

核准日期: 2025年06月03日
修改日期: 2025年09月11日



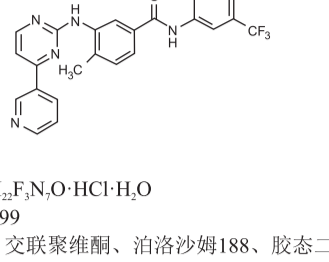
尼洛替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【警告】 QT/QTc间期延长和猝死
已经有接受尼洛替尼治疗的患者猝死的报告。尼洛替尼不可用于低血钾、低血镁或长QT综合症的患者。在使用尼洛替尼前必须纠正低钾和低镁，并定期进行监测。避免合用已知可延长QT/QTc间期的药物和CYP3A4的强效抑制剂。在给药前2小时和给药后1小时避免进食。有肝功能损害的患者建议减量。在开始给药前、开始给药后7天以及之后任何时间里定期进行ECG检查以监测QTc，并且在任何时候进行剂量调整时也应如此。

【药品名称】
通用名称: 尼洛替尼胶囊
英文名称: Nilotinib Capsules
汉语拼音: Nilotinib Jiaosang

【成份】
本品活性成份为盐酸尼洛替尼。
化学名称: 4-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-吡啶基-3-基噻吩-2-基)氨基苯甲酰胺单盐酸盐一水合物。
化学结构式:



分子式: C₂₁H₁₈F₃N₅O·HCl·H₂O
分子量: 583.99
辅料: 乳糖、交联聚维酮、泊洛沙姆188、胶态二氧化硅、硬脂酸镁。

【性状】
本品内容为白色至淡黄色颗粒状粉末。

【适应症】
用于治疗新诊断的费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph+ CML)慢性期成人患者及2岁以下的儿童患者。

用于对既往治疗(包括伊马替尼)耐药或不耐受的费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph+ CML)慢性期或加速期成人患者以及慢性期2岁以下的儿童患者。

【规格】
按C₂₁H₁₈F₃N₅O计 (1) 150mg (2) 200mg

【用法用量】
本品的初始治疗应该在对该CML患者有治疗经验的医师指导下进行。

新诊断的Ph+CML慢性期成人患者
本品的推荐剂量为300mg每日两次口服。只要患者持续受益，本品治疗应持续进行。

已获得持续深度分子学反应(MR4.5)的新诊断为Ph+CML-CP的成人患者用量
既往接受本品300mg每日两次治疗至少3年的Ph+CML-CP患者，如果在接受本品前日深度分子学反应≥MR4.5，可考虑终止治疗。应该由具有CML患者治疗经验的医师来启动本品的停药程序(见【注意事项】)。

在1年内必须每月监测一次符合停药条件的患者的BCR-ABL转录本水平及其全血细胞计数和分类，随后在第二年每6周监测一次，其后每12周监测一次。必须根据国际公认量(ISO)测量分子学反应水平灵敏度至少为MR4.5的定量诊断检测来监测BCR-ABL转录本水平。

对于在无治疗阶段丧失MR4.0、但并未丧失主要分子学反应(MMR)的患者，应每2周监测一次BCR-ABL转录本水平，直到BCR-ABL水平恢复到MR4.0至MR4.5范围。对于至少4次连续检测BCR-ABL水平维持在MMR至MR4.0之间的患者可以返回到原始监测时间表。

丧失主要分子学反应(MMR)的患者必须在告知出现丧失反应后4周内重新开始治疗。应该以300mg每日两次开始治疗。或者如果患者在终止治疗之前已下调治疗剂量，则以400mg每日一次的减低剂量重新开始治疗。每月监测一次重新使用本品的患者的BCR-ABL转录本水平，直到重新获得主要分子学反应(见【注意事项】)。

耐药或不耐受的Ph+CML慢性期或加速期成人患者
本品的推荐剂量为400mg每日两次口服。只要患者持续受益，本品治疗应持续进行。

对伊马替尼不耐受的定义是: 尽管采用了最佳支持治疗，在任何剂量和/或治疗期间，患者仍由于3或4级不良事件的持续存在而中止伊马替尼治疗; 或者，尽管采用了最佳支持治疗，与伊马替尼治疗相关的2级不良事件仍持续时间≥1个月，或反复发生超过3次，不论是否剂量减少或中止治疗。

推荐剂量为每日2次，间隔约12小时，不得与食物一起服用。在服药前至少2小时以及服药后至少1小时内不得进食。

胶囊应用水完整吞服，不应咀嚼或吮吸，也不应打开胶囊。手接触胶囊后应立即清洗。小心不要取入胶囊中的任何粉末(如胶囊损坏)，也不要让药粉接触皮肤或粘膜。如果发生皮肤接触，用肥皂和水清洗局部。如果眼睛接触了药粉，用水冲洗。如果胶囊中的药粉撒出，应该用湿布擦去并丢弃。置于密封的容器中正确丢弃。

对于不能吞咽胶囊的患者，可以把胶囊的内容物与一茶匙的苹果酱混合在一起，混合后应立即服用。苹果酱不能超过一茶匙，同时不能食用除了苹果酱以外的其他食物。(见【注意事项】)。

应遵医嘱治疗。但如果错过给药，患者不得另外补充剂量，而是按照处方服用下一次剂量。

如果临床需要，本品可与造血生长因子如EPO或G-CSF联合使用，也可与羟基脲或阿糖胞苷联合使用。

既往伊马替尼治疗后接受尼洛替尼治疗且已取得持续深度分子学反应(MR4.5)的Ph+CML-CP成人患者的用量

既往接受尼洛替尼治疗至少3年的Ph+CML-CP患者，如果在终止治疗前的深度分子学反应持续至少1年，可考虑终止治疗。应该由具有CML患者治疗经验的医师来启动尼洛替尼的停药程序(见【注意事项】)。

在1年内必须每月监测一次符合停药条件的患者的BCR-ABL转录本水平及其全血细胞计数和分类，随后在第二年每6周监测一次，其后每12周监测一次。必须根据国际公认量(ISO)测量分子学反应水平灵敏度至少为MR4.5的定量诊断检测来监测BCR-ABL转录本水平。

确认丧失MR4.0(相隔至少4周)的两次连续检测显示丧失MR4.0或丧失主要分子学反应(MMR)的患者必须在得知丧失反应后4周内重新开始治疗。应该以300mg或400mg每日两次的剂量重新开始本品治疗。每月监测一次重新使用本品的患者的BCR-ABL转录本水平，直到重新取得之前的主要分子学反应或MR4.0(见【注意事项】)。

新诊断的Ph+CML慢性期2岁以上儿童患者; 对既往治疗(包括伊马替尼)耐药或不耐受的Ph+CML慢性期2岁以上儿童患者
儿童患者尼洛替尼的推荐剂量为230mg/m²，每日两次口服，四舍五入至最接近50mg整数倍剂量(最大单次给药剂量为400mg)(见表1)。如果需要，通过不同含量的尼洛替尼胶囊组合达到所需的剂量。只要观察到临床获益，或在出现不可接受的毒性前，均可继续治疗。没有2岁以下儿童患者的治疗经验。

表1: 尼洛替尼胶囊的儿童给药(每次230mg/m²，每日两次; 最大单次给药剂量为400mg)

体表面积 (BSA)	单次给药剂量	每日总剂量
≤0.32m ²	50mg	100mg
0.33-0.54m ²	100mg	200mg
0.55-0.76m ²	150mg	300mg
0.77-0.97m ²	200mg	400mg
0.98-1.19m ²	250mg	500mg
1.20-1.41m ²	300mg	600mg
1.42-1.63m ²	350mg	700mg
≥1.64m ²	400mg	800mg

监测建议和剂量调整
对接受本品的患者，应该根据医生的判断进行一定频率的实验室检查。

在最初2个月，应每隔2周做一次全血细胞计数，之后可每个月监测一次。应定期复查生化。

应定期或当治疗发生改变时对本品治疗在Ph+CML患者中的应答情况进行监测，以确定疗效欠佳、对治疗无应答、患者依从性不佳或可能的药物相互作用。监测结果应指导适当管理策略。

