用此藥物，或病人在服用藥物期間懷孕，應告知病人此藥物對胎兒的潛在危害。具生育能力之女性在服用 Tasigna 期間應避免懷孕 *[請參閱使用於特殊族群 (8.1)]*。

5.18 體液滯留

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病人的隨機分組試驗，嚴重的 (Grade 3 或 Grade 4) 體液滯留發生率在每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和每日服用兩次 400 毫克的組別分別為 3.9% 和 2.9%；而 imatinib 組為 2.5%。積液（包括胸水，心包積液，腹水）或肺水腫，觀察其發生率在每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和每日服用兩次 400 毫克的組別分別為 2.2% 和 1.1%；而 imatinib 組為 2.1%，嚴重的 (Grade 3 或 Grade 4) 積液在每日服用兩次 Tasigna 300 毫克和每日服用兩次 400 毫克的組別分別為 0.7% 和 0.4% ，imatinib 組未發生。上市後報告也觀察到相似的事件。使用 Tasigna 治療期間，監測病人嚴重液體滯留（如非預期的體重迅速增加或腫脹）的跡象和呼吸系統或心臟損傷症狀（呼吸急促）; 評估病人的病因和提供適當的治療。

5.19 B 型肝炎再活化

B 肝病毒慢性帶原的病人在接受 BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI) (例如：nilotinib) 後可能發生 B 型肝炎再活化。在某些接受 BCR-ABL TKI 類藥物治療的案例中，出現過因急性肝臟衰竭或猛暴性肝炎而導致肝臟移植或死亡的結果。

病人在開始接受 nilotinib 治療前應檢測是否有 B 型肝炎感染。而正在接受 nilotinib 治療的病人應有 B 型肝炎感染檢測的基準值以辨別慢性病毒帶原者。血清學檢測為 B 型肝炎陽性的病人 (包括有活動性疾病的病人) 應在開始治療前諮詢肝臟疾病和 B 型肝炎治療的專家，而在治療期間檢測為 B 型肝炎感染陽性的病人也應諮詢肝臟疾病和 B 型肝炎治療專家。需要 nilotinib 治療的 B 型肝炎帶原者應於治療期間和結束治療後的幾個月內密切監測活動性 B 型肝炎感染的徵象和症狀。

5.20 達到持續深層分子學反應的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病人之特殊監測

符合停止治療的資格

確認表現典型的 BCR-ABL 基因轉錄 (e13a2/b2a2 或 e14a2/b3a2) 之合適病人，可考慮停止治療。病人必須有典型 BCR-ABL 基因轉錄才可進行 BCR-ABL 濃度定量、評估分子學反應深度，及判定停止 Tasigna 治療後失去分子學緩解效果的可能性。

停止治療的病人之監測

必須採用經確效可測量分子學反應，且敏感性至少 MR4.5 之定量診斷檢測法，監測符合停止治療資格病人的 BCR-ABL 基因轉錄量。並於停止治療前與停止治療過程中評估 BCR-ABL 基因轉錄量 *[請見藥物劑量與給藥方式及臨床試驗章節]*。

失去主要分子學反應 (MMR) 或經確認失去 MR4.0 (連續兩次且相隔至少 4 週之測量結果證實失去 MR4.0)，將啟動病人在已知失去緩解效果後 4 週內重新進行治療。必須密切監測 BCR-ABL 基因轉錄量並完成血液分類計數，以偵測失去緩解效果之可能性 *[請見藥物劑量與給藥方式及臨床試驗章節]*。

5.21 特殊族群

兒童病人

長期使用 Tasigna 治療兒童病人的長期影響尚不清楚。使用 Tasigna 治療慢性期兒童病人，曾有生長遲緩案例報告。建議密切監測 Tasigna 治療下兒童病人的生長情況。

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)]*。

- 骨髓抑制 *[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)]*
- 心臟和動脈血管阻塞事件 *[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.4)]*
- 胰臟炎和血清脂肪酶上升 *[請參閱警語與注意事項 (5.5)]*
- 肝毒性 *[請參閱警語與注意事項 (5.6)]*
- 電解質異常 *[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.7)]*
- 出血 *[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.12)]*
- 體液滯留 *[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.17)]*

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成年病人

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成年病人，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 61 個月 (範圍 0.1 - 71 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、禿髮和肌痛。另外也曾觀察到上腹痛、便秘、腹瀉、皮膚乾燥、肌肉痙攣、關節痛、腹痛、周邊水腫、嘔吐和無力的反應，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。

在每日兩次 nilotinib 300 毫克治療組中，有 1 位病人 (0.4%) 出現 QTcF 較基期延長 >60 毫秒的現象。使用試驗藥物期間並無任何病人出現絕對 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 (18%)、嗜中性白血球減少症 (15%) 及貧血 (8%)。第 3/4 級的實驗室檢查異常請參見表 7。

有 10% 的病人因發生不良反應 (未考慮與試驗藥物是否相關) 而停止治療。

具抗藥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成年病人

在此單一開放性、多中心臨床試驗中，共有 458 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) 有抗藥性或耐受性不良病人，接受每日兩次 400 毫克的治療 (CML-CP=321、CML-AP=137)。

這些正值慢性期及加速期的慢性骨髓性白血病成年病人，其治療天數的中位數分別為 561 天 (範圍 1-1096) 及 264 天 (範圍 2-1160)。慢性期與加速期病人的劑量強度中位數分別為 789 mg/day (範圍 151 - 1110) 及 780 mg/day (範圍 150 - 1149)，且相當於計畫的每日兩次 400 毫克。

CML-CP 病人的累積中斷劑量天數中位數為 20 天 (範圍 1-345)，且 CML-AP 病人的中斷劑量天數中位數為 23 天 (範圍 1-234)。

在 CML-CP 病人中，最常見的非血液學藥物不良反應 (>10%) 為皮疹、搔癢、噁心、疲倦、頭痛、便秘、腹瀉、嘔吐及肌痛。常見的嚴重藥物相關不良反應 (>1% 與 < 10%) 為血小板減少症、嗜中性白血球減少症及貧血。

在 CML-AP 病人中，最常見的非血液學藥物相關不良反應 (>10%) 為皮疹、搔癢與疲倦。常見的嚴重藥物不良反應 (>1% 與 < 10%) 為血小板減少症、嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少症合併發燒、肺炎、白血球減少症、顱內出血、脂肪酶濃度上升與發熱。

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 4.1% 的病人出現 QTcF 較基期延長 >60 毫秒的現象，並有 4 位病人 (<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 (12.6)]*。

在 16% CML-CP 和 10% CML-AP 病人中，曾觀察到因藥物不良反應而停藥的情形。

接受 imatinib 治療但分子學反應降低的對數效果未高於或等於 4.5 之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病病人

來自隨機分配、開放性、第 III 期臨床試驗，試驗對象為慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病男性及女性成人病人，於接受 imatinib 治療兩年後，接受 Tasigna 400 mg 每日兩次，相較於 imatinib 400 mg 或 600 mg 每日一次為期 48 個月，隨機分配至 imatinib 組的病人會接受與隨機分配前相同的 imatinib 劑量，Tasigna 組的藥物暴露時間中位數為 47.2 個月，imatinib 組的 400 mg 與 600 mg 劑量組別則分別為 37.0 個月與 26.7 個月。