建议在开始本品治疗前进行基线心电图检查，在7天和有任何临床症状时再进行治疗前心电图检查。在本品给药前必须纠正低钾血症和低镁血症，在治疗期间必须对钾和镁的血药浓度进行定期监测，尤其是对有电解质异常风险的患者而言更应该严密监测(见【注意事项】)。

已有尼洛替尼治疗中的总血清胆固醇水平升高报告。在开始本品治疗前应进行血脂检测，并且在开始治疗后3个月和6个月，及慢性治疗期间至少每年进行血脂评估。

已有尼洛替尼治疗中的血糖水平升高报告(见【注意事项】)。在开始本品治疗前应进行血糖评估，并在治疗过程中进行监测。由于可能发生溶瘤综合征(TLS)，建议在开始本品治疗前，纠正由临床表现的脱水并治疗高尿酸血症(见【注意事项】)。

如果心电图显示QTc>480毫秒，则应停止服用本品，及时检测血清钾和镁，如果血清钾和镁低于正常值范围，则应补充使之达到正常范围，并必须检查合并用药的情况; 如果在QTc恢复到<450毫秒，并与基线值相差不超过20毫秒，则可在2周内恢复本品先前的剂量; 如果2周内，QTc在450毫秒和480毫秒之间，则成人剂量应降低至400mg每日一次，儿童剂量降低至230mg/m²每日一次; 如果成人剂量降低至400mg每日一次，儿童剂量降低至230mg/m²每日一次，QTc仍>480毫秒，则应停止使用尼洛替尼。任何一次剂量调整，均应在7天后复查心电图。

由于与潜在白血病不相关的血液学毒性(中性粒细胞减少、血小板减少)，有时候可能需要暂时停止本品或降低其剂量，见表2。

表2: 中性粒细胞减少和血小板减少而进行的剂量调整

新诊断的慢性期 CML 成人患者的剂量为 300mg 每日两次	ANC<1x10 ⁹ /L 和/或血小板计数 <50x10 ⁹ /L	1. 停止使用本品，对血细胞计数进行监测。 2. 如果2周内ANC<1x10 ⁹ /L 和/或血小板<50x10 ⁹ /L，则恢复之前剂量。 3. 如果血细胞计数仍然很低，可能需要将剂量减少至400mg每日一次。
---------------------------------	--	--

耐药或不耐受的慢性期 CML 成人患者的剂量为 400mg 每日两次	ANC<0.5x10 ⁹ /L 和/或血小板计数 <10x10 ⁹ /L	1. 停止使用本品，对血细胞计数进行监测。 2. 如果2周内ANC<1x10 ⁹ /L 和/或血小板<20x10 ⁹ /L，则恢复之前剂量。 3. 如果血细胞计数仍然很低，可能需要将剂量减少至400mg每日一次。
------------------------------------	--	--

新诊断的慢性期 CML 儿童患者的剂量为 230mg/m ² 每日两次	ANC<1.0x10 ⁹ /L 和/或血小板计数 <50x10 ⁹ /L	1. 停止使用本品，对血细胞计数进行监测。 2. 如果2周内ANC >1.5x10 ⁹ /L 和/或血小板 >75x10 ⁹ /L，则恢复之前剂量。 3. 如果血细胞计数持续 2周以上，可能需要将剂量减少至230mg/m ² 每日一次。 4. 如果减少后发生血细胞减少，请考虑停止治疗。
--	--	---

***ANC=中性粒细胞绝对计数**
如果有明显临床意义的中度或严重的非血液学毒性: 应该中止服药，严密监测患者并且给予相应治疗。对于成人患者，如果先前剂量为300mg每日两次(新诊断的Ph+CML慢性期)或400mg每日两次(耐药或不耐受的Ph+CML慢性期或加速期)，一旦毒性缓解，可以恢复400mg每日一次的剂量; 若既往剂量为400mg每日一次，则应停止治疗; 如果临床上适合，可以考虑将剂量逐步恢复至300mg(新诊断的Ph+CML慢性期)或400mg(耐药或不耐受的Ph+CML慢性期或加速期)，每日两次。对于儿童患者，如果先前剂量为230 mg/m²每日一次，一旦毒性缓解，则可以恢复230 mg/m²每日一次的剂量; 如果先前剂量为230 mg/m²每日一次，则应停止治疗; 如果临床上适合，可以考虑将剂量重新增加至230 mg/m²，每日两次。

血清脂肪酶升高: 成人患者如果出现3~4级血清脂肪酶升高，剂量应降低至每日一次，每次400mg或中止给药。儿童患者也必须中止给药，直至事件恢复至≤1级。此后，如果既往剂量为230mg/m²每日两次，则治疗可以恢复至230mg/m²每日一次。如果既往剂量为230mg/m²每日一次，则应停止治疗。应每月监测血清脂肪酶或遵医嘱。

胆红素和肝转氨酶升高: 成人患者如果出现3~4级胆红素升高，剂量应降低至每日一次，每次400mg或中止给药。对于儿童患者，出现≥2级胆红素升高或≥3级肝转氨酶升高，必须中止治疗，直至事件恢复至≤1级。此后，如果既往剂量为230 mg/m²每日两次，则治疗可以恢复至230 mg/m²每日一次。如果既往剂量为230mg/m²每日一次，并且恢复到≤1级所花费的时间超过28天，则应停止治疗。应每月监测胆红素和转氨酶或遵医嘱。

避免同时使用强效CYP3A4抑制剂(例如，酮康唑，伊曲康唑，克拉霉素，阿托那韦，雷那唑，奈法唑酮，那非那韦，利托那韦，沙奎那韦，泰利霉素，伏立康唑等)。葡萄柚产品也可增加尼洛替尼的血药浓度，应避免使用。如果需要任何上述药物治疗，建议中止本品治疗。如果患者必须同时使用强效CYP3A4抑制剂，根据药物代谢动力学研究，对于耐药或不耐受的Ph+CML患者，剂量应减少至200mg每日一次。然而，在应用强效CYP3A4抑制剂的患者中尚无剂量调整的数据。如果中断应用强效抑制剂，在本品剂量上调至适用剂量前应该经过一个洗脱期。对不能避免使用强效CYP3A4抑制剂的患者，应对QT/QTc进行密切的监测。

避免同时应用强效CYP3A4诱导剂(例如，地塞米松，苯妥英，卡马西平，利福平，利福布汀，利福喷汀，奈韦比妥)。患者还应避免服用叶连翘，因为这些药物可能会降低尼洛替尼的浓度。根据尼洛替尼的非线性药代动力学特征，当与这些药物同时给药时，增加尼洛替尼的剂量可能补偿药物暴露的降低。

特殊患者推荐
儿童患者(小于18岁)
在2岁到小于18岁的Ph+CML慢性期儿童患者中已确立尼洛替尼的安全性和有效性(见【不良反应】、【药代动力学】)。没有2岁以下的儿童患者和Ph+ CML加速期或急变期(BC)的儿童患者的经验。

尼洛替尼老年患者
临床研究(新诊断的Ph+CML慢性期及耐药或不耐受的Ph+CML慢性期或加速期)中大约有12%~30%的受试者为65岁或以上患者。与18-65岁年龄组的成人受试者相比，在≥65岁的患者中没有观察到安全性和有效性的差异。对超过65岁的患者，不需要进行特殊的剂量调整。

肾损害患者
尚未在肾损害患者中进行的临床研究。尼洛替尼及其代谢产物只有少部分经肾排泄，所以预计肾损害患者并不会出现总体清除率的降低。对肾损害患者，不需要进行剂量调整。

肝损害患者
对转氨酶超过正常值2.5倍或胆红素升高超过正常值1.5倍的肝损害患者，不推荐尼洛替尼治疗。(见【注意事项】)
如果可能，考虑替代疗法; 若必须使用尼洛替尼胶囊，伴有肝损害患者应考虑剂量减少，见表3。

表3: 成人基线肝损害患者的剂量调整

新诊断的 Ph+CML 慢性期	轻度或中度*	起始给药方案为200mg 每日两次，接着根据耐受性逐渐增大剂量至300mg 每日两次
-----------------	--------	--

耐药或不耐受的 Ph+CML 慢性期或加速期	轻度或中度*	起始给药方案为300mg 每日两次，接着根据耐受性逐渐增大剂量至400mg 每日两次
------------------------	--------	--