Tasigna 組中至少 20% 的病人，發生頻率高於 imatinib 組的藥物不良反應為頭痛、皮疹與搔癢。TASIGNA 組發生造成治療停止以及必須調整 / 中斷劑量之不良反應事件的病人比例高於 imatinib 組。Tasigna 組常出現膽紅素與轉氨酶濃度增加的通報案例。

至 48 個月的截止日為止，共發生 3 件治療期間死亡案例 (Tasigna 組 2 件以及 imatinib 組 1 件)。3 位病人於停止治療藥物超過 28 天後死亡 (Tasigna 組 1 位以及 imatinib 組 2 位)。

第 8 天時，4 位接受 Tasigna 治療之病人的 QTc 間隔 > 450 ms。並無病人出現 QTc 間隔 > 480 ms 的情形。8 位病人 (7.9%) 的 QTc 間隔自基期以來增加 > 30 ms。Tasigna 組無病人出現 QTc 延長 > 60 ms。

最常見的不良反應

表 7 及 8 顯示治療中 (不考慮與研究藥物是否相關) 出現之不良反應的成年病人百分比 (實驗室檢查異常除外)，只有列出發生率大於 10% 至少接受一劑 Tasigna 病人報告的不良反應。

表 7 在新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病病人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 IMATINIB 400 毫克每日一次治療組中的發生率 ≥10%) -60 個月分析 [a]

		新確診之慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病病人			
		TASIGNA 300 毫克每日兩次	IMATINIB 400 毫克每日一次	TASIGNA 300 毫克每日兩次	IMATINIB 400 毫克每日一次
		N=279	N=280	N=279	N=280
身體系統與常用名詞		所有級別 (%)		CTC 第 3/4 級 [b] (%)	
皮膚與皮下組織異常	皮疹	38	19	<1	2
	搔癢	21	7	<1	0
	禿髮	13	7	0	0
	皮膚乾燥	12	6	0	0
胃腸道異常	噁心	22	41	2	2
	便秘	20	8	<1	0
	腹瀉	19	46	1	4
	嘔吐	15	27	<1	<1
	上腹痛	18	14	1	<1
	腹痛	15	12	2	0
	消化不良	10	12	0	0
神經系統異常	頭痛	32	23	3	<1
	頭暈	12	11	<1	<1
全身性異常與投藥部位反應	疲倦	23	20	1	1
	發燒	14	13	<1	0
	無力	14	12	<1	0
	周邊水腫	9	20	<1	0
	臉部水腫	<1	14	0	<1
肌肉骨骼與結締組織異常	肌痛	19	19	<1	<1
	關節痛	22	17	<1	<1
	肌肉痙攣	12	34	0	1
	四肢疼痛	15	16	<1	<1
	背痛	19	17	1	1
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	17	13	0	0
	口咽疼痛	12	6	0	0
	呼吸困難	11	6	2	<1
感染和寄生蟲	鼻咽炎	27	21	0	0
	上呼吸道感染	17	14	<1	0
	流感	13	9	0	0
	胃腸炎	7	10	0	<1
眼睛異常	眼瞼水腫	1	19	0	<1
	眶週水腫	<1	15	0	0
精神疾患	失眠	11	9	0	0
血管異常	高血壓	10	4	1	<1

[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 8 在具抗藥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 毫克治療的病人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%) -24 個月分析 [a]

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=321		N=137	
		所有級別 (%)	CTC 第 3/4 級 [b] (%)	所有級別 (%)	CTC 第 3/4 級 [b] (%)
皮膚與皮下組織異常	皮疹	36	2	29	0
	搔癢	32	<1	20	0
	夜汗	12	<1	27	0
	禿髮	11	0	12	0
胃腸道異常	噁心	37	1	22	<1
	便秘	26	<1	19	0
	腹瀉	28	3	24	2
	嘔吐	29	<1	13	0
	腹痛	15	2	16	3
	上腹痛	14	<1	12	<1
	消化不良	10	<1	4	0
神經系統異常	頭痛	35	2	20	1
全身性異常與投藥部位反應	疲倦	32	3	23	<1
	發燒	22	<1	28	2
	無力	16	0	14	1
	周邊水腫	15	<1	12	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌痛	19	2	16	<1
	關節痛	26	2	16	0
	肌肉痙攣	13	<1	15	0
	骨骼疼痛	14	<1	15	2
	四肢疼痛	20	2	18	1
	背痛	17	2	15	<1
	肌肉骨骼疼痛	11	<1	12	1
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	27	<1	18	0
	呼吸困難	15	2	9	2
	口咽疼痛	11	0	7	0
感染和寄生蟲	鼻咽炎	24	<1	15	0
	上呼吸道感染	12	0	10	0
代謝與營養異常	食慾降低	15	<1	17	<1
精神疾患	失眠	12	1	7	0
血管異常	高血壓	10	2	11	<1

[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 [c] 包含厭食

實驗室檢查異常

表 9 顯示，在至少接受一劑 Tasigna 成年病人中，出現治療中發生之第 3/4 級實驗室檢查異常之病人數的百分比。

表 9 臨床相關第 3/4* 級實驗室檢查異常的發生率百分比

	病人群			
	新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病		具抗藥性或耐受性不良的費城染色體陽性	
			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 (%)	IMATINIB 400 毫克每日一次 N=280 (%)	TASIGNA 400 毫克每日兩次 N=321 (%)	TASIGNA 400 毫克每日兩次 N=137 (%)
血液學參數				
血小板減少症	10	9	30[1]	42[3]
嗜中性白血球減少症	12	22	31[2]	42[4]
貧血	4	6	11	27
生化參數				
脂肪酶升高	9	4	18	18
高血糖症	7	<1	12	6
低磷酸鹽血症	8	10	17	15
(總) 膽紅素升高	4	<1	7	9
血清麩丙酮酸轉胺酶 (丙胺酸轉胺酶) 升高	4	3	4	4
高血鉀症	2	1	6	4
低血鈉症	1	<1	7	7
低血鉀症	<1	2	2	9
血清麩草酸轉胺酶 (天門冬胺酸轉胺酶) 升高	1	1	3	2
白蛋白減少	0	<1	4	3
低血鈣症	<1	<1	2	5
鹼性磷酸酶上升	0	<1	<1	1
肌酸酐升高	0	<1	<1	<1

*NCI 不良反應通用術語標準 3.0 版
[1] CML-CP: Thrombocytopenia (血小板減少症)：12% 為第 3 級，18% 為第 4 級
[2] CML-CP: Neutropenia (嗜中性白血球減少症)：16% 為第 3 級，15% 為第 4 級
[3] CML-AP: Thrombocytopenia (血小板減少症)：11% 為第 3 級，32% 為第 4 級
[4] CML-AP: Neutropenia (嗜中性白血球減少症)：16% 為第 3 級，26% 為第 4 級

總膽固醇上升 (所有等級) 發生率為 28% (每日服用兩次 Tasigna 300 毫克) 及 4% (imatinib)。三酸甘油脂上升 (所有等級) 發生率在 Tasigna 及 imatinib 組別分別為 12% 及 8%。高血糖 (所有等級) 發生率在 Tasigna 及 imatinib 組別分別為 50% 及 31%。最常見的實驗室檢查異常 (所有等級) 為丙胺酸轉胺酶上升 (72%)、血液膽紅素升高（59%）、天門冬胺酸轉胺酶升高（47%）、脂肪酶增加（28%）、血糖升高（50%）、血膽固醇升高（28%），和血中三酸甘油脂升高（12%）。

在兩項仍在進行的慢性期慢性骨髓性白血病治療第二期臨床試驗中，發現使用 Tasigna 治療的病人，停藥後發生肌肉、骨骼疼痛的比率比停藥前高。

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 臨床研究病人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% 及 < 10%)；不常見 (≥ 0.1% 及 < 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 的極常見事件 (≥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。

由兩個臨床研究中獲得：

1. 新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病 - 慢性期 60 個月分析
2. 具抗藥性或耐受性不良的費城染色體陽性慢性骨髓細胞白血病 - 慢性期或 - 加速期 24 個月分析

感染及寄生蟲感染：
常　見：毛囊炎。
不常見：肺炎、支氣管炎、念珠菌感染 (包括口腔念珠菌)、泌尿道感染。
發生頻率不明：敗血症、皮下膿瘍、肛門膿瘍、疔瘡、足癬、B 型肝炎再活化。

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：口腔乳頭狀瘤、副蛋白血症。

血液及淋巴系統異常：
常　見：白血球減少、嗜伊紅血球增多症、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、甲狀腺功能低下。
發生頻率不明：續發性副甲狀腺功能亢進、甲狀腺炎。

代謝及營養異常：
非常常見：低血磷症。
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、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、高三酸甘油酯。
不常見：痛風、脫水、食慾增加。
發生頻率不明：高尿酸血症、低血糖。

精神異常：
常　見：憂鬱症、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：周邊神經病變、感覺遲鈍、感覺異常。
不常見：腦出血、缺血性腦中風、短暫性腦缺血發作、腦梗塞、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：基底動脈狹窄、腦水腫、視神經炎、昏睡、感覺異常、不寧腿症候群。

眼睛異常：
常　見：眼睛出血、眼睛搔癢、結膜炎、乾眼 (包括乾眼症)。
不常見：視力減弱、視力模糊、視力下降、閃光幻覺、充血 (鞏膜、結膜、眼睛)、眼睛刺激、結膜出血。
發生頻率不明：視神經乳突水腫、複視、畏光、眼睛腫脹、瞼炎、眼睛疼痛、脈絡膜視網膜病變、過敏性結膜炎、眼睛表面疾病。

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、心臟撲動、期外收縮、心房纖維顫動、心搏過速、心搏徐緩)、心悸、心電圖中 QT 延長。
不常見：心臟衰竭、心肌梗塞、冠狀動脈疾病、心雜音、冠狀動脈狹窄、心肌缺氧、心包膜積水、發紺。
發生頻率不明：心室功能障礙、心包膜炎、射出分率降低。

血管異常：
常　見：潮紅。
不常見：高血壓危象、周邊動脈阻塞疾病、間歇性跛行、動脈狹窄肢、血腫、動脈硬化。
發生頻率不明：出血性休克、低血壓、血栓、周邊動脈狹窄。

呼吸、胸部及縱膈異常：
常　見：運動時呼吸困難、鼻出血、發音困難。
不常見：肺水腫、肋膜積水、間質性肺病、胸肋膜痛、胸肋膜炎、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、味覺障礙、脹氣。
不常見：腸胃出血、黑糞、口部潰瘍、胃食道逆流、口炎、食道疼痛、口乾、胃炎、牙齒敏感。
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、小腸結腸炎、痔瘡、橫膈膜裂孔疝氣、直腸出血、齒齦炎。

肝膽異常：
非常常見：高膽紅素血症。
常　見：肝功能異常。
不常見：肝毒性、毒性肝炎、黃疸。
發生頻率不明：膽汁鬱滯、肝腫大。

皮膚、皮下組織異常：
常　見：濕疹、蕁麻疹、紅斑、多汗症、挫傷、痤瘡、皮膚炎 (包括過敏、表皮脫落及類痤瘡)。
不常見：剝脫性皮疹、藥疹、皮膚疼痛、瘀血。
發生頻率不明：乾癬、多形性紅斑、結節性紅斑、皮膚潰瘍、掌足紅腫疼痛症候群、瘀點、光敏感、水泡、皮膚囊腫、皮脂腺增生、皮膚萎縮、皮膚變色、皮膚脫屑、皮膚色素過度沉著、皮膚細胞肥大、皮膚角化過度。

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、背痛、頸痛、腹側劇痛、肌肉無力。
不常見：肌肉骨骼僵硬、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 (包括非心臟性胸痛)、疼痛、胸部不適、身體不適。
不常見：重力性水腫、類流感疾病、寒顫、感覺體溫改變 (包括感覺發熱、感覺發冷)。
發生頻率不明：局部水腫。

身體檢查：
非常常見：丙胺酸轉胺酶升高、天冬氨酸轉氨酶升高、脂肪酶升高、脂蛋白膽固醇 (包括非常低密度及高密度) 增加、總膽固醇增加、血中三酸甘油脂增加。
常　見：血紅素降低、血中澱粉酶增加、r- 麩胺醯轉移酶增加、血中肌酸磷酸激酶增加、鹼性磷酸酶增加、體重減低、體重增加、球蛋白減少。
不常見：血中乳酸脫氫酶增加、血中尿素增加。
發生頻率不明：肌鈣蛋白增加、血液中未結合型膽紅素增加、胰島素 C-peptide 降低、血中副甲狀腺激素增加。

達到持續深層分子學反應的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病成年病人之停止治療

達到無治療緩解期 (TFR) 時嘗試停止 Tasigna 治療後，病人可能會比治療停止前更常發生肌肉骨骼症狀，例如肌痛、四肢疼痛、關節痛、骨頭疼痛、脊柱疼痛或肌肉骨骼疼痛。

在一項以新診斷出慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病病人 (N = 190) 進行的第 II 期臨床試驗中，停止 Tasigna 治療後 1 年內之肌肉骨骼症狀發生率為 24.7%，相較於前一年前接受 Tasigna 治療期間為 16.3%。

在一項以正在接受 Tasigna 治療且曾接受過 imatinib 治療之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病病人 (N = 126) 進行的第 II 期臨床試驗中，停止 Tasigna 治療後 1 年內之肌肉骨骼症狀發生率為 42.1%，相較於前一年接受 Tasigna 治療期間為 14.3%。

兒童族群

過去曾在兩個試驗中，研究 nilotinib 用於 69 名慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病兒童病人 (年齡 2 歲至未滿 18 歲) 的安全性 *[請參閱臨床試驗 (13)]*。根據在慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病兒童病人觀察到的結果，不良反應的發生頻率、類型和嚴重程度大致與成人病人的結果相當；除了高膽紅素血症 (第 3/4 級：13.0%) 以及轉胺酶升高 (天門冬胺酸轉胺酶第 3/4 級：1.4%；丙胺酸轉胺酶第 3/4 級：8.7%)，觀察到發生頻率高於成人病人。治療期間應監控膽紅素以及肝臟轉胺酶的濃度變化 *[請參閱藥物劑量和給藥方式 (2)]*。