	重度*	起始给药方案为200mg 每日两次，接着为200mg 每日两次，然后逐渐增大剂量至400mg 每日两次
--	-----	---

*轻度=轻度肝损害(Child-A级); 中度=中度肝损害(Child-Pugh-B级); 重度=重度肝损害(Child-Pugh-C级)。
Nilotinib 150104556

【不良反应】

安全性特征摘要

尼洛替尼的安全性基于一项随机化、开放标签、活性对照、III期试验中的新诊断的Ph+CML慢性期患者和另一项试验中的耐药或不耐受的Ph+CML慢性期和加速期患者的数据。这些数据是收集适应症的基础。还给出了来自两项尼洛替尼治疗终止研究以及来自一项在伊马替尼疗效不佳的慢性期Ph+CML患者中进行的III期研究的安全性信息。

新诊断的Ph+CML慢性期成人患者

以下报告的数据反应了一项III期随机临床研究中尼洛替尼暴露情况。该研究以新诊断的慢性期Ph+CML患者为对象，研究中这些患者接受推荐的300mg每日两次剂量(n=279)。治疗中位时间为60.5个月(范围0.1-70.8个月)。

最常见的不良反应(≥10%)非血液学毒性不良反应为皮疹、瘙痒、头痛、恶心、疲劳、脱发、肌肉疼痛和上腹部疼痛。大多数药品不良反应为轻度或中度(1级或2级)。据观察，不常见(<10%且≥5%)不良反应有: 便秘、腹泻、皮肤干燥、肌肉疼痛、关节痛、腹部疼痛、周围水肿、呕吐和虚弱。这些不良反应都为轻度至中度，易控制且一般都不需要降低剂量。在接受尼洛替尼300mg每日两次治疗的患者中，不论因果关系如何，分别有2%和<1%的患者出现胸腔和心包积液。3%的患者出现胃肠道出血。

在接受尼洛替尼300mg每日两次的推荐剂量组中观察到，稳态下的一段时间内的QTcF间期平均值与基线时相比发生变化为一次组。在尼洛替尼400mg每日两次组及伊马替尼400mg每日一次组中，稳态下的一段时间内的QTcF间期平均值变化分别为6毫秒和3毫秒。在任何治疗组中，无患者的绝对QTcF>500毫秒，且未观察到尖端扭转型室心动过速。在5位患者中观察到使用研究药物与基线时相比QTcF间期变化为60毫秒(例在300mg每日两次治疗组，4例在400mg每日两次治疗组)。

在治疗过程中，任何治疗组中都没有患者出现左心室射血分数(LVEF)<45%。同时，所有患者的LVEF与基线时相比降低程度都低于15%。

任何治疗组都没有报告有猝死。

在接受尼洛替尼300mg每日两次组，血液学毒性不良反应包括骨髓抑制: 血小板减少症(18%)、中性粒细胞减少(15%)及贫血(15%)。不良反应还包括丙氨酸氨基转移酶升高(24%)、高胆红素血症(16%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(12%)、脂肪酶升高(11%)、胆红素升高(10%)、高血糖症(4%)、高胆固醇血症(3%)以及高甘油三酯血症(<1%)。3/4级实验室异常见表5。

观察到10%的患者由于药物不良反应导致治疗终止。

耐药或不耐受的Ph+CML-CP和CML-AP成人患者

以下数据来自于一项458例慢性髓性白血病慢性期(321例)或加速期(137例)患者接受尼洛替尼治疗的开放、多中心研究。这些患者对伊马替尼在内的既往至少一种治疗耐药或不耐受。不论因果关系怎样，因不良事件而导致试验终止的患者在慢性期组中为16%，在加速期组中为10%。

最常见的在慢性髓性白血病慢性期和加速期两个亚组中均≥10%与药物相关的非血液学不良反应是皮疹、瘙痒症、恶心、疲劳、头痛、便秘、腹泻、呕吐、肌肉痛。大多数不良反应为轻度至中度。脱发、肌肉疼痛、食欲减退、关节痛、骨痛、腹痛、外周性水肿及乏力相对较少见(<10%且≥5%)。为轻度至中度(1级或2级)。

接受尼洛替尼治疗的患者中有<1%的患者出现了胸腔积液渗出以及体液滞留并引发了。有<1%的患者发生了心脏病。分别有1%和<1%的患者报告了胃食管和中枢神经系统出血。

此次研究中观察到有4例患者(<1%)的QTcF超过了500毫秒。没有观察到尖端扭转型室心动过速(持续的或持续的)。

血液学不良反应包括骨髓抑制: 血小板减少症(31%)、中性粒细胞减少(17%)和贫血(14%)。3/4级的实验室异常见表5。

该研究观察到≥6%的慢性期患者和10%的加速期患者由于药物不良反应而导致治疗终止。

伊马替尼治疗仍未获得大于或等于4.5个对数级下降的分子学反应的Ph+CML-CP成人患者

下文报告数据来自于一项随机、开放性、III期研究，诊断为Ph+CML-CP的成年男性和女性患者在经过2年的伊马替尼治疗之后接受了48个月的尼洛替尼或伊马替尼400mg每日两次给药或者伊马替尼400mg或600mg每日一次给药治疗。随机分配至伊马替尼组的患者接受了与随机组之前一致的伊马替尼剂量。尼洛替尼组以及伊马替尼组400mg和600mg组的中位暴露时间分别为47.2个月、37.0个月和26.7个月。

在接受尼洛替尼组至少20%的患者报告的不良事件并且比伊马替尼组患者更多报告的药物不良反应为头痛、皮疹和瘙痒。与伊马替尼组患者相比，更高比例的尼洛替尼组患者报告了导致停药的药物不良反应(AE)和需要调整剂量/中断给药的AE。尼洛替尼治疗后常报告胆红素和转氨酶升高。

在48个月的截止日期时，已经观察到了3起治疗中死亡事件(尼洛替尼组2起，伊马替尼组1起)。3名患者在停用研究药物后28天之外死亡(尼洛替尼组1名，伊马替尼组2名)。

在第八天，在4名接受尼洛替尼治疗的患者中观察到QTcF间期>480毫秒。尼洛替尼组-480毫秒。8名患者(7.9%)出现了QTcF间期>40毫秒对于基线值>30毫秒。尼洛替尼组患者没有报告QTcF间期长>60毫秒。

表4显示了在接受尼洛替尼的任何临床研究中至少5%的成人患者报告的非血液学不良反应(不包括实验室异常)。按发生率排序，最常见的在先。各亚组内，药物不良反应按发生率排序如下。此外，各药物不良反应相应的频率分类使用下述定义(CIOMS III): 十分常见(≥1/10)或常见(≥1/100，<1/10)。频率以研究中所用尼洛替尼组最高的发生率为依据，精确到百分比的小数点后一位。

表4: 非血液学不良反应(≥5%全部病人)

系统器官分类	频率	不良反应	新诊断的Ph+CML慢性期				
			60个月分析				
			尼洛替尼 300mg 每日两次	尼洛替尼 400mg 每日两次	伊马替尼 400mg 每日一次	伊马替尼 600mg 每日一次	
			所有分级(%)	3/4级(%)	CML-CP 3或4级(%)	CML-AP 3或4级(%)	
代谢和营养疾病	常见	食欲降低	4	4	3	0	0
神经系统疾病	十分常见	头痛	16	22	10	2	<1
胃肠道疾病	十分常见	恶心	14	21	35	<1	<1
		便秘	10	7	3	0	<1
		腹泻	9	7	31	<1	0
		呕吐	6	9	19	0	1
		上腹部疼痛	10	9	8	1	<1
		消化不良	6	6	4	0	<1
皮肤及皮下组织疾病	十分常见	皮疹	33	39	14	<1	3
		瘙痒	18	16	5	<1	<1
		脱发	10	14	6	0	0
		皮肤干燥	10	12	5	0	0
		红斑	3	6	3	0	0
肌肉骨骼及结缔组织疾病	十分常见	肌痛	10	12	13	<1	<1
		关节痛	8	10	8	<1	0
		肌肉痉挛	9	9	30	0	<1
		背痛	4	5	4	0	<1
		四肢疼痛	5	3	8	<1	<1
全身异常和给药部位不适	十分常见	疲劳	12	11	13	0	<1
		衰弱	9	5	18	<1	0
		周围水肿	5	7	9	<1	0

耐药或不耐受的Ph+CML慢性期或加速期

表5: 血液学不良反应(≥5%全部病人)

系统器官分类	频率	不良反应	24个月分析			
			尼洛替尼400mg每日两次			
			所有分级(%)	3/4级(%)	CML-CP 3或4级(%)	CML-AP 3或4级(%)
代谢和营养疾病	常见	食欲降低	8	<1	<1	0
神经系统疾病	十分常见	头痛	15	1	2	<1
胃肠道疾病	十分常见	恶心	20	<1	<1	<1
		便秘	12	<1	<1	0
		腹泻	11	2	2	<1
		呕吐	10	<1	<1	0
		上腹部疼痛	5	<1	<1	0
		消化不良	6	<1	<1	<1
		消化不良	3	0	0	0
皮肤及皮下组织疾病	十分常见	皮疹	28	1	2	0
		瘙痒	24	<1	<1	0
		脱发	9	0	0	0
		皮肤干燥	5	0	0	0
		红斑	5	<1	<1	0
肌肉骨骼及结缔组织疾病	十分常见	肌痛	10	<1	<1	<1
		关节痛	7	<1	1	0
		肌肉痉挛	8	<1	<1	0
		背痛	6	<1	<1	0
		四肢疼痛	5	<1	<1	<1
全身异常和给药部位不适	十分常见	疲劳	17	1	1	<1
		衰弱	6	0	0	0
		周围水肿	6	0	0	0

表中百分比四舍五入为整数。但是精确到百分比的小数点后一位以确定发生频率至少为5%的术语，并根据频率类别将术语分类。

来自临床研究的其它资料

以下是在尼洛替尼临床研究报告中报告的发生频率小于5%的不良反应(频率: ≥1/100~<1/10); 例外: ≥1/1000~<1/100; 单发性以及发生率未知报告)。对于实验室异常，也报告了1/100及以上频率的十分常见事件(≥1/10)。根据临床相关关系将这些不良反应包括在每个分类中，并以其最严重的临床事件不良反应来自于一项临床试验。1. 对新诊断的Ph+CML慢性期的60个月分析; 2. 对耐药或不耐受的Ph+CML慢性期或加速期的24个月分析。

成人患者在临床研究报告中的不良反应

感染和侵袭
常见: 毛囊炎、上呼吸道感染(包括咽炎、鼻窦炎、肺炎)、细菌性肺炎、支气管炎、尿路感染、疱疹病毒感染、念珠菌病(口腔念珠菌病)、胃肠炎
发生频率未知: 败血症、皮下脓肿、肛门脓肿、疔、足癣、乙型肝炎再激活

良性、恶性肿瘤及性质未明肿瘤
常见: 皮肤乳头状瘤
发生频率未知: 口腔乳头状瘤、副鼻窦血症

血液和淋巴系统异常
常见: 白细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、发热性中性粒细胞减少、全血细胞减少、淋巴细胞减少
发生频率未知: 血小板增多、白细胞增多

免疫系统异常
发生频率未知: 过敏反应

内分泌异常
偶见: 甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退
发生频率未知: 继发性甲状旁腺机能亢进、甲状旁腺功能减退

代谢和营养失衡
十分常见: 低磷血症(包括低磷下降)

发生频率未知：乳房硬结、月经过多、乳头肿胀
全身性异常和给药部位不适
常见：发热、胸痛(包括非心源性胸痛)、疼痛、胸部不适、不适
偶见：面部水肿、重力性水肿、流感样症状、寒战、体温感觉异常(包括感觉热、感觉冷)
发生频率未知：局部水肿
检查(3/4级实验室检查异常)
十分常见：丙氨酸氨基转移酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高，脂肪酶升高，脂蛋白胆固醇升高(包括极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白)，总胆固醇升高，甘油三酯升高，白蛋白降低，肌酐升高，尿酸升高，γ-谷氨酰转氨酶升高，碱性磷酸酶升高，血碱性磷酸酶升高，血糖升高，体重下降、体重增加、球蛋白降低
偶见：乳酸脱氢酶升高，血尿素升高。
发生频率未知：肌酐蛋白升高、血未结合胆红素升高、血胰岛素降低、胰岛素C-肽降低、甲状腺素升高升高或成人患者临床相关的或严重的常规血液学或生化学实验室检测值的异常，见表5。

表5 3/4级实验室检查异常

新诊断的Ph+CML慢性期	Ph+或不耐受的慢性期或加速期			
	尼洛替尼 300mg 每日两次 N=279	伊马替尼 400mg 每日一次 N=280	尼洛替尼 400mg 每日两次 CML-加速期 N=321	尼洛替尼 400mg 每日两次 CML-加速期 N=137
血液学参数				
骨髓抑制				
-中性粒细胞减少 ^a	12%	11%	22%	42%
-血小板减少 ^a	10%	12%	30%	42%
-贫血 ^a	4%	5%	6%	11%
生物化学参数				
-胆红素升高	0%	0%	<1%	<1%
-脂肪酶升高	9%	10%	4%	18%
-天门冬氨酸氨基转移酶升高	1%	3%	1%	3%
-丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高	4%	9%	3%	4%
-低磷血症	8%	10%	10%	15%
-肌酐升高(总)	4%	9%	<1%	9%
-血糖升高	7%	7%	<1%	6%
-胆红素升高(总)	0%	1%	0%	*
-甘油三酯升高	0%	<1%	0%	*

百分位精确到小数点后一位，本表展示时取整数。
*未收集该参数。

取得持续深度分子反应的Ph+CML-CP成人患者中的治疗终止

在尝试无治疗缓解(TFR)范围内的尼洛替尼治疗终止之后，患者可能会出现相较于治疗终止之前更为频繁的肉骨痛症状，如肌痛、四肢酸痛、关节痛、背痛、脊疼疼痛或肌肉骨骼疼痛。
在一项新诊断的Ph+CML-CP患者的II期临床研究(N=190)中，有24.7%的患者在停用尼洛替尼的一年内报告了肌肉骨痛症状，而13.4%的患者在停用尼洛替尼之前用其治疗的一年内报告了肌肉骨痛症状。
在一项尼洛替尼治疗既往接受过伊马替尼的Ph+CML-CP患者的II期临床研究(N=126)中，有41.3%的患者在停用尼洛替尼的一年内报告了肌肉骨痛症状，而14.3%的患者在停用尼洛替尼之前用其治疗的一年内报告了肌肉骨痛症状。

来源于自发性报告及文献报道的药物不良反应

下列不良反应通过自发性报告、文献报道、扩大用药项目(EAP)和全球注册试验以外的其他临床试验或上市后经验获得。因为不确定这些不良反应发生的人群大小，所以不能准确地估算不良反应的发生率或确定不良反应与尼洛替尼暴露之间的因果关系。
发生率不明：接受尼洛替尼治疗的患者中有溶瘤综合征、面部瘫痪的病例报告。
儿童人群
在2项境外研究中研究了尼洛替尼在Ph+CML-CP儿童患者(从2岁到18岁，n=69)中的安全性。在儿童患者中观察到药物的不良反应的频率、类型和严重程度与在成人患者中观察到的不良反应的频率、类型和严重程度一致。在Ph+CML-CP儿童患者中，最常见(大于20%)的非血液学不良反应为头痛、皮疹、高胆红素血症、丙氨酸氨基转移酶升高、发热、恶心、上呼吸道感染、天门冬氨酸氨基转移酶升高和呕吐。最常见的(超过5%)3/4级非血液学不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高和高胆红素血症。实验室检查异常中包括高胆红素血症(3/4级)、13%和转氨酶升高(在AST/3级：4%；ALT/3级：9%)的不良反应频率高于成人患者。在治疗期间应监测胆红素和肝转氨酶水平。【用法用量】