兒童病人的生長遲緩

在一項第 II 期兒童病人臨床試驗中 (n = 58)，各組別的治療中位數期間為 33 個月 (新診斷及具抗藥性或耐受性不良慢性 Ph+ CML-CP)，發現 3 名病人 (5.2%) 有身高生長相關的輕度和中度的不良反應，包括 2 名青少年病人生長遲緩及 1 名兒童病人生長激素缺乏伴隨身高低於正常值。沒有觀察到與骨齡或骨生物標誌相關的不良影響，並且沒有觀察到青春期延遲。建議密切監測 Tasigna 治療下兒童病人的生長情況 *[請參閱警語與注意事項 (5.21)]*。

6.3 上市後使用經驗

以下藥物不良反應係來自 Tasigna 的上市後經驗，依據除了全球性臨床試驗以外的自發性通報病例、文獻個案、專案以及臨床研究。由於自行通報此類反應的族群規模未定，進而無法確實估計發生頻率或建立 nilotinib 曝露所造成的因果關係。

發生頻率不明：腫瘤溶解症候群、臉部癱瘓、血栓性微血管病變。

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。

對於慢性骨髓細胞白血病病人，給予多劑量的 Tasigna 會增加口服 midazolam (CYP3A4 受質) 全身性暴露量 2.6 倍。Tasigna 是一種中度的 CYP3A4 抑制劑，因此，與 Tasigna 併用時，可能增加經由 CYP3A4 代謝藥物 (如某些 HMG-CoA 還原酶抑制劑) 的全身性暴露量。當與 Tasigna 併用時，可能需要調整 CYP3A4 受質藥物的劑量，尤其是治療範圍狹窄的藥物 (如：alfentanil、cyclosporine、dihydroergotamine、ergotamine、fentanyl、sirolimus 及 tacrolimus)。

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多劑量的 Tasigna 是否具有誘發除了 midazolam 外的藥物代謝之能力。因此，當合併使用 Tasigna 與治療指數狹窄且為肝臟酵素 CYP2B6, CYP2C8, or CYP2C9 受質的藥品時，應嚴密監測病人。

Nilotinib 會抑制人類 P—醣蛋白。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，可能會明顯增加或減低 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 5.8)]*。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 暴露量影響臨床效果。因此服用 Tasigna 之病人，若需同時使用其他替代治療藥物時，應選擇較不易誘發 CYP3A4 酵素之藥物。

<u>Ketoconazole</u>：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)。

<u>Rifampicin</u>：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損的曝藥量。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。不建議質子幫浦抑制劑與 Tasigna 併用。

在健康受試者中，服用 famotidine（H2 阻斷劑）10 小時後和前兩小時給予 Tasigna 400 毫克單次劑量，觀察到 nilotinib 的藥動學無顯著變化。因此，當必須同時使用 H2 阻斷劑時，應該在服用 Tasigna 約 10 小時之前和約兩個小時之後給藥。

在健康受試者使用 Tasigna 400 毫克單次劑量前兩小時或後兩小時，給予制酸劑（aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone），並沒有改變 nilotinib 的藥動學。如有必要，制酸劑可以在使用 Tasigna 的劑量大約兩小時之前或大約兩小時之後給藥。

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 5.8)]*。

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

懷孕藥物分級 : D *[請參閱警語與注意事項 (5.16)]*

風險摘要

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。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，或病人在服用藥物期間懷孕，應告知病人此藥物對胎兒的潛在危害，並通報相關單位。

動物資料

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，用來研究對胚胎一胎兒發展的影響。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，可觀察到胚胎毒性 (增加再吸收) 與輕微的骨骼異常。nilotinib 並被不認為具有致畸作用。

懷孕大鼠於胎兒器官形成期以及哺乳期餵食 360 mg/m^2 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) 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/m^2 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。

8.2 授乳的母親

風險摘要

目前尚無 nilotinib 或其代謝物是否出現於人類乳汁或是其對於哺乳幼兒或泌乳的效應相關資料。然而，nilotinib 會出現在泌乳大鼠的乳汁中。由於對於哺乳幼兒造成嚴重不良反應的可能性，建議授乳母親在接受 Tasigna 治療期間以及最後一劑藥物後 14 天期間切勿哺餵母乳。

動物資料

給予泌乳大鼠單次 20 mg/kg 劑量的 [^{14}C] nilotinib 後，觀察到原藥與其代謝物轉移至乳汁中。根據 AUC_{0-24h} 或 $AUC_{0-\infty}$的數值，整體乳汁至血漿暴露的放射活性比率約為 2。並未發現到僅存在乳汁中的大鼠 nilotinib 代謝物。

8.3 具生育能力的女性和男性

懷孕

根據動物試驗，當給予懷孕女性時，Tasigna 可對胎兒造成傷害 *[請參閱使用於特殊族群 (8.1)]*。具生育能力的女性在開始 Tasigna 的治療之前必須進行懷孕檢測。

避孕

女性

根據動物試驗，當給予懷孕女性時，Tasigna 可對胎兒造成傷害 *[請參閱使用於特殊族群 (8.1)]*。建議具生育能力女性在接受 Tasigna 治療期間以及最後一劑藥物後 14 天期間採用有效的避孕措施。

不育

尚未在人類進行對於具生育能力的女性或男性造成不育風險的研究。在大鼠以及家兔的試驗中，雄性與雌性動物的生育能力未受影響 *[請參閱非臨床毒理學 (12)]*。

8.4 兒童使用

已有研究闡明 Tasigna 用於 1 歲以上或 1 歲之新確診且具抗藥性或耐受性不良慢性 Ph+CML 兒童病人的安全性與療效 *[請參閱臨床試驗 (13)]*。目前無 2 歲以下兒童病人的數據。Tasigna 用於 1 歲至 2 歲以下兒童病人的結果係基於 2 至 6 歲兒童病人的療效證據。

Tasigna 用於 1 歲至 18 歲以下兒童病人的療效，獲得兩項臨床試驗證據的支持 *[請參閱臨床試驗 (13)]*。25 位新確診 Ph+CML-CP 病人中包含 6 位兒童 (2 歲至 12 歲以下) 以及 19 位青少年 (12 歲至 18 歲以下)。44 位具抗藥性或耐受性不良慢性 Ph+CML-CP 病人中包含 18 位兒童 (2 歲至 12 歲以下) 以及 26 位青少年 (12 歲至 18 歲以下)。所有兒童病人均接受 230 mg/m^2 劑量、每日兩次的 Tasigna 治療，四捨五入取最接近 50 mg 之單位劑量 (最大單次劑量 400 mg)。兩試驗之不同年齡次族群未觀察到療效或安全性差異。

於兒童病人觀察到之不良反應發生率、類型以及嚴重程度大多與成人相似，除高膽紅素血症 (第 3/4 級：13%) 以及轉胺酶升高 (AST 第 3/4 級：1%；ALT 第 3/4 級：9%) 等實驗室檢查結果異常外，前述兩項異常於兒童病人的發生率高於成人 *[請參閱不良反應 (6)]*。