最常见的血液学不良反应为白细胞总数(54%)、血小板计数(44%)、中性粒细胞绝对计数(41%)、淋巴细胞绝对计数(32%)和血红蛋白(30%)减少(占所有不良反应的30%以上)。
9例(13%)因不良反应停药，导致停药的不良不良反应为高胆红素血症(6%)和皮疹(4%)。
17例患者(25%)QTcF较基线增加30毫秒以上，没有患者的绝对QTcF大于500毫秒或QTcF相比于基线增加大于760毫秒。儿童人群中的生长迟缓。
在一项研究中的队列(新诊断的Ph+CML-CP和耐药或不耐受Ph+CML-CP)的中位暴露量为3个周期的II期(n=58) III期研究中，3名患者(5.2%)报告了在身高方面出现生长和生长减缓相关的程度和/或不良药物反应，包括2名青少年患者出现的生长迟缓及1名患者(年龄未知，儿童)出现的生长激素缺乏伴骨龄低于正常水平。未见与骨龄或骨生物标志物相关的不良效应，未见观察到青春延迟。推荐对接受尼洛替尼治疗的儿童患者密切监测生长情况。

【禁忌】

对尼洛替尼活性物质或任何赋形剂成份过敏者禁用。
伴有低钾血症、低镁血症或长QT综合征的患者禁用。

【注意事项】

• 骨髓抑制：尼洛替尼可能引起3/4级血小板减少、中性粒细胞减少和贫血。在伊马替尼耐药或不耐受的慢性期中发生频率更高，尤其是CML加速期患者。在治疗的2个月内，应每隔两周做一次全血细胞计数。之后可每个月检测一次，或者在出现异常时进行检测。骨髓抑制一般是可逆的，可以通过暂时停用尼洛替尼或降低剂量来控制。
• QT/QTc间期延长：已经显示尼洛替尼能延长心室复极，可通过心电图上的QT/QTc间期检测出来，呈剂量依赖性。QT/QTc间期延长能够引起尖端扭转型室心动过速，有时可导致晕厥、厥厥或死亡。在基线时、服药开始7天后、有临床指征时应监测心电图。在剂量调整之后也应要做心电图。
• 低钾血症：低钾血症和低镁血症或长QT综合征的患者。在接受尼洛替尼之前，应纠正低钾血症和低镁血症，并在治疗期间定期监测电解质。如果尼洛替尼与食物同时服用(为不适当的给药方法)和/或与强效CYP3A4抑制剂和其他已知可抑制尼洛替尼的QT/QTc药物服用时，可能会出现有临床意义的QT/QTc间期延长。因此，必须避免与食物共同服用，并应避免使用已知延长QT/QTc的药物和/或CYP3A4抑制剂。低钾血症和低镁血症的出现可能会增加患者QT/QTc延长的风险。
• 在诊断的Ph+CML慢性期患者的III期研究中，尼洛替尼300mg每日两次剂量组中观察到，稳态下的日均QTcF间期平均值与基线时相比绝对为6毫秒。在推荐的300mg每日两次剂量组中，没有患者的绝对QTcF大于480毫秒，没有观察到尖端扭转型室心动过速事件。
• 在伊马替尼耐药或不耐受的慢性期和加速期CML患者为对象的II期临床研究中，受试者接受400mg每日两次的尼洛替尼治疗。据观察，稳态下的日均QTcF间期平均值与基线时相比绝对为5和8毫秒。在4位患者中(在总患者中所占比例<1%)中观察到QTcF间期>500毫秒。
• 在健康志愿者为对象的暴露量研究中，暴露量与患者中观察到的暴露量可比，日均QTcF间期平均值去除安慰剂效应后较基线变化为1毫秒(CI±4毫秒)。没有患者出现QTcF>450毫秒。此外，在试验期间没有观察到临床相关的心律失常。特别是，没有观察到尖端扭转型室心动过速(无论显著性或持续性)。
• 在具有QTc延长或存在显著QTc延长风险的患者中，要慎用尼洛替尼，例如长QT/QTc间期综合征，具有不可控制或临床显著性的心脏病病史，包括最近的心肌梗塞、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛或临床显著性心动过缓。
• 猝死
临床试验中，在接受尼洛替尼治疗的患者中观察到显著性心脏病的伊马替尼耐药或不耐受的慢性期或加速期的CML患者中，猝死事件发生率(0.11%)。当与其他药物合用时，除潜在恶性肿瘤之外并未发现出现频率较高，室性心律失常可能为主要原因。根据上市后的暴露量(患者年-0.2%)，估计猝死发生率报告率为每患者年0.02%。在新诊断的Ph+CML慢性期患者的III期研究中，没有猝死报告。
• 心血管事件
在一项新诊断的Ph+CML慢性期患者的随机、III期研究的60.5个月研究中，以及上市后报告的心血管事件包括冠状动脉闭塞性疾病(300mg和400mg每日两次剂量组发生率分别为1.4%和1.1%)、缺血性心脏病(300mg和400mg每日两次剂量组发生率分别为2.2%和6.1%)、缺血性脑血管事件(300mg和400mg每日两次剂量组发生率分别为1.1%和2.2%)。如果出现心血管事件的急性体征或症状，建议患者立即寻求治疗。应评估患者的心血管状态，在尼洛替尼治疗期间根据标准治疗指南监测心血管危险因素，并积极治疗。
• 体液潴留
在一项新诊断的CML慢性期患者的III期研究中，已观察到严重的体液潴留，如胸腔积液、肺水肿、心包积液，该不良不良反应(0.1-1%)。在上市后报告中观察到类似事件。应该谨慎地研究非预期的、快速的体重增加。如在尼洛替尼治疗期间有严重的体液潴留出现，应该评价其原因，并进行相应的治疗(见【用法用量】)。
• 乙肝病毒再激活
乙肝病毒(HBV)慢性携带者在接受BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(例如尼洛替尼)之后可能发生HBV再激活。在某些病例中，与使用BCR-ABLTKI类药物有关的HBV再激活发生急性肝衰竭或暴发性肝炎，并从而导致肝移植或致命性结局(见【不良反应】)。
患者开始在尼洛替尼治疗之前，需检测是否存在乙肝病毒感染。当前正在使用尼洛替尼的患者需接受乙肝病毒再激活检测以识别慢性乙肝病毒携带者。乙肝病毒表面抗原阳性的患者(包括疾病活动期的患者)及在治疗过程中检测发现乙肝病毒阳性的患者，在接受尼洛替尼治疗前应咨询肝病和/或治疗方面的专家。对需要尼洛替尼治疗的乙肝病毒携带者，在整个治疗期间以及治疗终止后数月应已定期监测活动性乙肝病毒感染的状况和体征。
• 对已取得持续深度分子反应的Ph+CML-CP成人患者的特殊监测
终止治疗的条件
符合条件的患者如果确认表达典型BCR-ABL转录本c13a2/b2a2或c14a2/b3a2，可考虑终止治疗。患者必须有典型的BCR-ABL转录本，以能对BCR-ABL水平进行定量检测，对分子反应的深度进行评估以及对终止尼洛替尼治疗后可出现的不良反应进行监测。
• 对终止治疗患者的监测
必须确认测定分子反应水平灵敏度至少MR4.5的定量检测检测来监测符合终止治疗条件的患者的BCR-ABL转录本水平。必须在治疗终止之前和终止治疗期间评估BCR-ABL转录本水平(见【用法用量】)。
• 丧失主要分子反应(MMR)或确认丧失MR4.0(相隔至少4周)的两次连续测量显示反应MR4.0)将在治疗开始后4周内重新开始治疗。需要频繁监测BCR-ABL转录本水平以及全血细胞计数和分类，以检测可能出现的缓解丧失(见【用法用量】)。对于重新开始治疗3个月未能达到MMR的患者，应进行BCR-ABL激酶结构域突变检测。
• 血清脂肪酶升高：使用尼洛替尼会引起血清脂肪酶升高。建议慎用有子脂肪酶炎病史的患者。应定期监测血清脂肪酶水平。如果脂肪酶升高伴有腹痛症状，应中断尼洛替尼给药，并对症状适当对症处理。
• 肝功能异常：使用尼洛替尼可能引起胆红素、ALT/AST和碱性磷酸酶升高，应定期进行肝功能检测。
• 电解质异常：使用尼洛替尼可能引起低钾、低钙、低钾、低钙和低钠血症。在接受尼洛替尼之前必须纠正电解质异常，治疗期间应定期监测电解质。
• 药物相互作用：避免使用CYP3A4强抑制剂或延长QT/QTc的药物，例如拟中枢兴奋剂、抗胆碱药、如果患者使用这样的药物时，应该考虑中断尼洛替尼的服用；如果中断尼洛替尼的治疗，并需要同时服用上述药物时，应密切监测QT/QTc间期。【药物相互作用】
• 尼洛替尼与潜在CYP3A4诱导剂类药物合用可能会使尼洛替尼暴露降低直至有临床相关的程度。因此，在接受尼洛替尼治疗的患者中，合并用药时应选择CYP3A4诱导剂或降低尼洛替尼治疗药物。
• 食物的作用：进食会使尼洛替尼的生物利用度增加。尼洛替尼应与食物一起服用。服药后2小时内应避免摄入高脂肪食物。任何时候都应避免进食葡萄柚汁和其他已知的有抑制CYP3A4作用的物质。【药物相互作用】
• 对于不能吞下胶囊的患者，可以把胶囊的内容物与一茶匙的苹果酱混合在一起，混合后应其他服用。苹果酱不能超过一茶匙，同时不能食用除苹果酱以外的其他食物。【用法用量】
• 肝损害：肝损害对尼洛替尼的药代动力学有中度影响，与对照组中肝功能正常的受试者相比较，在轻度、中度或重度肝损害患者中，稳态下尼洛替尼的预测C_{max}分别增加了29%、18%和22%。临床研究中已经排除了丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)≥2.5或>5，以及与疾病相关的(语言)正常值上限和/或总胆红素≥1.5倍正常值上限的患者。尼洛替尼主要通过肝代谢，因此，肝损害患者的暴露量可能增加。推荐在肝损害患者中谨慎使用，并且应该密切监测这些患者的QT/QTc间期。
• 全胃切除：在全胃切除的患者中，尼洛替尼的生物利用度可能会降低。在这类患者中应该考虑进行更为频繁的随访。
• 溶瘤综合征：溶瘤综合征在患有肿瘤患者中发生长期溶瘤综合征的病例。大多数病例表现出疾病进展、高白蛋白计数和/或脱水。由于可能发生溶瘤综合征，建议在开始尼洛替尼治疗前，纠正有临床表现的脱水并治疗尿酸血症。见【用法用量】。
• 乳糖：尼洛替尼含有乳糖，所以对对于乳糖不耐受、严重的乳糖酶缺陷或葡萄糖-半乳糖吸收障碍等罕见遗传性疾病的患者，不推荐使用尼洛替尼。
• 实验室检查：对接受尼洛替尼的患者，应该根据医生的判断进行一定频率的实验室检查。
• 血脂
在新诊断的CML患者中进行的III期研究中，接受尼洛替尼400mg每日两次的患者中有1.1%出现3或4级总胆固醇升高；然而，在接受300mg每日两次的剂量组中未见3或4级胆固醇升高。建议在开始尼洛替尼治疗前测定血脂，并且在开始治疗后3个月和6个月，以及慢性治疗期间至少每年进行血脂评估(见【用法用量】)。由于一些轻度甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(降脂药物)会通过CYP3A4通路代谢，如果需要使用HMG-CoA还原酶抑制剂治疗开始前请咨询【药物相互作用】。
• 血糖
在新诊断的CML患者中进行的III期研究中，接受尼洛替尼400mg每日两次的患者中有6.9%出现2或3级血糖升高；在接受300mg每日两次的剂量组中有7.2%出现3或4级血糖升高。建议在开始尼洛替尼治疗前测定血糖，并在治疗期间如果出现任何临床症状时也需要进行血糖检测。如果检查结果需要进行干预，医生应根据当地实践和治疗指南进行治疗。
• 对驾驶能力和操作机械器的影响
尚未进行过尼洛替尼对驾驶能力和操作机械器能力的影响的研究。不良反应中如头晕、恶心和呕吐，在接受尼洛替尼治疗期间是有可能出现的，所以对驾驶或操作机械器时应谨慎。
• 对特殊人群的影响
尼洛替尼对年龄小于18岁的儿童和青少年长期的影响尚不清楚。已有接受尼洛替尼治疗的儿童患者出生生长迟缓的病例报告。推荐在接受尼洛替尼治疗的儿童患者中密切监测生长情况。
• 育龄期妇女
育龄期妇女在接受尼洛替尼期间以及治疗结束后至少2周必须采取有效的避孕措施(可使怀孕率低于1%的方法)。
• 妊娠
在妊娠妇女中，没有使用尼洛替尼的数据。动物研究没有证据显示致畸性，但是在引起母体毒性的剂量下，也观察到胚胎毒性和胎儿毒性。在妊娠期间，不应服用尼洛替尼，如果有必要在妊娠期间使用，必须告知患者对胎儿的潜在毒性。
如果正在接受尼洛替尼治疗的妇女考虑怀孕，可根据终止治疗的怀孕标准考虑终止治疗。同时尝试无治疗缓解(TFR)的患者中的怀孕数据有限。如果在TFR阶段计划怀孕，必须告知患者在怀孕期间可能需要重新开始尼洛替尼治疗。
动物数据参见【药理毒理】。
• 哺乳
尚不清楚尼洛替尼是否通过人乳汁排泄。动物研究显示，尼洛替尼会进入乳汁中。由于该药对婴儿的风险尚不可排除，哺乳期间妇女在接受尼洛替尼期间和服用最后一次给药后2周内不应进行哺乳。
• 生育能力
尼洛替尼对于男性和女性生育能力的影响未知。在服用尼洛替尼期间，男性患者必须采用有效的避孕措施。动物实验中，在雄性和雌性大鼠中给予最高试验剂量(大约高于人类推荐剂量的5倍)时，没有观察到药物对精子计数/活力及生育能力产生影响。
【儿童用药】
尼洛替尼在年龄2至18岁的Ph+CML-CP儿童患者中的安全性和