長期接受 Tasigna 治療對兒童病人的長期影響不明。

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病人，以及具抗藥性或耐受性不良之慢性期及加速期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的病人)，65 歲 (含) 以上的病人約佔 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病人：在 < 65 歲與 ≥ 65 歲之病人，其主要分子學反應上並無差異。
- 具抗藥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病人：在 < 65 歲與 ≥ 65 歲之病人，其主要細胞遺傳學反應上並無差異。
- 具抗藥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病人：< 65 歲之病人的主要血液學反應率為 44%，而 ≥ 65 歲之病人為 29%。

在 ≥ 65 歲與 < 65 歲之病人中觀察到的安全性，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病人，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。有相關心臟異常之病人需特別留意 *[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.2)]*。

8.7 肝功能不全

肝功能不全病人的 nilotinib 暴露量會增加。在一項受試者為輕度至重度肝功能不全病人的研究中施予 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) 肝功能不全病人的平均曲線下面積分別平均增加 35%、35%及 56%。表 10 彙整了本研究所使用之 Child-Pugh 肝功能分級。肝功能不全病人建議使用較低的起始劑量，並且應密切監控病人之 QT 間隔 *[請參閱藥物劑量和給藥方式 (2.2) 以及警語與注意事項 (5.10)]*。

表 10　Child-Pugh 肝功能分級

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

8.8 腎功能不全

目前尚無針對腎功能不全病人進行的臨床試驗。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病人不會降低 nilotinib 的全身清除率。

9 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，應觀察病人並給予適當的支持性療法。

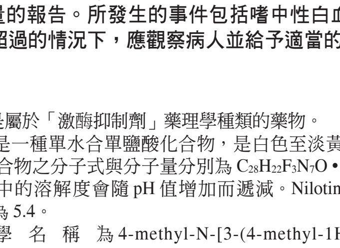
10 說明

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式與分子量分別為 $C_{28}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ 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，pK_a1 為 2.1；pK_a2 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 150 毫克及 200 毫克 nilotinib 鹼基 (以 hydrochloride 、monohydrate 方式存在)，且含有下述賦形劑：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) 及二氧化鈦 (E 171)。

11 臨床藥理學

11.1 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 調控老鼠白血球細胞株與衍生自費城染色體陽性的骨髓性白血病病人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_{50} 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 DDR1 (3.7 nM)。

11.2 藥物動力學

<u>吸收與分佈：</u>

Nilotinib 的絕對生體可用率尚未確定。與口服飲料溶液（pH 值 1.2 至 1.3）相比，nilotinib 膠囊的相對生體可用率約為 50%。

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%。

將兩顆 200 毫克的 nilotinib 膠囊各撒在一茶匙的蘋果泥中，並於 15 分鐘內一次服下的結果顯示，和一次吞服兩顆完整的 200 毫克膠囊具有生體相等性。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%。

在全胃切除的病人中，和未進行手術的病人相比較，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 (5.13)]*。

<u>藥物動力學、代謝及分泌：</u>

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) 及羥化作用 (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。

<u>*藥物交互作用：*</u>

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%。

<u>兒童族群：</u>

對兒童病人投予 nilotinib 劑量 230 mg/m^2 每日兩次，四捨五入取最接近 50 mg 之單位劑量 (最大單一劑量 400 mg)，觀察到穩定狀態曝藥量以及 nilotinib 清除率和接受每日兩次 400 mg 治療的成人病人相比不超過 2 倍。年齡分別在 2 歲至未滿 10 歲以及 10 歲以上未滿 18 歲的兒童病人、以及不同疾病狀態的兒童病人 (新確認或是具抗藥性或耐受性不良慢性 Ph+CML-CP 病人)，投予單劑或多劑 nilotinib 的穩定狀態 C_{min} 相當。

11.3 藥物遺傳學

Tasigna 可能會增加膽紅素濃度。一項針對 97 位病人的藥物遺傳學分析，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) 病人中，可觀察到最大的膽紅素增加 *[請參閱警語與注意事項 (5.6)]*。

11.4 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% 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病人中觀察到的數值 *[請參閱加註警語、警語與注意事項 (5.2) 及不良反應 (6.1)]*。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌物質、致突變作用或生育能力障礙

一項針對 nilotinib 致癌性所進行的兩年研究，大鼠口服 5、15 和 40 毫克 / 公斤 / 天的 nilotinib，動物曝藥的測試最高劑量為約相當於 2 至 3 倍的人類曝藥（基於 AUC）劑量（每日兩回 400 毫克的 nilotinib）。該研究結果沒有觀察到致癌性。一個為期 26 週的致癌性研究，給予 Tg.rasH2 小鼠口服 30、100 及 300 毫克 / 公斤 / 天的劑量，這些小鼠都經過基因修改，使其對惡性轉化更具感受性。在 300 毫克 / 公斤 / 天的劑量下，Nilotinib 明顯的提升了雌性小鼠皮膚及皮下組織產生乳突狀瘤的機率，也提升雄性小鼠乳突狀瘤及乳突狀瘤合併癌症的機率。皮膚腫瘤病變的「無可見不良反應劑量」(no-observed-adverse-effect-level，NOAEL) 為 100 毫克 / 公斤 / 天。

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/day (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。

13 臨床試驗

13.1 新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病成年病人

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病人比較 Tasigna 與 imatinib 錠劑的療效。病人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 位病人進行療效評估：imatinib 400 毫克每日一次治療組有 283 位病人，nilotinib 300 毫克每日兩次治療組有 282 位病人，nilotinib 400 毫克每日兩次治療組有 281 位病人。

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% 之病人的年齡≥ 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%)。在所有病人中，有超過 60% 為白種人，並有 25% 為亞洲人。

當 846 位病人都完成 12 個月的治療 (或提早停止治療) 時即進行主要的療效指標分析。當病人完成 24 個月、36 個月、48 個月和 60 個月的治療 (或提早停止治療) 時即進行後續 (subsequent) 的療效指標分析。三個治療組的治療時間中位數約為 61 個月。

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 (RQ-PCR) 檢測而得的國際量法 BCR-ABL/ABL 比值 (%) ≤ 0.1%，相當於 BCR-ABL 轉錄基因之對數值比標準基礎值之對數降低≥ 3。療效終點指標的評估結果如表 11 所示。

兩例 nilotinib 組的病人進展到加速期或急性轉化期（兩例皆發生於治療中的前 6 個月），而有 12 例 imatinib 組的病人進展加速期或急性轉化期（前 6 個月內 7 例 、6-12 個月 2 例、12-18 個月 2 例、18-24 個月內 1 例）。

表 11　TASIGNA 與 IMATINIB 對新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病的療效比較 [主要分子學反應 (MMR) 及細胞遺傳學反應 (CCyR)]

	TASIGNA 300 毫克 每日兩次	Imatinib 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) 的病人比例 (95% CI)	44% (38.4, 50.3)	22% (17.6, 27.6)
P 值 [a]	<0.0001	
治療 12 個月內達到完全細胞遺傳學反應 (CCyR)[b] 的病人比例 (95% CI)	80% (75.0, 84.6)	65% (59.2, 70.6)
治療 24 個月後達到主要分子學反應 (MMR) 的病人比例 (95% CI)	62% (55.8, 67.4)	38% (31.8, 43.4)
治療 24 個月內達到完全細胞遺傳學反應 (CCyR)[b] 的病人比例 (95% CI)	87% (82.4, 90.6)	77% (71.7, 81.8)

[a] CMH 檢定法，依 Sokal 危險群分層。
[b] 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檢體的≥ 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。

治療達 60 個月時，接受 Tasigna 治療的主要分子學反應 (MMR) 達成率為 77%，接受 imatinib 治療為 60%，兩組皆未到達中位數整體存活，在 60 個月的最後分析時，估計的存活率在 Tasigna 組為 93.7%，imatinib 組為 91.7%。

接受 imatinib 治療但分子學反應降低的對數效果未高於或等於 4.5 之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病之成人病人轉換成 Tasigna 治療

在一項開放性、多中心、隨機分配、第 III 期試驗中，納入 207 位接受 imatinib 治療至少 2 年、6 個月內未持續調整 imatinib 劑量，且進入試驗後 3 個月內未出現重大毒性之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病成人病人。病人以 1:1 的機率隨機分配至接受 Tasigna 400 mg 每日兩次 (n = 104)，或繼續接受與隨機分配前相同劑量的 imatinib 治療 (400 mg 或 600 mg 每日一次) (n = 103)，以先前 imatinib 治療時間以及干擾素使用時間進行隨機分配分層，截至治療停止時，Tasigna 組的治療時間中位數 (自治療第一天至隨機分配治療最後一天) 為 47.2 個月，而 imatinib 400 mg 劑量組及 600 mg 劑量組分別為 37.0 個月及 26.7 個月。

兩個治療組之人口統計與基期特性相當平均 (包括進入試驗時的 BCR-ABL 基因轉錄量)。Tasigna 組的年齡中位數為 46 歲，imatinib 組為 52 歲，且 Tasigna 組與 imatinib 組分別有 13.5% 及 13.6% 的病人年齡≥ 65 歲。男性病人比例 (Tasigna 治療組為 68.3%，imatinib 治療組為 63.1%) 高於女性病人。整體病人超過 80% 為白人。截至治療停止時，Tasigna 治療組的實際劑量強度中位數為 775.7 mg/ 天，而 imatinib 治療組的兩個劑量則分別為 400 mg/ 天與 600 mg/day。

試驗的主要指標為 Tasigna 或 imatinib 治療第一年內，經確認最佳累計完全分子學反應 (CMR) 率。Tasigna 組前 12 個月的經確認最佳累計完全分子學反應 (CMR) 為 12.5%，imatinib 組為 5.8%。主要指標於初期 12 個月時間點未達統計顯著性 (p = 0.1083)，勝算比 (OR) 為 2.096，顯示 Tasigna 較佳。

次要指標為 48 個月的主要結果長期追蹤變量。對基期未達相關反應的病人，至接受交叉治療時的不同分子學反應程度進行評估分析，結果顯示自 imatinib 轉換至 Tasigna 治療後，於第 48 個月觀察到接受隨機分配治療期間達到 MMR、MR4.5 以及 CMR 的病人數目增加，且增加程度具臨床意義 (請見表 12)

表 12　以基期分子學反應狀態分組之至交叉治療時的最佳累計分子學反應率

	TASIGNA N=104 數量 (%)	IMATINIB N=103 數量 (%)
基期時達到 MMR 的病人人數	79 (76.0)	74 (71.8)
基期時未達到 MMR 的病人人數	24 (23.1)	28 (27.2)
第 12 個月達到 MMR	18 (75.0)	10 (35.7)
第 24 個月達到 MMR	20 (83.3)	14 (50.0)
第 36 個月達到 MMR	21 (87.5)	15 (53.6)
第 48 個月達到 MMR	21 (87.5)	15 (53.6)
第 48 個月達到 MR4.5	8 (33.3)	1 (3.6)
第 48 個月達到 CMR	7 (29.2)	1 (3.6)
基期時達到 MR4.5 的病人人數	5 (4.8)	6 (5.8)
基期時未達到 MR4.5 的病人人數	98 (94.2)	96 (93.2)
第 12 個月達到 MR4.5	32 (32.7)	13 (13.5)
第 24 個月達到 MR4.5	42 (42.9)	20 (20.8)
第 36 個月達到 MR4.5	46 (46.9)	25 (26.0)
第 48 個月達到 MR4.5	51 (52.0)	27 (28.1)
第 48 個月達到 CMR	44 (44.9)	18 (18.8)
基期時達到 CMR 的病人人數	2 (1.9)	2 (1.9)
基期時未達到 CMR 的病人人數	101 (97.1)	100 (97.1)
第 12 個月達到 CMR	21 (20.8)	10 (10.0)
第 24 個月達到 CMR	33 (32.7)	18 (18.0)
第 36 個月達到 CMR	41 (40.6)	20 (20.0)
第 48 個月達到 CMR	45 (44.6)	20 (20.0)

13.2 具抗藥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成年病人

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具有獨立慢性期與加速期病人的療效與安全性。「對 imatinib 治療有抗藥性」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 321 位至少追蹤 24 個月的 CML-CP 病人，以及 137 位至少追蹤 24 個月的 CML-AP 病人。在此試驗中，約 50% 的 CML-CP 和 CML-AP 病人為男性，CML-CP 約 90% 以上而 CML-AP 約 80% 以上為白人，且約 30% 為 65 歲以上的受試者。

整體來說，有 73% 的病人為 imatinib 治療有抗藥性，而有 27% 的病人對 imatinib 耐受性不良。先前接受 imatinib 治療的時間中位數約為 32 個月 (CML-CP) 與 28 個月 (CML-AP)。先前接受的治療包括：85% 使用羥基尿 、56% 使用干擾素，以及 8% 使用幹細胞或骨髓移植。慢性期病人及加速期病人之前最高 imatinib 劑量的中位數為 600 毫克 / 天，在所有先前接受 imatinib 治療的病人中，有 74% 的病人，其最高使用劑量≥ 600 毫克 / 天，而有 40% 的病人，其使用劑量≥ 800 毫克 / 天。

慢性期病人接受 nilotinib 治療的時間中位數為 18.4 個月，而加速期病人為 8.7 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病人反應率的報告列於表 13。

進行數據分析時尚未達到療效反應的中位持續時間。

表 13　Tasigna 對具抗藥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的療效

細胞遺傳學反應率 (未經確認) (%)[a]	慢性期 n=321
主要 (95% 信賴區間)	51% (46% - 57%)
完全 (95% 信賴區間)	37% (32% - 42%)
部分 (95% 信賴區間)	15% (11% – 19%)
	加速期 n=137
血液學反應率 (95% 信賴區間)[b]	39% (31% - 48%)
完全血液學反應率 (95% 信賴區間)	30% (22% - 38%)
無白血病證據 (95% 信賴區間)	9% (5% -16%)

[a] 細胞遺傳學反應標準。完全 (0% Ph+ 分裂中期細胞) 或部分 (1%-35%)。細胞遺傳學反應係以各骨髓檢體中≥ 20 分裂中期細胞中 Ph 陽性分裂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 <10 x 10^9 /L、血小板 < 450,000/mm^3、周邊血液中不含芽細胞或前骨髓細胞、骨髓內 < 5% 骨髓細胞 + 後骨髓細胞、周邊血液 < 20% 嗜鹼性球，且未涉及髓外。
CHR (CML-AP)：嗜中性白血球≥ 1.5 x 10^9 /L、血小板≥ 100 x 10^9 /L、周邊血液中不含髓性芽細胞、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≥ 1.0 x 10^9 /L 且血小板≥ 20 x 10^9 /L，且無輸血或出血。