有效性已经确立。对于年龄2岁以下儿童患者和Ph+CML加速期或急性期儿童患者尚无治疗经验。

【老年用药】

对超过65岁的患者，不需要进行特殊的剂量调整。

【药物相互作用】

尼洛替尼是经肝脏中的CYP3A4代谢的，预期CYP3A4是氧化代谢的主要贡献者。尼洛替尼同时也是多重药物外排泵P-糖蛋白(Pgp)的底物。因此，尼洛替尼的系统吸收(包括吸收及随后的消除)可能会受到影响CYP3A4和/或Pgp药物的影响。
• 可能增加尼洛替尼血清浓度的药物
在一项I期研究中，尼洛替尼与伊马替尼(Pgp和CYP3A4的一种底物及调节剂)联合使用，两种药物都对CYP3A4和Pgp有较弱的抑制作用。将这两种药物合用时，伊马替尼的AUC增加了18%至39%，尼洛替尼的AUC增加了18%至40%。
在健康受试者中，当与CYP3A4强抑制剂酮康唑合用时，尼洛替尼的生物利用度增加了3倍。所以应该避免与酮康唑或其他强效CYP3A4抑制剂(如伊曲康唑、伏立康唑、氟康唑、利托那韦、泰利霉素和其它蛋白酶抑制剂)同时使用。可以考虑没有或仅有弱的CYP3A4抑制作用的替代的合并用药。
• 可能减少尼洛替尼血清浓度的药物
在接受CYP3A4诱导剂(利福平，每日600mg，持续给药12天)的健康受试者中，尼洛替尼的总系统暴露量(AUC)大约下降78%。
CYP3A4活性诱导剂可提高尼洛替尼的AUC，从而降低尼洛替尼的血药浓度。同时服用CYP3A4诱导剂(利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、苯妥英、苯妥英)可能减少尼洛替尼的血药浓度。在需要使用CYP3A4诱导剂的患者中，应该考虑具有较弱酶诱导作用的替代药物。
尼洛替尼的溶解度具有pH依赖性，pH较高时溶解度较低。在接受埃索美拉唑(每日一次40mg，持续给药5天)的健康受试者中，胃pH值显著增加，但尼洛替尼吸收只出现小幅度下降(C_{max}降低27%，AUC₀₋₂₄降低34%)。根据数据，尼洛替尼可与埃索美拉唑或其他质子泵抑制剂同时服用。
在一项健康受试者研究中，法莫替丁给药后10小时和给药前2小时给予单剂量尼洛替尼400mg时，未观察到尼洛替尼的药代动力学出现显著变化。因此，当有需要合并使用H2受体阻滞剂时，可在尼洛替尼给药前约10小时和给药后约2小时给予。
在同一项研究中，单剂量尼洛替尼400mg给药前2小时给予一种抑酸剂(氢氧化铝和氢氧化镁/二甲基硅油)未改变尼洛替尼的药代动力学。因此，当有需要合并使用抑酸剂时，可在尼洛替尼给药前约2小时给予。
• 可能改变尼洛替尼血清浓度的药物
在体外，尼洛替尼是CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6和UGT1A1的竞争性抑制剂，其中CYP2C9的Ki值最低(Ki=0.13mM)。酶活性研究表明尼洛替尼可被认为是CYP2B6、CYP2C8和CYP2C9活性的体外诱导剂。
在慢性慢性白血病患者中给予尼洛替尼400mg，每日两次，连续12天，会使咪达唑仑(一种CYP3A4底物)的暴露量增加2.6倍。尼洛替尼是CYP3A4的中度抑制剂。因此，与尼洛替尼联合给药时，其它主要经CYP3A4通路代谢的药物(如某些HMG-CoA还原酶抑制剂)的全身暴露量可能增加。与尼洛替尼联合给药时，可能有必要对是CYP3A4的底物且治疗窗窄的药物(包括但不限于阿芬太尼、环孢霉素、双氢氯噻嗪、麦角胺、芬太尼、西罗莫司和其他克莫司)进行适当的监测和剂量调整。
在健康受试者中，临床相关浓度的尼洛替尼未改变华法林(一种敏感的CYP2C9底物)的药代动力学或药效动力学。尼洛替尼可与华法林合并使用，不会增加华法林的抗凝作用。
• 抗心律失常药和其他可能延长QT/QTc的药物
尼洛替尼应该慎用与患有或可能发展QT/QTc间期延长的患者，包括服用抗心律失常药。如服用胺碘酮、丙吡胺、普鲁卡因胺、奎尼丁、索他洛尔，或服用其它可能延长QT/QTc间期的药物，如氟哌啶、卤泛曲林(halofantrine)、克拉霉素、氟喹诺酮、美沙酮、莫西沙星、苯普地尔和匹莫齐特(【注意事项】)。
• 与食物的相互作用
与食物一同摄入时，尼洛替尼的吸收和生物利用度会增加，导致血药浓度升高。任何时候都应避免进食葡萄柚汁和其它抑制CYP3A4的食物。
• 【药物过量】已有药物过量的病例报告。有人将不明剂量的尼洛替尼与酒精和其它药物一起服用，结果导致患者出现低血糖、低血压、呕吐和腹泻。当过量发生时，应密切监测患者并给予适当的支持治疗。
• 【药理毒理】
• 药理学
尼洛替尼是一种BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂。尼洛替尼可结合并稳定ABL激酶自磷酸化的非活性构象。在体外，尼洛替尼抑制BCR-ABL激酶介导的酪氨酸磷酸化信号的增殖和来源于Ph+CML患者的细胞系增殖。在33个检测的突变中，尼洛替尼能克服32个BCR-ABL激酶突变造成的伊马替尼耐药。由于这种生物化学活性，尼洛替尼选择性抑制所有CML患者的BCR-ABL细胞系及抑制某些染色体异常性原代白血病细胞增殖及诱导细胞凋亡。尼洛替尼与酪氨酸磷酸化的自磷酸化：Bcr-Abl(20-60nM)、PDGFR(69nM)和c-Kit(210nM)。在小鼠CML模型中，尼洛替尼作为单药治疗可降低肿瘤负荷，并延长口服给药后的生存期。
在推荐的CML治疗剂量条件下口服给药后所达到的浓度范围内，尼洛替尼对PDGFR、Kit、CSF-1R、DDR及Ephrin受体激酶有抑制作用(见附表)。此外，尼洛替尼对大多数其他检测的蛋白酪氨酸激酶的影响很小或没有影响，包括Src。

表6尼洛替尼的酪氨酸磷酸化作用(IC₅₀ nM)

BCr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

毒理学研究

一般毒性：

体外心脏安全性研究显示，尼洛替尼可导致家兔离体心脏的HERG电流阻滞和动作电位时程延长，这是QT/QTc间期延长的临床信号。在犬或猴给药39周试验中，或清醒大鼠慢性试验中，未见心电图图检测结果的异常。
犬4周和猴9个月重复给药毒性试验显示，尼洛替尼的主要毒性靶器官是肝脏。造成的改变包括丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶升高以及组织病理学发现(主要包括小管细胞或星形细胞增生/肥大、胆管增生和门静脉周围纤维化)。总体来说，临床生化改变在4周恢复期后完全可逆，组织学改变部分可逆。观察到肝脏影响的最低剂量水平的暴露低于人体剂量800mg/日的暴露。小鼠或大鼠给药26周后，仅观察到轻微的肝脏改变。在大鼠、犬和猴中，观察到的主要反应为可逆性肝酶水平升高。
尼洛替尼可吸收UVB和UVA波段的光线，并可分布到皮肤上，在体外研究中显示出潜在的光毒性，但在体内未见该作用。因此，认为尼洛替尼在患者中引起光敏的风险低。
• 遗传毒性：尼洛替尼 Ames试验、小鼠淋巴瘤染色体畸变试验、L5178Y小鼠淋巴瘤细胞突变和大鼠骨髓微核体试验均为阴性。
• 生殖毒性：在大鼠剂量高至180mg/kg(在雌性和雄性中，AUC分别约为人体推荐剂量下AUC的4-7倍)，以及在兔中给药剂量为300mg/kg(AUC约为人体推荐剂量下AUC的1/2)时，尼洛替尼对雄性和雌性大鼠或雌性的交配和生殖未见影响。在另外一项试验中，在交配前、交配期间和交配后，雄性和雌性大鼠经口服给予尼洛替尼20-180mg/kg/日(AUC约为人体推荐剂量下AUC的1-6.6倍)，大鼠在妊娠期连续给药至第6天，在所有试验剂量下，尼洛替尼均可增加着床后流产和早期吸收，减少活胎数和窝仔数。
在幼仔发育研究中，从产后第1周到初始断奶期(产后第70天)连续经口服给予尼洛替尼2、6和20mg/kg/日。除常规试验参数外，还进行了中枢神经系统的神经发育和行为学评估。与成年动物相比，幼年动物未见对尼洛替尼的敏感性增加，幼年大鼠中的毒性特征与成年大鼠相当，该试验的未观察到有害作用剂量为60mg/kg/日。
• 妊娠大鼠与兔在器官形成期，分别经口服给予尼洛替尼10、30、100mg/kg/日和30、100、300mg/kg/日。在大鼠中，100mg/kg/日剂量(约为人体给药剂量40mg bid时AUC的5.7倍)可见母体毒性(妊娠体重、妊娠子宫重量、净增体重和食物消耗量下降)。尼洛替尼给药剂量≥30mg/kg/日(约为人体给药剂量40mg bid时AUC的2倍)可见胚胎-胎仔毒性，表现为流产和着床后丢失增加；在100mg/kg/日给药剂量时，活胎减少。兔在300mg/kg/日给药剂量(AUC约为人体暴露量的1/2)时，可见母体毒性，表现为死亡、流产、妊娠体重下降与食物消耗减少。在300mg/kg/日时可见胚胎毒性(胚胎吸收增加)和骨骼异常。
• 妊娠大鼠在器官形成期间以及整个哺乳期给予尼洛替尼，出现的不良反应包括妊娠中期，幼仔直至离乳前体重偏低，以及当幼仔达到性成熟时生育力指数下降，这些不良反应均在360mg/m³母体表面暴露量(约为人体给药剂量400mg bid的0.7倍)剂量下发生。在剂量高达120mg/m³(根据体表面积计算，约为人体给药剂量400mg bid的0.25倍)时，母体动物或其幼仔均未见不良反应。
• 致癌性：在2年的大鼠致癌性试验中，尼洛替尼5、15和40mg/kg/日剂量下未见致肿瘤证据。最高剂量的暴露量(AUC)相当于人用剂量800mg/日稳态暴露量(AUC)的2-3倍。非肿瘤性改变的主要毒性靶器官是子宫(子宫扩张、血管扩张、内皮细胞增生、炎症和/或上皮细胞增生)。
在26周的Tg.rasH2小鼠致癌性试验中，尼洛替尼剂量为30、100和300mg/kg/日。300mg/kg/日剂量出现皮肤肿瘤/癌，相当于人用最高剂量800mg/日(400mg/次，每天2次)时人体暴露量(AUC计算)的30-40倍。该试验未见不良反应剂量(NOAEL)为100mg/kg/日，相当于人用最高剂量800mg/日(400mg/次，每天2次)时人体暴露量(按AUC计算)的10-20倍。非肿瘤性改变的主要靶器官为皮肤(皮肤过度增生)、生长中的牙齿(切牙)和牙龈的退化(萎缩和/或牙周和切牙的牙周炎)以及口腔(口腔上皮细胞减少)的炎症和/或严重程度增加)。
【药代动力学】
吸收
绝对生物利用度未知。口服给药3小时后，尼洛替尼达到峰浓度。口服给药后尼洛替尼的吸收大约为30%。与口服溶液(pH为1.2至1.3)相比，尼洛替尼的相对生物利用度大约为50%。如果生物利用度的计算基于口服C_{max}标记的尼洛替尼后，在粪便中的检测到的放射活性的计算，则结果为大约30%。T_{max}在3-5小时。在健康受试者中，与空腹条件服用时相比，与食物同服时，尼洛替尼的C_{max}和AUC分别高112%和82%。进餐后30分钟或2小时后服用尼洛替尼，尼洛替尼的生物利用度分别增加29%和15%。在接受完全切除和部分切除术的患者中，尼洛替尼的吸收分别降低48%和22%。尼洛替尼的吸收是可饱和的。
分布
体实实验显示约98%的尼洛替尼与血浆蛋白结合(白蛋白和α₂-酸性糖蛋白)。尼洛替尼的全血-血浆比是0.68。估计分布容积为174升。尚未对是否透过血脑屏障进行研究。
代谢
尼洛替尼经肝脏代谢。主要代谢途径是通过CYP3A4去甲基和羟化。尼洛替尼原形是血药中的主要成分(87.5%)。其代谢产物对尼洛替尼的药理作用无显著贡献。
消除
在健康受试者中，单次口服放射标记的尼洛替尼后，超过90%的剂量在7天内消除，主要从粪便中排泄。原形药物占给药剂量的68.5%，以代谢产物形式排泄的占21.4%。在尿中排泄的占4.5%(以葡萄糖苷酸的形式)。按每日一次方案多次给药的药代动力学研究得出的消除半衰期约为17小时(CV:33%至43%)。
线性/非线性
通常在给药后第5天达到稳态。对于尼洛替尼的血清暴露量，在400mg每日一次给药时，稳态比首次给药约2倍。在400mg每日两次给药时，稳态比首次增加约3.8倍。尼洛替尼患者间的变异度为中等到高度。
在高于400mg每日两次给药时，尼洛替尼的暴露量与尼洛替尼的总系统暴露量增加量增加，但增加的剂量比例小于血清暴露量的比例。400mg每日两次给药稳态下的血清暴露量比800mg每日一次给药的暴露量高35%。400mg每日两次给药稳态下AUC(按AUC₀₋₂₄计算)比300mg每日两次给药高13%。但在12个月期间内尼洛替尼稳态峰浓度和谷浓度保持不变。当从400mg每天两次增加到600mg每天两次时暴露量增加不明显。
生物利用度/生物等效性研究
单剂量给予尼洛替尼400mg，用两粒每粒含200mg的胶囊的内容物分别与一勺苹果酱混合，与单粒给予两粒每粒含有200mg的完整胶囊的生物等效性研究。
在特殊人群中的药代动力学
尚未在肾损害患者中开展药代动力学方面的研究。
儿童人群
儿童患者接受尼洛替尼230mg/m²每日两次(取整到最接近的50mg整数的剂量，至最大单次剂量400mg)给药后，发现尼洛替尼的稳态暴露量和清除率与接受400mg每日两次给药的成人患者相似(2倍内)。从2岁到<10岁的儿童患者与从≥10岁到<18岁的儿童患者之间暴露量或多次给药后尼洛替尼的药代动力学暴露量相当。体表面积与尼洛替尼清除率相关。
在中国人群中尼洛替尼的药代动力学
有21例中国患者接受尼洛替尼400mg，每日2次的药代数据。尼洛替尼在中国慢性慢性白血病患者中单剂量和多剂量药代动力学特征与以前在中国慢性慢性白血病患者中单剂量多剂量的全球关键性试验中所观察到的结果类似。药代动力学参数比较见下表。
表7中国和自他慢性慢性白血病患者接受和多次给药后的尼洛替尼药代动力学参数比较

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)
第1天				
中国	3.0 (1.0-12.1)	637±506	-	5076±3275
全球的所有受试者 ^a	3.0 (2.0-12.0)	808±421	-	5330±2210
全球的所有白人	3.1 (2.0-12.1)	744±422	-	5055±2154
第15天				
中国	2.0 (0.0-8.0)	2163±987	1025±508	17751±8326
全球的所有受试者 ^a	3.0 (0.0-8.0)	2259±798	1034±554	18015±5851
全球的所有白人 ^b	2.3 (0.0-8.0)	2250±833	933±339	17557±5403

^a包括1名黑人、1名亚洲人和2名西班牙土SD。
^bC_{min}指晨服用12小时后的浓度测定。

【贮藏】

200mg规格：30℃以下保存；
150mg规格：25℃以下保存。

【包装】

PVC/PVDC双层泡罩包装，40粒/盒，120粒/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

JX20250070

【批准文号】

(1) 150mg (按C₁₂H₁₀F₃N₆O₁₀)：国药准字HJ20250067
(2) 200mg (按C₁₂H₁₀F₃N₆O₁₀)：国药准字HJ20250068

【上市许可持有人】

名称：Dr.Reddy's Laboratories Limited
注册地址：Formulation Unit-VII, Plot Nos. P1 to P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh, India
邮政编码：530046
电话号码：0091-40-44346491
传真：0091-40-44346238
网址：www.dreddys.com

【生产企业】

名称：Dr.Reddy's Laboratories Limited
注册地址：Formulation Unit-VII, Plot Nos. P1 to P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh, India
邮政编码：530046
电话号码：0091-40-44346491
传真：0091-40-44346238
网址：www.dreddys.com

【境内联系人及境内责任单位】

名称：昆山龙瑞迪制药有限公司
注册地址：江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号
电话号码：0512-57720202/57702217
传真：0512-57711634
网址：www.rotamreddy.com

SAP Code: 3010024538

150104556 PIL Nilotinib Capsule 150-200mg China_Insert_v1

Issued For Final Production	>	
Issued For Re-Approval	>	
Issued For Approval	>	07.11.2025 16:11

TEMPLE Packaging Pvt. Ltd. Tel:- 28476601, Email:- info@templepackaging.co.in

Customer	>	Dr.Reddy's Laboratories Limited	File No	>	3010024538
Location	>	Hyderabad	SAP Code	>	93539
Product Name	>	PIL Nilotinib Capsule 150-200mg China	Artwork Sr. No.	>	101/11/25
Version Code	>	150104556	Customer AW No.	>	NA
Production No.	>	01	Old File No.	>	NA
Date	>	07.11.2025 16:11	Old Product Code	>	NA
Network Status	>	FINAL	Barcode	>	NA
Open Size	>	95X102 MM	Pharmcode	>	NA
Folding Size	>	fold:60X180+2MM	Perforation	>	NA
Substrate	>	40 GSM Bible paper	Glung	>	NA
Cover Page (PAD)	>	NA	Font Name	>	NA
Cover Pgs Substrate	>	NA	Font Size	>	NA
No of Pages / PAD	>	NA		>	
Remark	>	NA		>	

Black Keyline

Note - This approval will be considered for final printing. Please refer for corrections indicated earlier in this proof also.

Prepared by:	Checked by:	Checked by:	Checked by:	Approved by:
shaji				
07/11/2025				