慢性期病人

在 321 位 CML-CP 病人中的 MCyR 反應率為 51%。在產生反應的病人中，達到 MCyR 反應的時間中位數為 2.8 個月 (範圍 1 至 28 個月)。MCyR 反應的中位持續時間無法估算。在這項單臂試驗中，曝藥時間的中位數為 18.4 個月。在達到 MCyR 反應的 CML-CP 病人中，有 62% 之病人的 MCyR 反應期可持續超過 18 個月。CCyR 反應率為 37%。

加速期病人

在 137 位 CML-AP 病人中，整體的確認血液學反應率為 39%。在產生反應的病人中，初次出現血液學反應的時間中位數為 1.0 個月 (範圍 1 至 14 個月)。在達到 HR 反應的 CML-AP 病人中，有 44% 之病人的反應期可持續超過 18 個月。

在 imatinib 失敗後，在評估突變之 CML 病人中，42% 的慢性期以及 54% 的加速期 CML 病人發現 24 種不同的 BCR-ABL 突變。

達到持續深層分子學反應的新診斷出慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病病人之停止治療

在一項開放性、多中心、單一組別試驗中，納入 215 位接受 TASIGNA 第一線治療 ≥ 2 年，且以 MolecularMD MRDx ™ BCR-ABL 檢測法測得 MR4.5 的慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病成人病人，並持續接受額外 52 週的治療 (Tasigna 鞏固治療期)。在 215 位病人中，有 190 位 (88.4%) 於鞏固治療期達到持續深層分子學反應後，進入「無治療緩解期」(TFR)，根據下列條件定義：

- 4 次最近期之季度評估結果 (每 12 週一次) 均至少為 MR4 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS)，且維持 1 年
- 最後一次評估結果為 MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)
- 不超過兩項評估結果介於 MR4 與 MR4.5 (0.0032% IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) 之間。

進入 TFR 期之病人族群的年齡中位數為 55 歲。女性病人比例為 49.5%，且 21.1% 的病人≥ 65 歲。為期 52 週，Tasigna 鞏固治療期的實際劑量強度中位數為 600.0 mg/day。

於 TFR 期的前 48 週，每 4 週監測一次 BCR-ABL 含量。當失去 MR4.0 時，監測頻率增加至每 2 週一次。於下列任一個時間點停止雙週監測：

- 病人因失去 MMR 導致必須重新接受 Tasigna 治療
- BCR-ABL 含量恢復至介於 MR4.0 與 MR4.5 之間
- 連續 4 次測量結果顯示 BCR-ABL 含量持續低於 MMR (開始失去 MR4.0 後 8 週)。

任何於 TFR 期間失去 MMR 之病人，於收集到確認失去 MMR 之血液檢體當天的 5 週內，重新接受每日兩次 300 mg Tasigna 治療，或每日一次 400 mg 較低劑量 (若根據耐受性觀點必須降低劑量)。針對重新接受 Tasigna 治療之病人，於前 24 週每 4 週監測一次的 BCR-ABL 含量，之後對重新達到 MMR 之病人每 12 週進行一次監測。

主要指標為進入 TFR 期後第 48 週處於 MMR 之病人比例 (任何需要重新接受治療的病人均視為無反應者)。在 190 位進入 TFR 期的病人中，有 98 位 (51.6% [95% CI: 44.2, 58.9]) 在 TFR 期第 48 週處於 MMR。

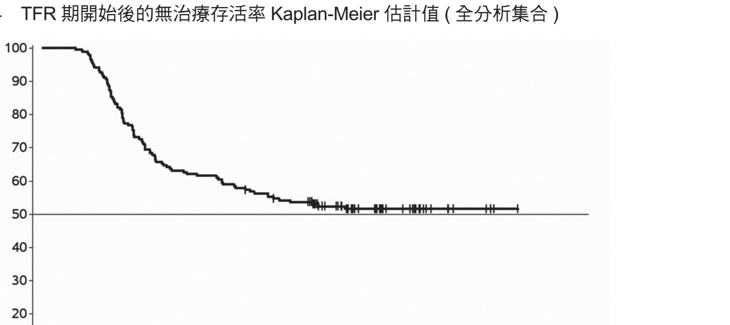
88 位病人 (46.3%) 因失去 MMR 退出 TFR 期，且分別有 1 位 (0.5%) 因未知原因死亡、1 位 (0.5%) 基於醫師決定以及 3 位病人 (1.6%) 因受試者決定退出而退出 TFR 期。在 88 位因失去 MMR 退出 TFR 期的病人中，有 86 位病人重新接受 TASIGNA 治療、2 位病人永久退出試驗。

在 86 位於 TFR 期間因失去 MMR 重新接受治療的病人中，有 85 位 (98.8%) 重新達到 MMR (1 位病人因受試者決定而永久退出試驗)，並有 76 位病人 (88.4%) 於截止日重新達到 MR4.5。

重新達到 MMR 與 MR4.5 的 TASIGNA 治療時間中位數 Kaplan-Meier (KM) 估計值分別為 7.9 週 (95% CI: 5.1, 8.0) 與 13.1 週 (95% CI: 12.3, 15.7)。重新治療第 24 週的 MMR 率 KM 估計值為 98.8% (95% CI: 94.2, 99.9)。重新治療第 24 週的 MR4.5 率 KM 估計值為 90.9% (95% CI: 83.2, 96.0)。

在 TFR 期的 190 位病人中，有 99 位 (52.1%) 未於 48 個月截止日或截止日前出現無治療存活率 (TFS) 事件，因此設限於截止日前的最後一次評估日期。尚未達到 TFS 中位數的 KM 估計值 (圖 4)。

圖 4　TFR 期開始後的無治療存活率 Kaplan-Meier 估計值 (全分析集合)



先前曾接受 Imatinib 治療，且於 Tasigna 治療期達到持續深層分子學反應之慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病病人的停止治療

在一項開放性、多中心、單一組別試驗中，納入 163 位使用酪氨酸激酶抑制劑 (TKI) ≥ 3 年 (imatinib 作為初期 TKI 治療超過 4 週，且轉換至 Tasigna 治療時，無證據顯示接受 imatinib 治療期間達到 MR4.5，並轉換接受 Tasigna 至少 2 年)、且 Tasigna 治療期間以 MolecularMD MRDx ™ BCR-ABL 檢測法測得 MR4.5 的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病成人病人，納入持續接受額外 52 週的治療 (Tasigna 鞏固治療期)。在 163 位病人中，有 126 位 (77.3%) 於鞏固治療期達到持續深層分子學反應後進入 TFR 期，根據下列條件定義：

- 4 次最近期之季度評估結果 (每 12 週一次) 顯示，1 年期間無經確認失去 MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)。

進入 TFR 期病人的年齡中位數為 56 歲。女性病人比例為 55.6%，且 27.8% 的病人 ≥ 65 歲。52 週 Tasigna 鞏固治療期的實際劑量強度中位數為 771.8 mg/day，其中有 52.4% 與 29.4% 的病人於進入 TFR 期前，分別接受 Tasigna 每日劑量 800 mg 與 600 mg。

進入 TFR 期但連續兩次 BCR-ABL/ABL 測量結果均 > 0.01% IS 的病人，視為經確認失去 MR4.0，因此需重新接受 Tasigna 治療。TFR 期間失去 MMR 的病人立即重新接受 Tasigna 治療，不須進行進一步確認。針對所有重新接受 Tasigna 治療病人，在前 24 週每 4 週監測一次 BCR-ABL 基因轉錄量，之後每 12 週監測一次。

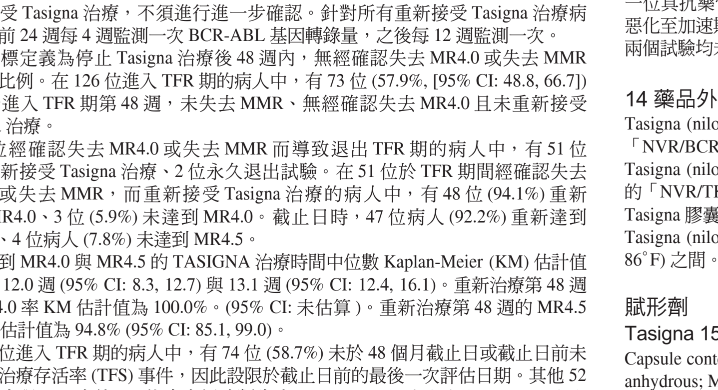
主要指標定義為停止 Tasigna 治療後 48 週內，無經確認失去 MR4.0 或失去 MMR 的病人比例。在 126 位進入 TFR 期的病人中，有 73 位 (57.9%, [95% CI: 48.8, 66.7]) 於開始進入 TFR 期第 48 週，未失去 MMR、無經確認失去 MR4.0 且未重新接受 Tasigna 治療。

在 53 位經確認失去 MR4.0 或失去 MMR 而導致退出 TFR 期的病人中，有 51 位病人重新接受 Tasigna 治療、2 位永久退出試驗。在 51 位於 TFR 期間經確認失去 MR4.0 或失去 MMR，而重新接受 Tasigna 治療的病人中，有 48 位 (94.1%) 重新達到 MR4.0、3 位 (5.9%) 未達到 MR4.0。截止日時，47 位病人 (92.2%) 重新達到 MR4.5、4 位病人 (7.8%) 未達到 MR4.5。

重新達到 MR4.0 與 MR4.5 的 TASIGNA 治療時間中位數 Kaplan-Meier (KM) 估計值分別為 12.0 週 (95% CI: 8.3, 12.7) 與 13.1 週 (95% CI: 12.4, 16.1)。重新治療第 48 週的 MR4.0 率 KM 估計值為 100.0%。(95% CI: 未估算)。重新治療第 48 週的 MR4.5 率 KM 估計值為 94.8% (95% CI: 85.1, 99.0)。

在 126 位進入 TFR 期的病人中，有 74 位 (58.7%) 未於 48 個月截止日或截止日前未出現無治療存活率 (TFS) 事件，因此設限於截止日前的最後一次評估日期。其他 52 位病人出現 TFS 事件 (18 位病人經確認失去 MR4.0，34 位病人失去 MMR)。尚未達到 TFS 中位數 (圖 5)。

圖 5　TFR 期開始後的無治療存活率 Kaplan-Meier 估計值 (全分析集合)



13.3 新診斷之慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病，或具抗藥性或耐受性不良慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病的兒童病人

過去曾在兩個試驗中，研究 nilotinib 用於慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病兒童病人的安全性以及療效。總計共有 69 位患有新診斷之慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病 (n = 25)，或是具有 imatinib/dasatinib 抗藥性或耐受性不良之慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病 (n = 44) 的兒童病人 (年齡 2 歲至未滿 18 歲)，接受劑量為 230 mg/m^2 每日兩次的 nilotinib 治療，並四捨五入至 50 mg 劑量 (最大單一劑量 400 mg)。

在慢性骨髓性白血病的綜合病人族群中，實際劑量強度中位數為 435.5 mg/m^2/day (範圍：149 至 517 mg/m^2/day)，而相對劑量強度中位數為 94.7% (範圍：32 至 112%)。有 40 位病人 (58.0%) 的相對劑量強度高於 90%。Nilotinib 治療時間的中位數為 13.8 個月 (範圍：0.7 至 30.9 個月)。

具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病病人的主要分子學反應 (MMR；BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS) 率，在 12 個週期為 40.9% (95% CI: 26.3, 56.8)，有 18 名病人處於 MMR。新診斷的慢性骨髓性白血病病人中，在 12 個週期的主要分子學反應率為 60.0% (95% CI: 38.7, 78.9)，有 15 名病人達到 MMR。具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病病人的累計主要分子學反應率，截至第 12 個週期為 47.7%。新診斷的慢性骨髓性白血病病人中，截至第 12 個週期的累計主要分子學反應率 64.0%。

在 21 位具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病且於治療期間任何時間點處於 MMR 的病人中，首次出現主要分子學反應的時間中位數為 2.76 個月 (95% CI: 0.03, 5.55)。在 17 位新診斷慢性骨髓性白血病且達到 MMR 的病人中，首次出現主要分子學反應的時間中位數為 5.55 個月 (95% CI: 5.52, 5.75)。

截至治療停止時，具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病病人當中達到 BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS (MR4.0) 的比例為 11.4%，而達到 BCR ABL/ABL ≤ 0.0032% IS (MR4.5) 的占比為 4.5%。新診斷病人當中達到 MR4.0 的占比為 32%，而達到 MR4.5 的占比為 28.0%。

治療期間處於 MMR 的 21 位具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病病人當中，無任何人經確認為失去 MMR。17 位已達到 MMR 的新診斷慢性骨髓性白血病病人中，一位經確認為失去 MMR (病人因嗜鹼性球數量增加而失去完全血液學反應，不過並未惡化至加速期 / 急性轉化期)。

一位具抗藥性或耐受性不良之慢性骨髓性白血病病人，經過大約 10 個月治療後惡化至加速期 / 急性轉化期。

兩個試驗均未發生治療期間死亡或治療停止後死亡的案例。

14 藥品外觀、儲存與處置

Tasigna (nilotinib) 150 毫克紅色不透明之硬膠囊，尺寸為 1，並印有黑色的「NVR/BCR」字樣。

Tasigna (nilotinib) 200 毫克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。

Tasigna (nilotinib) 膠囊應儲存≤ 30˚C (86˚F)，運送條件允許介於 15˚-30˚C (59˚-86˚F) 之間。

賦形劑

Tasigna 150mg

Capsule content: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal anhydrous; Magnesium stearate
Capsule shell: Gelatin; Titanium dioxide; Iron oxide, red, Iron oxide, yellow
Black printing ink

Tasigna 200mg

Capsule content: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal anhydrous; Magnesium stearate
Capsule shell: Gelatin; Titanium dioxide; Iron oxide, yellow
Red printing ink

製造廠：
製 造 廠：Novartis Pharma Stein AG
廠　　址：Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland
分包裝廠：Lek Pharmaceuticals D.D
廠　　址：Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenia
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：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓

Information: US_PI Mar-2018
IPL: 18 May 2020 (2020-PSB/GLC-1097-s)
版號：TWI-030521